

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. R. Larsen

**Vergleich der Effekte der thorakalen
Periduralanästhesie und der patientenkontrollierten
intravenösen Analgesie auf postoperative Schmerzen, die
postoperative Lungenfunktion und das Immunsystem bei
Thorakotomien mit Lungenteilresektion**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2007

vorgelegt von:
Dagmar Julika Niedhart
geboren am 2. Juni 1978
in Mannheim

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	6
2. Summary	8
3. Einleitung	10
3.1 Analgesie	10
3.1.1 Periduralanästhesie (PDA)	11
3.1.2 Patientenkontrollierte Analgesie (PCA)	15
3.2 Thorakotomie	15
3.3 Lungenfunktion	16
3.4 Immunantwort des chirurgischen Patienten	17
3.4.1 Interleukine	17
3.5 Fragestellung	20
4. Material und Methodik	21
4.1 Patientenauswahl und Randomisierung	21
4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	22
4.2 Anästhesie	22
4.3 Postoperatives Management	23
4.4 Beurteilung der Analgesiequalität	24
4.5 Lungenfunktion	25
4.6 Scores	25
4.6.1 Postanesthetic Recovery Score nach Aldrete	25
4.6.2 Sedierung	26
4.7 Beurteilung von motorischer und sensorischer Blockade	27
4.8 Vitalparameter und Blutgasanalyse	27
4.9 Messzeitpunkte und Probengewinnung	27
4.9.1 Probenaufarbeitung	28
4.9.2 Messung der Zytokinkonzentration	28
4.10 Statistik	30
5. Ergebnisse	31
5.1 Demographische Daten	31
5.2 Schmerzstärke	32
5.2.1 Schmerzen in Ruhe	32

5.2.2 Schmerzen beim Husten	34
5.3 Lungenfunktion	35
5.3.1 Forciertes expiratorisches Volumen (FEV1)	36
5.3.2 Forcierte Vitalkapazität (FVC)	36
5.3.3 Vitalkapazität (VC).....	37
5.4 Ergebnisse der Scores.....	39
5.4.1 Postanesthetic Recovery Score (PARS)	39
5.4.2 Sedation	39
5.5 Arterielle Blutgasanalyse	39
5.5.1 Arterielle Sauerstoff-Konzentration.....	39
5.5.2 Arterielle Kohlendioxid-Konzentration	40
5.5.3 pH-Wert.....	41
5.5.4 Base Excess (BE)	42
5.5.5 Arterielle Glukose-Konzentration.....	43
5.6 Vitalparameter.....	44
5.6.1 Herzfrequenz.....	44
5.6.2 Blutdruck	44
5.7 Immunologie	44
5.7.1 Interleukin 6.....	44
5.7.2 Interleukin 10.....	45
5.8 Komplikationen	45
5.9 Korrelationen	47
6. Diskussion.....	49
6.1 Wertung der Methodik.....	49
6.1.1 Patientenauswahl	49
6.1.2 Evaluation der Schmerzen	50
6.1.3 Durchführung der Spirometrie	50
6.1.4 Blutgasanalyse	50
6.1.5 Erhebung von Scores.....	50
6.1.6 Messzeitpunkte und Probengewinnung.....	51
6.1.7 Auswahl der gemessenen Zytokine.....	51
6.1.8 Messung der Zytokinkonzentration.....	51
6.2 Diskussion der Ergebnisse	52

6.2.1 Klinische Resultate.....	52
6.2.2 Immunantwort.....	55
6.3 Schlussfolgerung	57
7. Literaturverzeichnis.....	58
8. Danksagung.....	69
9. Lebenslauf	70

Abkürzungsverzeichnis

aBGA	Arterielle Blutgasanalyse
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
BE	Base Excess
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen innerhalb einer Sekunde
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HES	Hydroxyethylstärke
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
LA	Lokalanästhetikum
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
PARS	Postanesthetic Recovery Score
PCA	Patient Controlled Analgesia
PDA	Peridurale Anästhesie und Analgesie
PDK	Periduralkatheter
TEA	Thorakale epidurale Anästhesie und Analgesie
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	Visuelle Analogskala
VC	Vitalkapazität

1. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Thorakotomien gehören zu den schmerzhaftesten chirurgischen Eingriffen überhaupt. Eine adäquate Anästhesie und postoperative Analgesie ist besonders wichtig, um postoperative Komplikationen zu vermeiden. Systemische Analgesie mit Opioiden und Nicht-Opioiden wird immer noch als Basis oder sogar Goldstandard für die Behandlung postoperativer Schmerzen angesehen. Eine thorakale epidurale Anästhesie und Analgesie ist häufig die Methode der Wahl, wenn es um die Behandlung von Schmerzen nach Thorakotomie geht. Welche Methode der Patientenpopulation sowohl eine bessere Schmerztherapie als auch bessere Lungenfunktion bietet, galt es in dieser Studie zu zeigen.

Material und Methodik: Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission des Saarlandes und schriftlicher Einwilligung nach Aufklärung über die Studie am Vorabend der Operation, wurden 45 Patienten, bei denen eine elektive Lungenteilresektion vorgesehen war, zu entweder Allgemeinanästhesie plus Patienten kontrollierte Analgesie mit Piritramid, Allgemeinanästhesie plus thorakale epidurale Analgesie mit Lokalanästhetikum (Bupivacain) oder Allgemeinanästhesie plus thorakale epidurale Analgesie mit Opioid (Sufentanil) und Lokalanästhetikum (Bupivacain) randomisiert. Präoperativ und 4-stündlich über die ersten 24 Stunden postoperativ beurteilten die Patienten ihre Schmerzen auf einer Visuellen Analogskala. Jeweils präoperativ, direkt postoperativ, 8 Stunden postoperativ und 24 Stunden postoperativ wurde eine Spirometrie (Vitalkapazität, forcierte Vitalkapazität, forciertes expiratorisches Volumen innerhalb einer Sekunde) durchgeführt und Blut für die Bestimmung von Interleukin-6 und Interleukin-10 abgenommen.

Ergebnisse: Die Schmerzlinderung war in der Gruppe mit thorakaler Epiduralanästhesie mit Kombination aus Sufentanil und Bupivacain sowohl in Ruhe als auch beim Husten zu den meisten Zeitpunkten signifikant besser als in den anderen beiden Gruppen. Die Gruppe mit thorakaler Epiduralanästhesie mit Opioid und Lokalanästhetikum zeigte ebenfalls die besten Werte in der postoperativen Spirometrie. Patienten, die eine Epiduralanästhesie mit Bupivacain alleine erhielten,

hatten eine signifikant höhere Rate von motorischen Blockaden als die Gruppe mit Sufentanil und Bupivacain.

Schlussfolgerung: Thorakale epidurale Analgesie mit Sufentanil und Bupivacain erreicht nach Thorakotomien eine bessere Analgesie als eine thorakale epidurale Analgesie mit Bupivacain alleine oder eine Patienten kontrollierte Analgesie. Bei der Messung der postoperativen Lungenfunktion schneidet ebenfalls die Gruppe der epiduralen Analgesie mit Sufentanil und Bupivacain am besten ab.

2. SUMMARY

Comparison of the effect of thoracic epidural anaesthesia and patient controlled intravenous analgesia concerning postoperative pain, postoperative lung function and the immune system in thoracotomies with partial lung resection

Background: Thoracotomies are among the most painful operations. Adequate anesthesia and analgesia are important to avoid postoperative complications. Systemic analgesic treatment with opioids and non-opioids is still considered to be the basis or even the gold-standard of postoperative pain therapy. A thoracic epidural anesthesia is often to be considered the method of choice to treat pain after thoracic surgery. The aim of this study was to determine which method results in the best pain relief and lung function after thoracotomy.

Material and Methods: After approval by the local ethics committee and obtaining written informed consent, 45 patients scheduled for lung resection were randomized to either general anesthesia plus patient controlled analgesia with Piritramid postoperatively, general anesthesia plus thoracic epidural analgesia delivering local anesthetics (Bupivacaine) or general anesthesia plus thoracic epidural analgesia delivering a combination of an opioid (Sufentanil) and local anesthetics (Bupivacaine respectively). Before surgery and every 4 hours during postoperative day one, the patients rated their pain on a Visual Analog Scale. Preoperatively and immediately, 8 and 24 hours postoperatively a spirometry (Vital Capacity, Forced Vital Capacity, Forced Expiratory Volume in 1 second) was performed and blood was drawn to measure the levels of Interleukin-6 and Interleukin-10.

Results: Pain relief was significantly better in the group receiving thoracic epidural analgesia with Sufentanil and Bupivacaine in rest and while coughing. Also

the group receiving thoracic epidural analgesia with opioid and local anesthetic performed better in the postoperative spirometry. Patients receiving thoracic epidural analgesia with Bupivacaine alone experienced significantly more motor blocks compared to the group with combination of Sufentanil and Bupivacaine.

Conclusion: Thoracic Epidural Analgesia with Sufentanil and Bupivacaine provides better pain relief after thoracotomy than epidural with Bupivacaine alone or patient controlled analgesia. Furthermore the group with epidural analgesia administering Sufentanil and Bupivacaine achieves best results concerning postoperative lung function.

3. EINLEITUNG

3.1 Analgesie

Nach großen chirurgischen Eingriffen und insbesondere nach thoraxchirurgischen Operationen sind die Patienten postoperativ starken Schmerzen ausgesetzt. Die Linderung dieser Schmerzen hat unter ethisch-moralischen und pathophysiologischen Gesichtspunkten einen hohen Stellenwert für ärztliches Handeln. Eine gute Schmerztherapie ist vor allem in der frühen postoperativen Phase notwendig, da sie eine frühe Mobilisierung des Patienten ermöglicht, das subjektive Befinden des Patienten deutlich verbessert und die perioperative Stressreaktion mit ihren negativen Folgen auf nahezu alle Organsysteme reduziert. Die Patienten müssen nicht nur schmerzfrei sein, sondern müssen auch in der Lage sein tief durchzuatmen, effektiv abzuhusten und die postoperative Physiotherapie mitzumachen. Dies ist essentiell, um postoperative pulmonale sowie kardiovaskuläre Komplikationen zu reduzieren. ⁽¹⁰¹⁾

Um eine gute postoperative Schmerztherapie nach Thorakotomien zu gewährleisten, gibt es heutzutage verschiedene Ansätze. Einsetzbar sind die peridurale Analgesie mit Lokalanästhetika (LA) und/oder Opioiden, die systemische Analgesie (patientenkontrollierte Analgesie oder konventionelle Schmerztherapie) mit Opioiden, die systemische Analgesie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, eine Interkostalnervenblockade, sowie ein paravertebraler Nervenblock. Auch eine intrapleurale Blockade ist denkbar. Alle Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile. Die in dieser Studie verwendeten Analgesieverfahren werden genauer erläutert.

Studien belegen, dass sowohl mit epiduraler Schmerztherapie als auch mit patientenkontrollierter intravenöser Analgesie nach großen, schmerzhaften Eingriffen eine effektive Analgesie erzielt werden kann. ⁽⁴⁹⁾ ⁽⁵⁷⁾ Bezüglich der Überlegenheit eines der beiden Verfahren herrscht nach derzeitiger Datenlage noch Uneinigkeit.

3.1.1 Periduralanästhesie (PDA)

Eine allgemein anerkannte Schmerztherapie nach Thorakotomien ist die epidurale Applikation von Analgetika. Erstbeschreiber der Epiduralanästhesie war der Gynäkologe Walter Stoeckel. Er führte 1908 die erste Epiduralanästhesie in der Geburtshilfe durch. Die erste kontinuierliche Form der epiduralen Anästhesie wurde 1949 von Martinez Curbelo beschrieben. Für thorakale Eingriffe ist eine Ausschaltung der Segmente Th2 bis Th8 erwünscht. Der Periduralkatheter wird daher auf Höhe Th5/6 bzw. Th6/7 gelegt.

Die peridurale Anästhesie bzw. Analgesie hat neben den positiven Effekten auf das Schmerzempfinden auch einen Einfluss auf die kardiale, pulmonale und gastrointestinale Pathophysiologie des Patienten.

Eine thorakale Periduralanästhesie mit Lokalanästhetika produziert eine segmentale Blockade der kardialen sympathischen Innervation.⁽⁵⁹⁾ Da die sympathische Innervation bei der Entstehung von Myokardischämien und Infarkten eine Rolle spielt, könnte dies die postoperative Morbidität reduzieren. Der koronare Blutfluss bleibt bei Applikation einer PDA typischerweise unverändert, wobei der Blutfluss in ischämische Gebiete anzusteigen scheint.⁽¹¹⁾ Eine thorakale sympathische Blockade reduziert die Hauptdeterminanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, wie Blutdruck, Herzfrequenz und Kontraktilität. Sie verbessert die Balance zwischen kardialer Versorgung und Verbrauch. Studien an chirurgischen Hochrisikopatienten haben gezeigt, dass die peridurale Anästhesie und Analgesie mit Lokalanästhetika und Opioiden die kardiale Morbidität signifikant senkt.⁽¹¹⁴⁾ (8)
⁽¹⁰⁸⁾ Weiterhin scheint die intraoperative epidurale Gabe von Lokalanästhetika einen Einfluss auf die perioperative Hyperkoagulabilität im Rahmen der chirurgischen Stressantwort im Sinne einer antikoagulatorischen Wirkung zu haben.⁽⁸⁹⁾ (68) (13)
Dieser Effekt könnte dafür verantwortlich sein, dass die Inzidenz von tiefen Beinvenenthrombosen beim Einsatz einer PDA gesenkt wird.⁽⁸⁸⁾

Eine thorakale epidurale Anästhesie und Analgesie kann das Auftreten von postoperativen Atelektasen, Pneumonien und Hypoxien reduzieren.⁽³⁰⁾ (80) (6) (41)
⁽⁴²⁾ Studien haben gezeigt, dass bei epiduraler Anwendung von Opioiden im Vergleich zur systemischen Applikation signifikant weniger Atelektasen auftreten und die Inzidenz von pulmonalen Komplikationen sinkt. Ebenso konnte die Verabreichung

von epiduralen Lokalanästhetika die Häufigkeit von Atelektasen und Pneumonien signifikant senken. ⁽⁶⁾ Es wurde auch gezeigt, dass eine thorakale PDA mit früherer Extubation einhergeht. ⁽²⁵⁾ Einige Studien haben die postoperative Spirometrie als repräsentativen (surrogaten) Marker für das postoperative pulmonale Outcome verwendet. Allerdings konnte die PDA hier noch keine signifikante Verbesserung zeigen. Einige randomisierte Studien zeigten keinerlei Verbesserung der pulmonalen Funktion durch den Einsatz einer PDA. Allerdings handelte es sich hierbei um Studien, die vor allem gesunde Patienten ohne erhöhtes Risiko für Komplikationen eingeschlossen haben, die die postoperative Analgesie nicht kontrolliert haben oder denen es an ausreichender statistischer Power gefehlt hat. ^(25, 46) ⁽⁴³⁾

Ein postoperativer Ileus ist mit Schmerzen und der durch den chirurgischen Stress verursachten sympathischen Aktivität assoziiert und hat einen erheblichen Effekt auf Morbidität und Länge des Krankenhausaufenthaltes. ⁽⁵⁹⁾ ⁽¹⁸⁾ Eine Blockade des afferenten Schmerzsignals und der efferenten sympathischen Reflexbögen durch intra- und postoperative epidurale Analgesie unterdrückt diese Stressantwort und verringert den Effekt der Operation auf die Darmfunktion. Einige Studien haben eine schnellere Erholung der Darmfunktion in Patienten mit PDA gezeigt. ^(18, 35, 59, 60, 98)

Weiterhin verringert die PDA die postoperative Stressantwort ⁽⁹⁷⁾ und reduziert die Häufigkeit des akuten Nierenversagens; ⁽⁸⁸⁾ im Vergleich zur Allgemeinanästhesie ist die postoperative Beeinträchtigung der kognitiven Funktion reduziert. ^(9, 32)

Neben all diesen positiven Effekten hat die thorakale PDA auch einige potentielle Komplikationen und Risiken aufzuweisen. Bei dem Einsatz von Lokalanästhetika kann eine systemische Absorption und vor allem die versehentliche intravasale Applikation zu Krämpfen, Atemdepression, Koma, kardialen Arrhythmien und hämodynamischer Instabilität (v. a. Hypotension und Bradykardie) führen. ⁽⁴⁵⁾ Ein weiteres Problem der postoperativen Analgesie ist die Opioid-induzierte Atemdepression, die allerdings im Vergleich mit intravenösen (i.v.) Opioiden bei epiduraler Anwendung deutlich seltener auftritt. ⁽³¹⁾ Auch eine Sedierung tritt bei epiduraler Anwendung der Opioide nicht so häufig auf wie bei i.v. Applikation. ⁽⁶⁶⁾ Ein postspinaler Kopfschmerz kann nach versehentlicher Punktion der Dura auftreten. Eine solche Punktion kommt bei 0,32% bis 1,23% der thorakalen epiduralen Anästhesien vor. ⁽³³⁾ ^(90, 102, 113) Die schwerwiegendste Komplikation ist die

Paraplegie, die das Ergebnis eines epiduralen Hämatoms während Katheterplatzierung oder -entfernung sein kann. Die Inzidenz eines epiduralen Hämatoms beträgt weniger als 1:150000. ⁽¹⁰⁵⁾ Symptomatische epidurale Hämatome sind meist mit gleichzeitiger Antikoagulation assoziiert, wobei der Einsatz von niedermolekularem alleinigem Heparin als sicher gilt, wenn entsprechende Karenzzeiten eingehalten werden. Auch die vorherige Einnahme von Acetylsalicylsäure stellt keine Kontraindikation für den Einsatz der PDA mehr dar. ⁽¹¹¹⁾

Zur epiduralen Anästhesie und Analgesie werden Lokalanästhetika und Opioide am häufigsten angewandt. Sie vermitteln ihre Wirkung auf verschiedenen Wegen. Opioide binden an spezifische Rezeptoren. Diese Opioidrezeptoren stellen eine heterogene Population dar, die sich in mehrere Subtypen (μ , δ , κ) klassifizieren lässt. Die Kopplung der Opioidrezeptoren an Guanosintriphosphat-bindende Proteine und die dadurch induzierten Effekte, wie Hemmung der Adenylatzyklase und cAMP-Synthese, Aktivierung von Kaliumkanälen und Hemmung von spannungsgesteuerten Kalziumkanälen, bewirken die bekannten erwünschten und unerwünschten Effekte der Opioide. ^(92, 93) Epidurale Opioide vermitteln ihre analgetischen Effekte hauptsächlich durch die Reduktion der Freisetzung von Neurotransmittern, wie Tachykinin und Glutamat, und die postsynaptische Hyperpolarisation der neuronalen Membranen. ⁽²⁶⁾ Als wesentliche Vorteile bei der rückenmarksnahen Anwendung der Opioide gelten die fehlende oder nur geringe Beeinflussung der motorischen und vegetativen Reaktionen, die lange Wirkdauer, die starke Wirkung, eine geringere Inzidenz der Nebenwirkungen verglichen mit einer systemischen Applikation und die weitgehend regionale Begrenzung insbesondere bei lipophilen Opiaten.

Der Hauptwirkungsort epiduraler Lokalanästhetika sind die Wurzeln der Spinalnerven. Um zu den subdural gelegenen Wurzeln zu gelangen, muss das LA durch die Dura diffundieren. Die Lokalanästhetika vermitteln ihre Wirkung über die Blockade spannungsgesteuerter Natriumkanäle. Das ungeladene, basische LA diffundiert durch die Nervenmembran in das Axoplasma, dissoziiert dort in die geladene, kationische Form und lagert sich an die intrazelluläre Bindungsstelle des Natriumkanals an; dadurch wird dessen inaktivierte geschlossene Form stabilisiert. Der Nerv besteht aus verschiedenen Nervenfasern (A-, B- und C-Fasern), die durch das Lokalanästhetikum nicht gleichmäßig blockiert werden. Zuerst entsteht eine

präganglionäre Sympathikusblockade mit Gefäßdilataion und konsekutivem Warmwerden der Haut und Blutdruckabfall. Danach kommt es zur Aufhebung des Temperatur- und Schmerzempfindens. Zuletzt erfolgt die Blockade von Berührung, Druck, Motorik, Vibrations- und Lageempfinden. Die Konzentration des ausgewählten Lokalanästhetikums wird nach der gewünschten Blockade gewählt; eine motorische Blockade erfordert eine höhere Konzentration des LA als eine rein sensorische Blockade. ⁽⁵⁶⁾ Als epidurale Lokalanästhetika werden vor allem Aminoamide wie Bupivacain, Lidocain oder Ropivacain verwendet. Lokalanästhetika erreichen über einen Periduralkatheter eine sehr gute Analgesie, sind aber durch die Sympathikolyse häufig mit Hypotension assoziiert. ⁽²⁰⁾ Um diese Blutdruckabfälle zu verhindern, werden Lokalanästhetika als alleiniges epidurales Schmerzmittel in einer niedrigeren Konzentration eingesetzt, die dann häufig keine adäquate Analgesie mehr gewährleistet. ⁽⁷³⁾ Auch motorische Blockaden treten bei einer gut analgetisch wirksamen Konzentration von epiduralen Lokalanästhetika häufig auf. Da bei der Periduralanästhesie das LA meist in großer Menge in den gefäßreichen Periduralraum injiziert wird, können bei relativer oder absoluter Überdosierung sowie versehentlicher intravasaler Injektion toxische Blutspiegel erreicht werden, die eine neurotoxische (Krämpfe, Koma und Atemlähmung) und kardiotoxische (ausgeprägte Blockade der intrazellulären ATP-Bildung, lange Blockade der Natriumkanäle und des Reizleitungssystems) Wirkung haben.

Im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Opioiden oder Lokalanästhetika erreicht eine Kombination beider Wirkstoffgruppen eine überlegene postoperative Analgesie bei niedrigerer Dosierung der Lokalanästhetika. ⁽¹¹²⁾ ⁽⁵⁵⁾ ⁽⁴⁷⁾ Dadurch ist die Analgesiequalität verbessert und durch die niedrigere Dosierung beider Substanzen die Nebenwirkungsrate reduziert. Es ist noch nicht klar, ob der analgetische Effekt einer Kombination aus Opioiden und LA additiv oder synergistisch ist ⁽⁵⁵⁾ ⁽¹⁷⁾, aber experimentelle Studien weisen auf eine synergistische Wirkung hin. ⁽⁸⁵⁾ ⁽⁴⁸⁾ Die Kombination von epiduralen Opioiden und LA erreicht nach großen chirurgischen Oberbaucheingriffen eine signifikant bessere Analgesie als die patientenkontrollierte Analgesie (PCA) mit Morphin. ^(14, 60, 64)

3.1.2 Patientenkontrollierte Analgesie (PCA)

Eine weitere anerkannte Form der Schmerztherapie nach Thorakotomien ist die patientenkontrollierte intravenöse Analgesie (PCA) mit Opioiden wie z.B. Morphin, Fentanyl, Pethidin, Piritramid, Tramadol oder Pentazocin. Die PCA hat sich in den letzten Jahren als klinisches Routineverfahren bewährt. Durch die individuelle Anpassung an die jeweiligen Schmerzen der Patienten, kann eine bessere Analgesie als durch konventionelle Schmerztherapie erreicht werden. ⁽⁵⁾ Allerdings gehen die Ergebnisse bezüglich der Überlegenheit der PCA im Vergleich zur konventionellen postoperativen Opioidtherapie auseinander. ^(12, 106) Da es sich um kleine handliche Systeme handelt, ist die Mobilität der Patienten nicht beeinträchtigt, was mit zur gesteigerten Zufriedenheit der Patienten beiträgt. ^(5, 12) Die Applikation erfolgt, um eine sichere Wirkung zu erreichen, intravenös, wobei zur Reduktion eines Kumulationsrisikos mit daraus resultierenden Nebenwirkungen auf eine Basisrate verzichtet wird und nur intermittierende Bolusgaben möglich sind. Diese sollten so gesteuert sein, dass die Zeit berücksichtigt wird, die das Medikament benötigt, um den vollen Effekt der Dosis zu erreichen und so das Risiko von Nebenwirkungen zu minimieren. ⁽³⁴⁾

Auch bei der PCA steht die Atemdepression der Patienten als gefürchtete Nebenwirkung im Vordergrund. Die meisten Studien zeigen eine Rate von 0.1% bis 0.8%. Allerdings steigt die Inzidenz auf 1.1% bis zu 3.8% wenn eine kontinuierliche Gabe von Opioiden über die Pumpe hinzukommt. ^{(28, 94, 96) (76)}

3.2 Thorakotomie

Eine Thorakotomie gehört zu den postoperativ schmerzhaftesten chirurgischen Eingriffen überhaupt. ^{(61) (62)} Operation und postoperative Schmerzen beeinträchtigen postoperativ das gleiche Zielorgan – die Lunge. Dadurch entsteht eine signifikante Verbindung zwischen effektiver postoperativer Analgesie und der Rate an Komplikationen (Atelektasen, Infektionen) nach Thorakotomien. ⁽⁶⁾ Die Schmerzen der Patienten haben verschiedene Ursprünge. Diese beinhalten den chirurgischen Schnitt, sowie eventuell die Durchtrennung der Rippen und der

Interkostalnerven. Desweiteren stellt die postoperative Entzündung von Brustwandstrukturen, die nahe an der Wunde liegen eine mögliche Ursache für einen Schmerzreiz dar. Auch die Durchtrennung der Pleura parietalis und das Reiben der am Ende einer Thorakotomie eingelegten Thoraxdrainagen an der Pleura sind als Schmerzauslöser zu nennen. Die Rolle der Thoraxdrainagen als Schmerzauslöser wird oft unterbewertet. Es wurde gezeigt, dass die Einlage einer einzelnen Drainage statt der konventionellen zwei Drainagen mit weniger Schmerzen assoziiert ist. ⁽³⁾

3.3 Lungenfunktion

Bei 2 – 4 % aller Patienten, die sich einer elektiven thoraxchirurgischen Operation unterziehen, treten postoperativ pulmonale Komplikationen auf. Bei Notoperationen kann diese Rate auf bis zu 20% ansteigen. ⁽⁸⁴⁾ Chirurgische Eingriffe und mit der Anästhesie verbundene Störungen der physiologischen Abläufe der Atmung verursachen eine postoperative Beeinträchtigung der Lungenfunktion; das ist ein Hauptgrund für postoperative Morbidität. Deshalb könnten anästhesiologische Techniken, die diese postoperative pulmonale Dysfunktion reduzieren, zu einem verbesserten klinischen Outcome führen. ⁽⁵⁹⁾

Während einer Vollnarkose mit mechanischer Beatmung ist der pulmonale Gasaustausch beeinträchtigt. Bei über 90% der Patienten treten intraoperativ Atelektasen auf. ⁽³⁷⁾ Dieses kollabierte Lungengewebe führt zu einem Shunt des Blutflusses. Atelektasen werden sowohl bei Spontanatmung als auch bei Muskelparalyse beobachtet, unabhängig davon, ob ein intravenöses oder Inhalationsanästhetikum verwendet wird. ⁽³⁶⁾ ⁽¹⁰⁰⁾ Die wichtigsten Ursachen von Atelektasen sind der Verlust des Muskeltonus und eine hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration. Diese Atelektasen führen postoperativ zu einer herabgesetzten Lungenfunktion.

Starke Schmerzen sind der wohl wichtigste Grund für die postoperativ schlechte Lungenfunktion der Patienten. Diese kann durch eine adäquate Analgesie verbessert werden. ⁽²¹⁾ ⁽⁶³⁾

Neben den postoperativen Schmerzen trägt eine verschlechterte Funktion des Zwerchfells zu der beeinträchtigten Lungenfunktion bei. ⁽²⁹⁾ Die Unterfunktion des Diaphragmas scheint aus einer reflektorischen Hemmung des N. phrenicus zu resultieren, und ist durch Schmerztherapie nur wenig zu beeinflussen. Weder systemisch verabreichte noch über einen Periduralkatheter zugeführte Opiode können die Funktion des Zwerchfells entscheidend verbessern, wohingegen eine thorakale epidurale Blockade mit Lokalanästhetika zu einer beträchtlichen Verbesserung führen könnte. Diese Verbesserung kommt wohl durch eine Hemmung des inhibitorischen Reflexes zu Stande. ⁽⁸⁰⁾ ⁽⁶³⁾

3.4 Immunantwort des chirurgischen Patienten

Neben Analgesie, Hypnose, Amnesie und Muskelerschlaffung gehört die Aufrechterhaltung der perioperativen Homöostase zu den wichtigsten Aufgaben der Anästhesiologie. In den letzten Jahren haben die möglichen Einflüsse von Anästhetika und Anästhesieverfahren auf das Immunsystem und deren klinische Bedeutung ein immer größeres Interesse geweckt. Einige der normalen Funktionen des Immunsystems werden durch die Kombination von Anästhesie und Chirurgie beeinträchtigt. ⁽⁹⁵⁾ ⁽⁹⁹⁾ Studien legen nahe, dass diese Beeinträchtigung die perioperative Morbidität und Mortalität erhöhen könnte. Das chirurgische Trauma spielt eine Rolle bei der postoperativen Verschlechterung der Immunkompetenz, die mit der Größe des Traumas zunimmt. ⁽⁵³⁾ ⁽⁷²⁾ Einige Anästhetika können die Zytokinantwort beeinflussen. Eine adäquate Analgesie verbessert die Immunkompetenz des bei Operationen gestressten Individuums, wobei besonders die peridurale und spinale Anästhesie günstige Effekte aufzuweisen scheinen. ⁽⁷⁾

3.4.1 Interleukine

Interleukine sind eine Untergruppe der Zytokine und wirken im Körper als Botenstoffe zwischen den Zellen. Da man zur Zeit ihrer Entdeckung annahm, dass sie hauptsächlich von Leukozyten gebildet werden, wurden sie als Interleukine bezeichnet. Heute weiß man, dass sie auch Wirkungen auf andere Zellen haben und

für eine ganze Reihe von Wirkungen außerhalb des leukozytären Zellsystems verantwortlich sind. Wie bei anderen Zytokinen unterscheidet man auch bei den Interleukinen pro-inflammatorische und anti-inflammatorische Interleukine.

3.4.1.1 Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 wird von verschiedenen Zellen des Immunsystems (aktivierte Monozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen u. a.) nach Stimulation durch TNF-a und Interleukin-1 ausgeschüttet. ⁽⁷⁸⁾ Die pro-inflammatorischen Effekte von Interleukin sind hinreichend beschrieben und beinhalten die Stimulation von in der Leber gebildeten Akut-Phase-Proteinen und die Aktivierung von Immunozyten. Bei großen Operationen, Verbrennungen und Trauma wird IL-6 vermehrt ausgeschüttet. ⁽¹¹⁵⁾ ⁽⁸¹⁾ ⁽³⁸⁾ ⁽⁷⁷⁾ Weiterhin sind erhöhte IL-6 Spiegel mit intraoperativem Blutverlust und dem Ausmaß von Gewebeschädigung assoziiert. ⁽⁶⁷⁾ ⁽²³⁾ Auf der Oberfläche polymorphkerniger Leukozyten bewirkt IL-6 eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen, die zur Verlangsamung des Blutstromes und zur Migration der Leukozyten in entzündetes Gewebe führen.

Neben den pro-inflammatorischen Effekten besitzt Interleukin-6 auch anti-inflammatorische Effekte. Es wurde gezeigt, dass IL-6 die Freisetzung von pro-inflammatorische Zytokinen wie TNF-a, IL-1 und GM-CSF direkt hemmt und endogene Hemmstoffe der pro-inflammatorischen Zytokine induziert. ⁽⁹¹⁾ ⁽¹⁰⁴⁾

Neben peripheren Effekten hat Interleukin-6 eine zentrale Wirkung auf die neuroendokrinen Zellen des hypothalamisch-hypophysären Systems. IL-6 induziert im Hypothalamus eine zentrale Temperaturerhöhung. Weiterhin bewirkt es eine vermehrte Freisetzung des Corticotropin-releasing Hormons (CRH), was zu einer Erhöhung der ACTH-Produktion im Hypophysenvorderlappen führt. Die Nebennierenrinde schüttet daraufhin vermehrt Cortisol aus, das die IL-6 Produktion über ein negatives Feedback hemmt. ⁽¹⁵⁾

Da die Messung von Interleukin-6 während Gewebeschädigung und Stress im Gegensatz zu Interleukin-1 und TNF-a relativ einfach ist, gilt dieses Zytokin als Marker der systemischen Entzündungsreaktion sowie als Prediktor für Morbidität nach chirurgischen Eingriffen. ⁽¹⁰⁾

3.4.1.2 Interleukin 10 (IL-10)

IL-10 zählt zu den anti-inflammatorisch wirkenden Zytokinen. Es ist ein Polypeptid mit 18 kD, das hauptsächlich von Monozyten/Makrophagen, aber auch von B- und T-Lymphozyten synthetisiert wird. Auch die Wirkungen von IL-10 werden über spezifische zellständige Rezeptoren vermittelt. Als anti-inflammatorisches Zytokin bewirkt es eine verminderte Synthese der pro-inflammatorischen Mediatoren TNF- α , IL-1 und IL-8. Außerdem wird die Produktion weiterer anti-inflammatorisch wirkender Substanzen wie z.B. IL-1-Rezeptorantagonist ⁽¹⁹⁾ und von löslichen TNF- α -Rezeptoren ⁽⁴⁰⁾ stimuliert. Es gibt Hinweise dafür, dass die anti-inflammatorische IL-10 Antwort zeitlich nach der TNF- α Antwort abläuft und dadurch einer überschießenden pro-inflammatorischen Reaktion vorgebeugt werden soll. So beobachteten Lin et al. ⁽⁵⁸⁾ das Maximum einer Lipopolysaccharid (LPS)-induzierten IL-10-Antwort nach 3 Stunden. Man geht daher davon aus, dass Interleukin-10 maßgeblich an der Immunsuppression im Sinne eines CARS (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome) nach einer initial pro-inflammatorischen Immunreaktion beteiligt ist. ⁽²⁷⁾

Zytokine	Syntheseorte	Wirkungen
IL-6	Monozyten Makrophagen B-Lymphozyten T-Lymphozyten Endothelzellen Keratinozyten Hepatozyten Fibroblasten	Induktion der Akut-Phase-Reaktion, Hämatopoese, Differenzierung von B-Lymphozyten, Regulation der B- und T-Lymphozytenfunktion, Synergistische Wirkung mit TNF α und IL-1, Freisetzung von sTNFR und IL-1ra, Hemmung der TNF α -Genexpression
IL-10	Monozyten Makrophagen B-Lymphozyten T-Lymphozyten Keratinozyten	HLA-DR Expression ?, TNF- α ?, IL-1 ?, IL-8 ?, PGE ₂ ?, Verminderte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, Aktivierung des Wachstums und der Differenzierung von B-Lymphozyten

Tabelle 1: Übersicht über die im Rahmen dieser Studie gemessenen Zytokine ⁽⁷⁾

3.5 Fragestellung

Aufgrund der unentschiedenen Datenlage zur effektivsten postoperativen Analgesie nach großen thoraxchirurgischen Eingriffen mit Thorakotomie wurden in der vorliegenden Arbeit in einer prospektiven randomisierten klinischen Studie die Wirksamkeit der geläufigsten Methoden untersucht - die epidurale Anästhesie bzw. Analgesie und die patientenkontrollierte intravenöse Analgesie.

1. Welches Verfahren bietet die wirksamere Analgesie nach Thorakotomien?
Ist die kontinuierliche epidurale Anästhesie mit postoperativer epiduraler Analgesie hinsichtlich der postoperativen Schmerztherapie der intravenösen patientenkontrollierten Analgesie überlegen?
2. Welchen Einfluss haben die Analgesieformen auf die postoperative Lungenfunktion als repräsentativen klinischen Marker für die postoperative pulmonale Morbidität?
3. In welchem Ausmaß wird die perioperative Immundefizienz, gemessen anhand von IL-6 und IL-10, durch die beiden Verfahren beeinflusst?
4. Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit bei Analgesie, Lungenfunktion und Immunsystem bei Verabreichung von Opioiden mit Lokalanästhetika versus Lokalanästhetika alleine in den epiduralen Raum?

4. MATERIAL UND METHODIK

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt und in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Kooperation mit der chirurgischen Klinik der Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar, durchgeführt. Es handelte sich um eine monozentrische, prospektive, randomisierte Studie.

4.1 Patientenauswahl und Randomisierung

Für die vorliegende Studie wurden Patienten ausgewählt, die sich einer elektiven Thorakotomie mit Lungenteilresektion unterzogen. Die Patienten wurden am Vortag der Operation über die Studie aufgeklärt. Es wurden sämtliche Fragen der Patienten beantwortet und daraufhin deren schriftliches Einverständnis eingeholt. Untersucht wurden 45 Patienten der ASA-Gruppen II und III. Eine geblockte Randomisierung erfolgte zu gleichen Teilen auf drei Gruppen mit je 15 Patienten.

- **Gruppe I:** 15 Patienten, die eine Allgemeinanästhesie mit postoperativer i.v.-Piritramid-PCA erhielten
- **Gruppe II:** 15 Patienten, die eine Kombinationsanästhesie mit thorakaler Periduralanästhesie mit Bupivacain und eine postoperative kontinuierliche Bupivacain-Periduralanalgesie erhielten
- **Gruppe III:** Das Management in der dritten Gruppe entsprach dem der zweiten Gruppe, zusätzlich wurde jedoch intra- und postoperativ Sufentanil peridural appliziert.

4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

4.1.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, deren schriftliche Einverständniserklärung vorlag. Die Patienten mussten zwischen 30 und 70 Jahre alt sein. Von chirurgischer Seite musste eine einseitige elektive Thorakotomie mit Lungenteilresektion, wobei dies höchstens einer Bilektomie rechts entsprach, vorgenommen werden. Der Operationsbeginn sollte zwischen 8:00 Uhr und 12:00 Uhr liegen.

4.1.1.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Gerinnungsstörungen (Quick < 50, PTT > 45, Thrombozyten < 100) oder einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern innerhalb der letzten sieben Tage präoperativ. Eine Glucocorticoidtherapie oder chronische Schmerztherapie mit Opioiden oder nichtsteroidalen Antiphlogistika führten ebenfalls zum Ausschluss. Weitere Ausschlusskriterien waren eine Schwangerschaft, erhebliche Adipositas (Body Mass Index > 30), eine präoperativ vorbestehende bakterielle Infektion (systemisch oder lokal im Bereich der Punktionsstelle) und neurologische Erkrankungen. Patienten mit postoperativer Nachbeatmung länger als eine Stunde sowie postoperativer rektaler Temperatur < 35° Celsius wurden aus der Studie ausgeschlossen.

4.2 Anästhesie

Vor Einleitung der Narkose wurde den Patienten 500 ml Kristalloidlösung (Jonosteril®) sowie 500ml einer Kolloidlösung (Voluven® (6% HES 130/0.4)) infundiert. Patienten der Gruppe II (Lokalanästhetikum) und der Gruppe III (Lokalanästhetikum plus Opioid) bekamen vor der Narkoseeinleitung einen thorakalen Periduralkatheter (Perifix Soft 500; B. Braun Melsungen AG; Melsungen / Deutschland) auf Segmenthöhe Th5/Th6 oder Th6/Th7 über einen medianen oder paramedianen Zugang gelegt. Die Punktion erfolgte im Sitzen. Der Periduralraum

wurde nach der Widerstandsverlusttechnik identifiziert. Nach dem Einführen des Periduralkatheters erfolgte die Gabe einer Testdosis von 3 ml Bupivacain 0.5%, um eine eventuelle intrathekale Lage des Periduralkatheters auszuschließen. Nach 5 Minuten wurde der Katheter mit weiteren 7ml Bupivacain 0.5% (plus 20 µg Sufentanil bei Gruppe III) aufgespritzt. Angestrebt wurde eine minimale präoperative Blockadeausdehnung von Th3 bis L2. Bei ungenügender Ausdehnung der PDA nach 30 Minuten wurde eine Nachinjektion von 3ml vorgenommen.

Die Allgemeinanästhesie wurde mit 0,5 µg/kg Sufentanil, 2 mg/kg Propofol und 0,6 mg/kg Atracurium eingeleitet. Nach der Einleitung bekamen alle Patienten 1000 mg Paracetamol als Suppositorium verabreicht. Die Narkose wurde mit ca. 3 Vol% Desfluran F_{et} , 0,1 - 0,5 µg/kg/min Remifentanil über Perfusor und 10 mg Atracurium-Boli bei Bedarf aufrechterhalten.

Bei einem Blutdruckabfall (MAP < 60 mmHg) wurden Akrinor und Volumen (Sterofundin®) gegeben. Bei einer Herzfrequenz < 45 pro Minute wurde Atropin injiziert.

1.5 Stunden nach der Testdosis wurde in Gruppe II und III der PDA-Perfusor (Bupivacain 0.25% (+1 µg/ml Sufentanil in Gruppe III)) mit einer Laufgeschwindigkeit von 6 ml/h gestartet.

4.3 Postoperatives Management

Zur postoperativen Schmerztherapie erhielten alle Patienten 1000 mg Paracetamol 6-stündlich. In Gruppe I erhielten die Patienten zusätzlich zur Hautnaht und bei Bedarf im Aufwachraum 0,1 mg/kg Piritramid und danach eine PCA-Pumpe mit Piritramid. Diese gab Bedarfsboli von 3 mg ab und war auf ein Lock-out-Intervall von 10 Minuten eingestellt. Die angegebenen Dosierungen konnten bei unzureichender Analgesie erhöht werden. In den beiden Gruppen mit Periduralkatheter wurde die peridurale Infusion postoperativ fortgeführt. Bei Schmerzen konnten Boli von 4 ml maximal halbstündlich appliziert werden und die Infusionsrate in 2 ml/h-Schritten erhöht werden. Ebenso wurde diese bei VAS > 30 in Ruhe oder > 50 beim Husten (VAS -Skala von 0 - 100) oder bei sensorischer

Blockade tiefer als Th 4 und/oder höher als Th 10 um 2 ml/h erhöht. Patienten, die trotz dieses Schemas über unzureichend therapierte Schmerzen klagten, konnten im Ausnahmefall zusätzlich Piritramid-Boli i.v. erhalten. Bei einer sensorischen Blockade höher als Th 2 oder tiefer als L 3 oder einer motorische Blockade der Beine erfolgte eine Erniedrigung der periduralen Infusionsrate um 2 ml/h. Ebenso wurde bei Zeichen einer Opiat-Überdosierung in der Sufentanil-Gruppe die Infusionsgeschwindigkeit in Schritten von 2 ml/h reduziert. Die postoperative Überwachung erfolgte bei allen drei Gruppen für 24 Stunden auf der anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Homburg.

4.4 Beurteilung der Analgesiequalität

Zur Evaluierung der Schmerzen der Patienten wurde eine visuelle Analogskala (VAS) (siehe Abbildung 1) herangezogen. Nach dieser wurden die Patienten präoperativ, im Aufwachraum und danach vierstündlich jeweils in Ruhe und beim anschließenden Husten befragt. Die visuelle Analogskala ist ein semiquantitatives Verfahren für die Schmerzmessung. Der Patient muss dabei seine Schmerzen auf einer Skala von 0 (=keine Schmerzen) bis 100 (= stärkster vorstellbarer Schmerz) einschätzen und durch einen Strich markieren. Bei wiederholter Dokumentation gibt diese Methode einen orientierenden Überblick über den zeitlichen Schmerzverlauf und den Erfolg der Schmerztherapie.

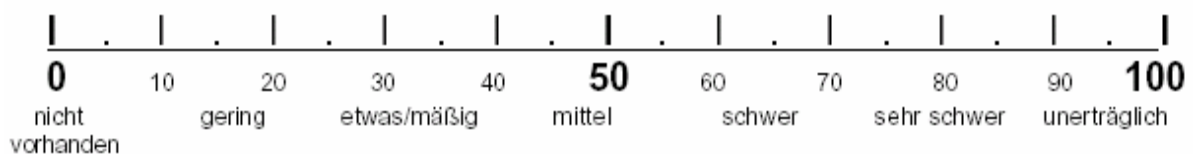


Abbildung 1: Visuelle Analog-Skala (VAS)

4.5 Lungenfunktion

Bei allen Patienten wurde zu folgenden Zeitpunkten eine Lungenfunktion durchgeführt:

- T₁: präoperativ
- T₂: unmittelbar postoperativ
- T₃: 8 Stunden nach Operationsbeginn
- T₄: 24 Stunden nach Operationsbeginn

Die respiratorische Funktion wurde anhand von Vitalkapazität (VC), forcierter Vitalkapazität (FVC) und forciertem expiratorischem Volumen innerhalb einer Sekunde (FEV₁) beurteilt. Die Messungen wurden mit einem Vitalograph Compact II Spirometer (Firma Vitalograph Ltd., Buckingham, UK) durchgeführt, wobei jeweils die Beste von drei Messungen in die Wertung einging. Der erste Messzeitpunkt der Patienten diente als Kontrolle und Referenzwert und wird im Ergebnisteil mit 100% angegeben. Diese Messung wurde vor der Einlage eines Periduralkatheters und vor Beginn der Anästhesie (Sedierung) erhoben.

4.6 Scores

In der vorliegenden Studie wurde bei allen Patienten präoperativ, kontinuierlich im Aufwachraum und dann vierstündlich der PARS (Postanesthetic Recovery Score) (siehe Tabelle 2) nach Aldrete und ein Sedierungsscore erhoben. Die Protokollierung und Auswertung erfolgte anhand standardisierter Erhebungsbögen für den jeweiligen Score.

4.6.1 Postanesthetic Recovery Score nach Aldrete

Der Postanesthetic Recovery Score (PARS) oder Aldrete Recovery Score ist ein Score, der ursprünglich zur Beurteilung von Patienten im Aufwachraum erstellt

wurde. Er berücksichtigt insgesamt 5 Parameter: Die Aktivität des Patienten, die Atmung, den Blutdruck, das Bewusstsein und die Hautfarbe. Die Originalpublikation zum Postanesthetic Recovery Score erschien 1970. ⁽¹⁾ Bei dem modifizierten PARS ist die Hautfarbe durch Puls-Oxymetrie ersetzt worden, um auch die Sauerstoffsättigung zu erfassen. ⁽²⁾

	2	1	0
Aktivität	Bewegt alle vier Extremitäten spontan oder nach Aufforderung	Bewegt zwei Extremitäten spontan oder nach Aufforderung	Bewegt sich weder spontan noch nach Aufforderung
Atmung	Atmet tief durch, hustet ausreichend	Eingeschränkte Atmung, Luftnot	Apnoe
Kreislauf	Blutdruck $\pm 20\%$ vom Ausgangswert vor Narkose	Blutdruck $\pm 20-50\%$ vom Ausgangswert vor Narkose	Blutdruck $> \pm 50\%$ vom Ausgangswert der Narkose
Bewusstsein	Vollkommen wach	Durch Anruf erweckbar	Reagiert nicht
Hautfarbe	Rosig	Blass, fleckig, ikterisch usw.	Zyanotisch

Tabelle 2: Post Anesthesia Recovery Score n. Aldrete

4.6.2 Sedierung

Die Sedierungstiefe wurde anhand einer 5-Punkte-Skala bezüglich Wachheit und Sedierung beurteilt:

- 1= schlafend, nicht weckbar
- 2= schlafend, schwer erweckbar
- 3= schlafend, leicht erweckbar
- 4= wach und ruhig
- 5= wach und unruhig

4.7 Beurteilung von motorischer und sensorischer Blockade

Die sensorische Blockade bei Epiduralanästhesie wurde vierstündlich anhand von Warm-Kalt-Diskriminierung bestimmt. Zur Bestimmung einer motorischen Blockade wurde der 4-Punkte-Score nach Bromage herangezogen:

0= volle Beweglichkeit des Beines

1= Knie beugen möglich

2= Fuß bewegen möglich

3= keine Bewegung des Beines oder Fußes möglich

4.8 Vitalparameter und Blutgasanalyse

Herzfrequenz und Blutdruck wurden 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 Minuten nach PDA-Anlage, sowie 0, 5, 10, 15 Minuten nach Einleitung und 0, 15, 30, 45, 60, 90 min nach OP-Beginn dokumentiert. Postoperativ wurden diese vierstündlich festgehalten. Zu den vier Zeitpunkten T_1 bis T_4 wurde Blut für eine arterielle Blutgasanalyse (aBGA) aus einem Katheter in der A. radialis entnommen und bezüglich pH, pCO_2 , pO_2 , BE und Blutzucker beurteilt. Für die Bestimmung wurde ein kommerziell erhältliches Blutgasanalysegerät verwendet.

4.9 Messzeitpunkte und Probengewinnung

Als Versuchsmaterial diente arterielles Blut von Patienten mit Lungenteilresektionen. Die Blutentnahme erfolgte zu folgenden Zeitpunkten aus einem arteriellen Katheter in der A. radialis:

- T₁: präoperativ
- T₂: unmittelbar postoperativ
- T₃: 8 Stunden nach Operationsbeginn
- T₄: 24 Stunden nach Operationsbeginn

Zur Blutentnahme wurden kommerziell erhältliche, pyrogenfreie Kunststoffmonovetten (Serum-Monovette[®], Zitrat-Monovette[®], Heparin-Monovette[®], EDTA-Monovette[®]) der Firma Sarstedt/Nümbrecht verwendet. Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Entnahme auf Eis gelagert in das Forschungslabor transportiert und unter sterilen Bedingungen weiterverarbeitet.

4.9.1 Probenaufarbeitung

Jeweils 5ml Blut aus den Zitrat-Monovetten wurde auf 5ml Ficoll geschichtet und anschließend 20 Minuten bei 2400 x g und 4° C zentrifugiert. Die übrigen Monovetten wurden bei 4000 x g und 4° C für 10 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurde jeweils ca. 1ml des Serumüberstandes aller Monovetten entnommen und in Eppendorf-Reaktionsgefäßen bis zur weiteren Verarbeitung bei -80° C gelagert.

4.9.2 Messung der Zytokinkonzentration

Die Messung der Zytokinkonzentrationen erfolgte innerhalb von drei Monaten nach Blutabnahme mit kommerziell erhältlichen ELISA-Kits der Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, und wurde entsprechend der vom Hersteller beschriebenen Methode durchgeführt (siehe Tabelle 3).

Für die Messung der Zytokine IL-6 und IL-10 wurden jeweils spezifische ELISA-Kits verwendet:

- h-Interleukin-6 ELISA
- h-Interleukin-10 ELISA

4.9.2.1 Prinzip der ELISA-Messung

Die beiden monoklonalen Maus-Antikörper erkennen unterschiedliche, in der Rezeptor-bindenden Region liegende, Epitope des zu messenden Zytokins, so dass nur biologisch wirksames Zytokin gemessen wird. Das im Proben- oder Standardmaterial enthaltene Zytokin wird im ersten Inkubationsschritt von biotinmarkierten Wandantikörpern und von Peroxidase (POD)-konjugierten Detektionsantikörpern gebunden. Der gebildete Komplex wird dabei über den biotinmarkierten Antikörper an die streptavidinbeschichtete Wand der Mikrotiterplatte fixiert. Im darauf folgenden Waschschrift werden ungebundene Antikörper ausgewaschen und unspezifische Bindungen gelöst. In einem zweiten Inkubationsschritt wird, nach Zugabe von Tetramethylbenzidin (TMB) als Substrat für die im Komplex gebundene POD, eine Farbreaktion initiiert. Nach Zugabe einer Stopplösung erfolgt die photometrische Messung. Die Farbintensität ist der Zytokinkonzentration proportional. Für jede Testserie werden Standards mit bekannten Konzentrationen mitgeführt und eine Bezugskurve durch Auftragen von Extinktion gegen Konzentration erstellt. Die Zytokinkonzentration im Probenmaterial wird durch Ablesen an dieser Kurve ermittelt.

Bei allen Assays wurde die Absorption mit einem ELISA-Reader (Mikrotek Laborsysteme GmbH, Overath) gemessen und mit Hilfe des Softwarepakets „MikroWin“ (Mikrotek Laborsysteme GmbH, Overath) analysiert.

	h-IL-6 ELISA	h-IL-10 ELISA
Sensitivität	> 10 pg/ml	> 5 pg/ml
Messbereich	5 - ca. 1000 pg/ml	5 - ca. 700 pg/ml
Intra-Assay Varianz	<8 %	< 6 %
Inter-Assay Varianz	<15 %	< 12 %

Tabelle 3: Informationen zu den verwendeten ELISA-Kits

* Sensitivität angegeben als Detektionsgrenze („*Limit of detection*“); Zahlenwerte sind Angaben als Grenzwert, Bereich oder Mittelwert \pm Standardabweichung.

[Quellen: Diagnostics GmbH. Instruction Manual h-Interleukin-6 ELISA, Version 3, July 1999; Roche Diagnostics GmbH. Instruction Manual h-Interleukin-10 ELISA, 1999]

4.10 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes und unter Verwendung des kommerziell erhältlichen Software-Pakets SigmaStat[®] (Version 2.03, SPSS Science Software GmbH, Erkrath); für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde das Zeichenprogramm SigmaPlot 2000[®] (Version 8.0, SPSS Science Software GmbH, Erkrath) benutzt.

Für die Datenanalyse galt: Alle nominalen Daten wurden als Kontingenztafel angeordnet und mittels exaktem Fisher-Test bzw. Chi-Quadrat-Test verglichen. Bei den stetigen Daten erfolgte zuerst eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Waren die Kriterien für eine parametrische Testung erfüllt, wurde zum Vergleich von zwei Gruppen der ungepaarte t-Test oder bei mehr als zwei Gruppen eine einfaktorielle Varianzanalyse (one way ANOVA) durchgeführt. Bei wiederholten Messungen wurde innerhalb einer Gruppe der gepaarte t-Test bzw. die Varianzanalyse für wiederholte Messungen („*repeated measures ANOVA*“) verwendet, zur Analyse des Einflusses von zwei Merkmalen die zweifaktorielle Varianzanalyse für wiederholte Messungen. Wurde bei einer Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied festgestellt, erfolgte anschließend der Student-Newman-Keuls-Test zur post-hoc-Analyse für multiple Vergleiche bzw. der Bonferroni-Test zur post-hoc-Analyse für Vergleiche gegen eine Kontrollgruppe. Waren die Kriterien für die Durchführung parametrischer Testverfahren nicht erfüllt, so wurden entsprechende nichtparametrische Analyseverfahren (Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test, Kruskal-Wallis-Test bzw. Friedman-Test) angewandt. Alle Tests wurden mit zweiseitiger Fragestellung durchgeführt, das Signifikanzniveau als $p < 0,05$ festgelegt und die Daten, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben, als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) dargestellt. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte als Liniendiagramm.

5. ERGEBNISSE

5.1 Demographische Daten

48 Patienten wurden zu Allgemeinanästhesie entweder plus PCA, plus TEA mit Bupivacain oder plus TEA mit Sufentanil und Bupivacain randomisiert. 3 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, von denen ein Patient intraoperativ bei schwerer koronarer 3-Gefäß-Erkrankung einen Myokardinfarkt erlitt und daraufhin intubiert blieb, bei einem Patienten eine einseitige Pneumonektomie durchgeführt wurde und bei einem Patienten das Einlegen des Periduralkatheters nicht möglich war. Die Patienten der drei Therapiegruppen waren bezüglich Geschlecht, Alter, Größe, Operationszeit, Einlungen-Ventilationszeit, der Gesamt-Anästhesiezeit und der Gabe von Akrinor vergleichbar. Ein signifikanter Unterschied bestand bezüglich des Gewichtes in den beiden Gruppen mit Periduralkatheter. Auch die Eingriffe und die ASA-Zugehörigkeiten der Gruppen waren vergleichbar (siehe Tabelle 4). Bezüglich der Spirometrie Parameter (VC, FVC und FEV1) gab es präoperativ keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

		Gruppe 1 Allgemeinanästhesie	Gruppe 2 PDK Bupivacain	Gruppe 3 PDK Opioid/Bupivacain
Patienten	[n]	15	15	15
männlich		11	9	11
weiblich		4	6	4
Alter	[Jahre]	55,3±9,7	59,2±8,6	58,3±10,9
Gewicht	[kg]	73,9±16	64,3±11,5 [†]	81,5±9,8
Größe	[cm]	172,5±8,7	170,6±7,7	172,1±9,4
Op-Zeit	[min]	124,4±49,3	106,5±41,7	126,1±39,6
ELV-Zeit	[min]	80,8±40,8	62,3±21,8	93,5±39,5
Anästhesie-Zeit	[min]	176,1±52,9	153,3±48,9	169,1±42,7
Akrinor	[ml]	1,3±1	1,5±1,2	1,1±0,9

Tabelle 4: Demographische Daten

[†] p<0,05 bei Vergleich von PDK (LA) und PDK (LA + Opioid)

5.2 Schmerzstärke

5.2.1 Schmerzen in Ruhe

Die Patienten der PDK-Gruppe mit Opioid und Lokalanästhetikum gaben durchgehend die geringsten Schmerzen auf der Visuellen Analogskala (VAS) an. Dabei waren signifikante Unterschiede zur PDK-Gruppe mit Bupivacain zu den Zeitpunkten 12, 16, 20 und 24 Stunden postoperativ zu beobachten. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe hatte die PDK-Gruppe mit Opioiden im Aufwachraum sowie 4, 8,

12 und 16 Stunden postoperativ signifikant niedrigere Werte auf der VAS-Skala. Im Aufwachraum hatte die PDK-Gruppe mit Bupivacain noch signifikant geringere Schmerzen als die Kontrollgruppe. 12 Stunden bis 24 Stunden postoperativ berichtete die Kontrollgruppe über tendenziell geringere Schmerzen als die Bupivacain-Gruppe (siehe Abbildung 2).

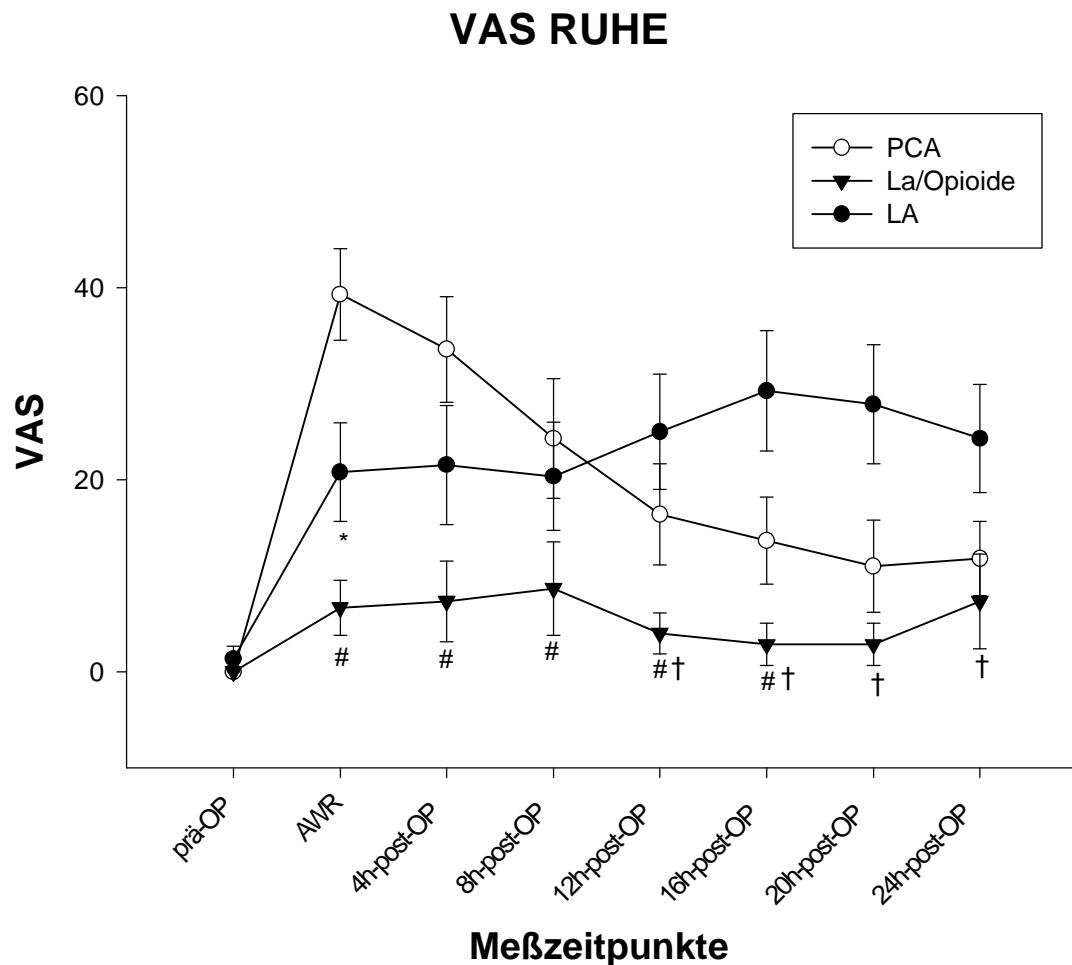


Abbildung 2: VAS in Ruhe prä- und postoperativ

* $p < 0,05$ im Vergleich PCA und PDK (LA)

$p < 0,05$ im Vergleich PCA und PDK (LA + Opioid)

† $p < 0,05$ im Vergleich PDK (LA) und PDK (LA + Opioid)

5.2.2 Schmerzen beim Husten

Auch beim Husten gaben die Patienten der PDK-Gruppe mit LA und Opioiden durchgehend geringere Schmerzen an, als die beiden Vergleichsgruppen. Die Gruppe mit LA und Opioiden hatte zu den Zeitpunkten 12, 16 und 20 Stunden postoperativ signifikant geringere Schmerzen als die Gruppe, die über den PDK nur LA erhielt. Verglichen mit der PCA-Gruppe hatte die PDK-Gruppe mit LA und Opioiden vom Aufwachraum (AWR) bis 16 Stunden postoperativ signifikant geringere Werte auf der Schmerzskala. Die PDK-Gruppe mit LA hatte im AWR sowie 4 und 8 Stunden postoperativ signifikant geringere Werte als die PCA-Gruppe bezüglich der Schmerzen beim Husten (siehe Abbildung 3).

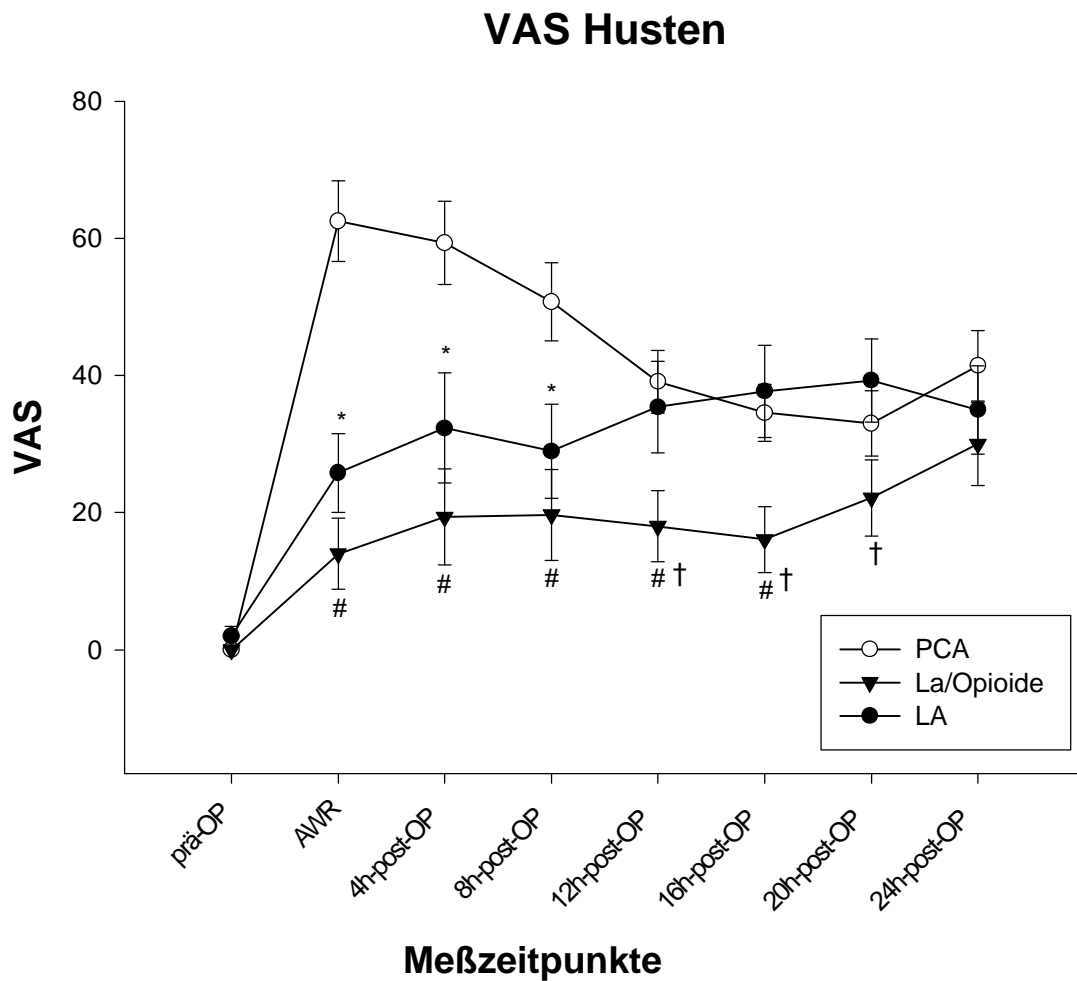


Abbildung 3: VAS beim Husten prä- und postoperativ

* $p < 0,05$ im Vergleich PCA und PDK (LA)

$p < 0,05$ im Vergleich PCA und PDK (LA + Opioid)

† $p < 0,05$ im Vergleich PDK (LA) und PDK (LA + Opioid)

5.3 Lungenfunktion

Für die Auswertung der Lungenfunktion wurden die jeweiligen Ausgangswerte der einzelnen Patienten mit 100% gleichgesetzt. Die postoperativen Werte wurden in Prozenten des Ausgangswertes angegeben.

5.3.1 Forciertes expiratorisches Volumen (FEV₁)

In der Spirometrie zeigte die PDK-Gruppe mit LA und Opioid die höchsten Werte, was das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde angeht. Statistische Signifikanz wurde gegenüber der Gruppe mit PCA im Aufwachraum und 8h postoperativ erreicht (siehe Abbildung 4). Bei allen Gruppen war postoperativ ein deutlicher Abfall des FEV₁ zu beobachten.

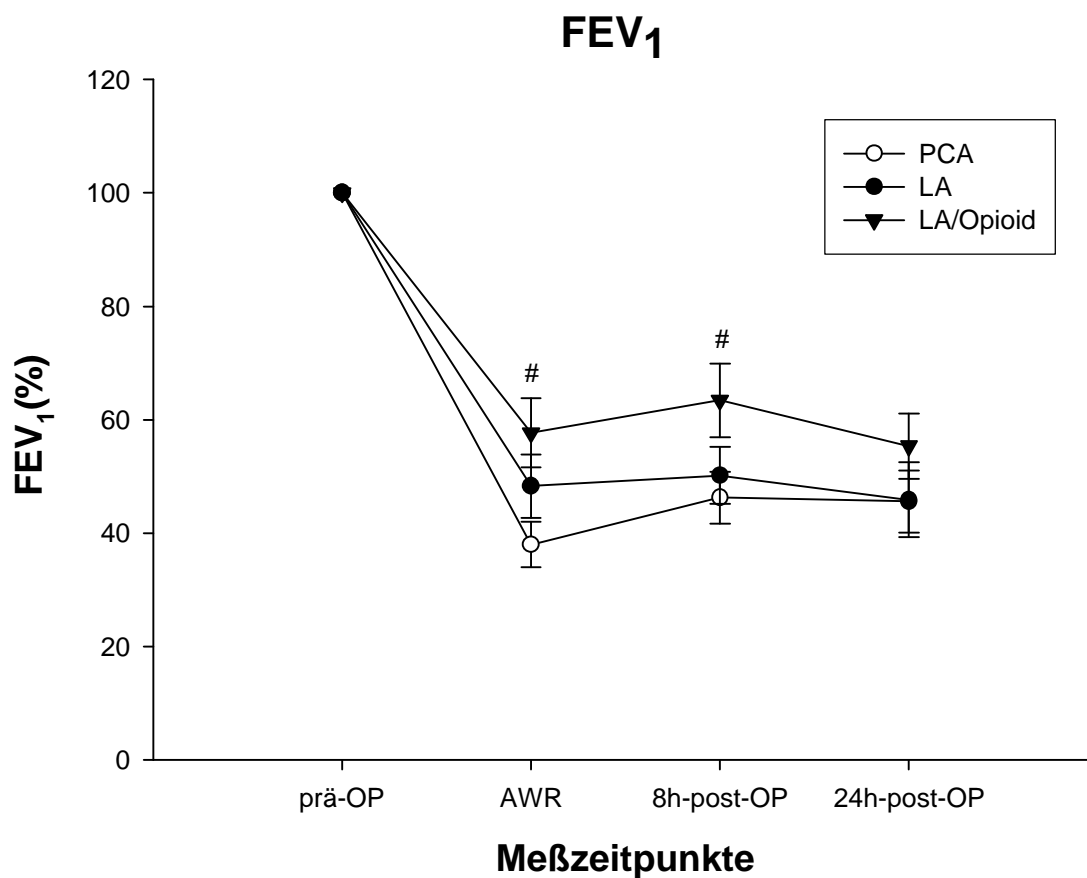


Abbildung 4: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde prä- und postoperativ

$p < 0,05$ im Vergleich PCA und PDK (LA + Opioid)

5.3.2 Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Bei allen Gruppen zeigte sich postoperativ ein Abfall der FVC. Die forcierte Vitalkapazität war in der PDK-Gruppe mit LA und Opioid zu allen Zeitpunkten signifikant besser als in der PDK-Gruppe mit LA alleine. Im AWR und 8 Stunden

postoperativ war die PDK-Gruppe mit Opioiden der PCA-Gruppe signifikant überlegen. Zwischen der PDK-Gruppe mit LA und der Kontrollgruppe mit PCA gab es keine signifikanten Unterschiede. Während die PDK-Gruppe mit LA im AWR gegenüber der Kontrollgruppe noch höhere Werte erzielte, war dies 8h und 24h postoperativ nicht mehr der Fall (siehe Abbildung 5).

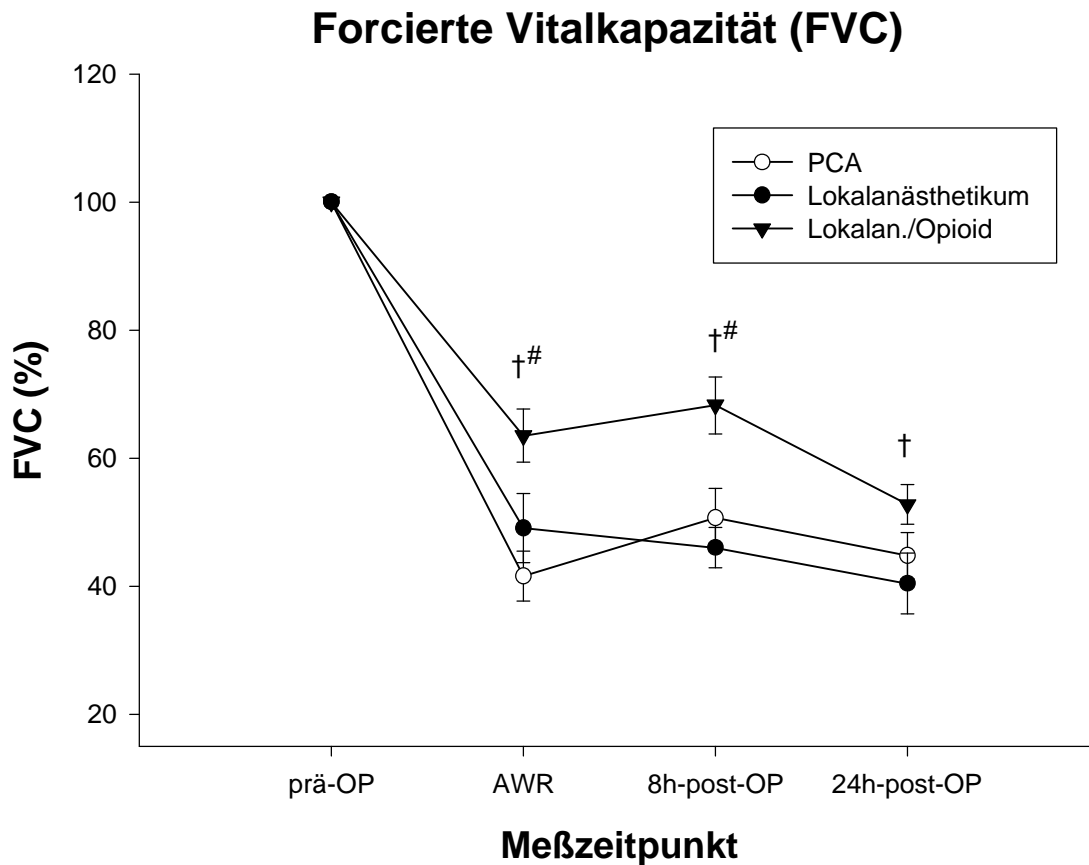


Abbildung 5: Forcierte Vitalkapazität prä- und postoperativ

[#] p<0,05 im Vergleich PCA und PDK (LA + Opioid)
[†] p<0,05 im Vergleich PDK (LA) und PDK (LA + Opioid)

5.3.3 Vitalkapazität (VC)

Die Vitalkapazität (VC) war in der PDK-Gruppe mit Opioid vor allem im Aufwachraum und 8 h postoperativ höher als in den beiden anderen Gruppen. 24h postoperativ hatten die PDK-Gruppe mit Opioid und die Kontrollgruppe mit PCA

ähnlich hohe Werte, wohingegen die PDK-Gruppe mit LA tiefere Werte zeigte. Eine statistische Signifikanz bestand allerdings nicht (siehe Abbildung 6). Im Aufwachraum zeigten alle drei Studiengruppen einen signifikanten Abfall der Vitalkapazität verglichen mit präoperativ. Über den zweiten bis vierten Messzeitpunkt zeigten sich keine signifikanten Veränderungen innerhalb der Gruppen.

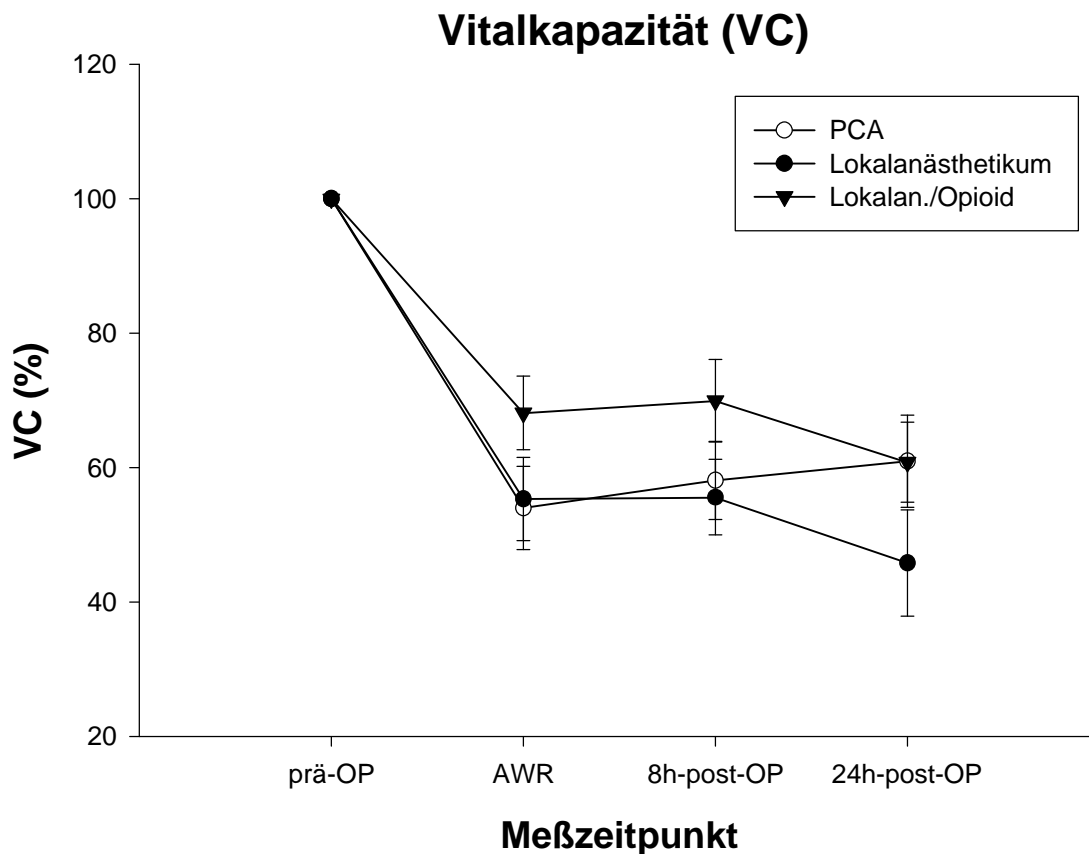


Abbildung 6: Vitalkapazität prä- und postoperativ

5.4 Ergebnisse der Scores

5.4.1 Postanesthetic Recovery Score (PARS)

Bei der Evaluation des PARS gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit PDA oder der Kontrollgruppe. Die Patienten erreichten zu den meisten Zeitpunkten die höchstmögliche Punktzahl von 10. Abweichungen auf 9 oder 8 gab es selten und war durch Blutdruckschwankungen, eine motorische Blockade (siehe auch Komplikationen) oder nächtliches Schlafen erklärt.

5.4.2 Sedation

Zwischen den drei Gruppen gab es auch bezüglich der Sedation keine Unterschiede. Die Patienten waren durchgehend wach und ruhig und während der nächtlichen Beurteilung immer leicht weckbar.

5.5 Arterielle Blutgasanalyse

5.5.1 Arterielle Sauerstoff-Konzentration

Bezüglich der Sauerstoffkonzentration im arteriellen Blut gab es in den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 5). Im zeitlichen Verlauf zeigten sich 8h und 24h postoperativ niedrigere Werte als präoperativ, was sich aufgrund der großen Streubreite allerdings nicht als signifikant erwies. Hierbei ist die postoperative Sauerstoffgabe natürlich als interagierender Faktor zu sehen und beeinflusst die Ergebnisse.

	Präoperativ	AWR	8 h postoperativ	24 h postoperativ
PCA	161,3 ± 144,9	139,8 ± 122,9	97,3 ± 30,9	87,6 ± 29
PDK (LA)	134,1 ± 112,6	145,4 ± 118,8	110,2 ± 31,9	88 ± 24
PDK (LA+Opioid)	128 ± 110,6	134,5 ± 56,4	102,9 ± 14,5	89,2 ± 21

Tabelle 5: Arterielle Sauerstoffkonzentration; prä- und postoperativ [mmHg]

5.5.2 Arterielle Kohlendioxid-Konzentration

Präoperativ gab es in der arteriellen CO₂-Konzentration keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Aufwachraum tendierte die Kontrollgruppe zu einer höheren arteriellen CO₂-Konzentration als die beiden Gruppen mit Periduralkatheter. Auch 8 Stunden postoperativ wies die Kontrollgruppe die höchsten CO₂-Werte auf, wobei zu diesem Zeitpunkt die PDK-Gruppe mit LA signifikant niedrigere Werte zeigte. 24h postoperativ hatten die Patienten der PDK-Gruppe mit LA immer noch signifikant niedrigere Werte als die Kontrollgruppe und die Kontrollgruppe zeigte einen Trend zu höheren Werten als die PDK-Gruppe mit LA und Opioiden (siehe Tabelle 6). Postoperativ wiesen die Patienten der PCA Gruppe und der PDK Gruppe mit LA und Opioid durchgehend signifikant höhere pCO₂ Werte auf als präoperativ. In der postoperativen Periode gab es keine Unterschiede innerhalb dieser Gruppen. Dahingegen zeigte die PDK Gruppe mit LA zwar einen signifikanten Anstieg im Aufwachraum, wobei sich diese Werte im Verlauf signifikant bis 24h postoperativ reduzierten. Beim letzten Messzeitpunkt bestand kein signifikanter Unterschied zum präoperativ gemessenen Wert.

	Präoperativ	AWR	8 h postoperativ	24 h postoperativ
Kontrollgruppe	36,9 ± 4,5	50,6 ± 7,9	47,7 ± 6,3	46,6 ± 6,7
PDK (LA)	37,7 ± 3,6	46,8 ± 4,4	41,9 ± 4,1 *	39,4 ± 4,1 *
PDK (LA+Opioid)	39,4 ± 2,6	46 ± 5,7	44,1 ± 5,2	45,4 ± 6,3

Tabelle 6: Arterielle Kohlendioxid-Konzentration; prä- und postoperativ [mmHg]

* p<0,05 bei Vergleich PDK mit Lokalanästhetikum und Kontrollgruppe

5.5.3 pH-Wert

Präoperativ gab es keine signifikanten Unterschiede in den drei Gruppen. Im Aufwachraum hatte die Kontrollgruppe signifikant niedrigere pH-Werte als die beiden Gruppen mit PDK. 8 Stunden postoperativ wies die Kontrollgruppe immer noch niedrigere Werte als die beiden anderen Gruppen auf. Allerdings konnte eine Signifikanz nur im Vergleich mit der PDK-Gruppe mit LA und Opioid gezeigt werden. 24 h postoperativ wiesen sowohl die Kontrollgruppe als auch die PDK-Gruppe mit LA und Opioid untereinander keine Unterschiede auf, zeigten jedoch beide signifikant niedrigere Werte als die PDK-Gruppe mit LA (siehe Tabelle 7). Die Kontrollgruppe mit PCA zeigte einen signifikanten pH-Abfall im Aufwachraum und 8h postoperativ verglichen mit präoperativ. 24h postoperativ zeigte sich ein signifikanter Anstieg im Vergleich zum Aufwachraum und kein Unterschied mehr zum präoperativ gemessenen Wert. Die PDK-Gruppe mit LA zeigte im AWR einen signifikanten Abfall im Vergleich zu den präoperativ gemessenen pH-Werten und stieg im Verlauf zu jedem Messzeitpunkt signifikant mit dem pH-Wert an. 24h postoperativ fanden wir einen signifikant höheren pH-Wert als präoperativ. In der PDK-Gruppe mit LA und Opioid fanden wir im Vergleich zu präoperativ einen signifikanten Abfall des pH-Wertes im AWR, 8h und 24h postoperativ erholten sich die Werte jedoch wieder und zeigten keinen Unterschied zum Ausgangs-pH.

	Präoperativ	AWR	8h postoperativ	24h postoperativ
Kontrollgruppe	7,46 ± 0,04	7,37 ± 0,05 ^{*#}	7,40 ± 0,04 [*]	7,44 ± 0,05 [*]
PDK (LA)	7,45 ± 0,03	7,41 ± 0,03	7,43 ± 0,03	7,48 ± 0,04
PDK (LA+Opioid)	7,44 ± 0,02	7,40 ± 0,04	7,43 ± 0,03	7,44 ± 0,03 [†]

Tabelle 7: Arterieller pH; prä- und postoperativ

* p<0,05 im Vergleich Kontrollgruppe und PDK (LA)

p<0,05 im Vergleich Kontrollgruppe und PDK (LA + Opioid)

† p<0,05 im Vergleich PDK (LA) und PDK (LA + Opioid)

5.5.4 Base Excess (BE)

Der Base Excess zeigte weder präoperativ noch postoperativ signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen (siehe Tabelle 8). Innerhalb der Kontrollgruppe mit PCA zeigte sich im Vergleich zum präoperativen BE-Wert 8h und 24h postoperativ signifikant höhere Werte. Im Aufwachraum war noch keine Veränderung im BE zu sehen. Innerhalb der PDK Gruppen sowohl mit LA alleine als auch mit Opioid kombiniert stieg der BE tendenziell über die Zeit an, einen signifikanten Anstieg konnten wir allerdings erst 24h postoperativ sehen.

	Präoperativ	AWR	8 h postoperativ	24 h postoperativ
Kontrollgruppe	3,0 ± 1,4	3,5 ± 2,0	4,8 ± 2,4	7,4 ± 3,0
PDK (LA)	2,9 ± 2,2	4,7 ± 2,0	3,7 ± 1,7	6 ± 2,2
PDK (LA+Opioid)	3,5 ± 1,5	4,2 ± 1,9	5,1 ± 2,7	6,6 ± 2,8

Tabelle 8: Arterieller Base Excess; prä- und postoperativ

5.5.5 Arterielle Glukose-Konzentration

Präoperativ hatten alle drei Gruppen vergleichbare Glukose-Konzentrationen im arteriellen Blut. Im Aufwachraum hatte die PDK-Gruppe mit LA und Opioiden signifikant niedrigere Werte als die beiden Vergleichsgruppen. 8h postoperativ zeigte die PDK-Gruppe mit Opioiden tendenziell niedrigere Glukose-Werte als die beiden anderen Gruppen. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ließen sich aber weder hier noch 24h postoperativ zeigen (siehe Tabelle 9). Sowohl die Kontrollgruppe mit PCA als auch die PDK-Gruppe mit LA zeigten sowohl im AWR als auch 8h postoperativ jeweils signifikante Anstiege in der Blutglukosekonzentration. 24h postoperativ sahen wir zwar noch einen signifikant höheren Wert als vor der Operation, allerdings im Vergleich zu 8h postoperativ wieder einen signifikanten Abfall. Die PDK-Gruppe mit LA und Opioid zeigte einen Anstieg der Blutglucose im AWR, 8h postoperativ signifikant erhöhte Werte und im Verlauf eine signifikante Reduktion zum 24h Wert, der allerdings noch signifikant höher als postoperativ war.

	Präoperativ	AWR	8 h postoperativ	24 h postoperativ
Kontrollgruppe	104,2 ± 15,3	141,8 ± 19,8	187,2 ± 32,3	142,3 ± 23,8
PDK (LA)	106,9 ± 18,0	136,9 ± 28,3	197,9 ± 47,4	162,7 ± 41,1
PDK (LA+Opioid)	103,9 ± 10,4	120,7 ± 18,7 ^{#†}	171,5 ± 25,8	145,7 ± 21,1

Tabelle 9: Arterielle Glukose-Konzentration; prä- und postoperativ [mg/dl]

[#] p<0,05 im Vergleich Kontrollgruppe und PDK (LA + Opioid)

[†] p<0,05 im Vergleich PDK (LA) und PDK (LA + Opioid)

5.6 Vitalparameter

5.6.1 Herzfrequenz

Weder präoperativ, noch intra- oder in den ersten 24 Stunden postoperativ ließen sich Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich der Herzfrequenz feststellen.

5.6.2 Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck war in der Kontrollgruppe 5, 10 und 15 Minuten nach Intubation, sowie 5, 10 und 15 Minuten nach Operationsbeginn signifikant höher als in den beiden Gruppen mit Periduralkatheter. Postoperativ ließen sich keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen feststellen. Innerhalb der Kontrollgruppe zeigte sich im Aufwachraum ein tendenzieller Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks. 8h postoperativ sahen wir signifikant niedrigere Werte als präoperativ und im AWR. Innerhalb der PDK Gruppe mit LA sahen wir im Aufwachraum keine Veränderung zu präoperativ, im Verlauf dagegen einen Abfall des MAP, der 24h postoperativ signifikant niedriger war als präoperativ und im AWR. Innerhalb der PDK Gruppe mit LA und Opioid sahen wir im Aufwachraum noch keine Veränderungen, allerdings 8h und 24h postoperativ einen signifikant niedrigeren mittleren arteriellen Blutdruck als präoperativ und im AWR.

5.7 Immunologie

5.7.1 Interleukin 6

Präoperativ hatten alle drei Gruppen vergleichbare Konzentrationen von Interleukin 6 (IL-6), wobei die Werte im postoperativen Verlauf in allen Gruppen einen Anstieg verzeichneten. Im Aufwachraum, 8h und 24h postoperativ bestand bei der PDK-Gruppe mit Lokalanästhetikum der Trend zu den niedrigsten IL-6-Konzentrationen, es gab allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 10).

	Präoperativ	AWR	8 h postoperativ	24 h postoperativ
Kontrollgruppe	6,5 ± 5,7	263,1 ± 167,1	406,8 ± 334	384,4 ± 355,1
PDK (LA)	12,9 ± 13,4	182 ± 163,9	295,6 ± 148	174,2 ± 87,4
PDK (LA+Opioid)	7,7 ± 10,9	328,9 ± 301,3	370,4 ± 241,2	363,9 ± 365,6

Tabelle 10: Interleukin 6 Konzentrationen [pg/ml]; prä- und postoperativ

5.7.2 Interleukin 10

Bei den Interleukin 10 Werten gab es weder prä- noch postoperativ signifikante Unterschiede zwischen den drei Therapiegruppen (siehe Tabelle 11).

	Präoperativ	AWR	8 h postoperativ	24 h postoperativ
Kontrollgruppe	16,2 ± 13,9	22,3 ± 11,4	21,1 ± 13,1	25 ± 12
PDK (LA)	10,2 ± 10,4	14,3 ± 11,7	19,1 ± 13,9	20,6 ± 11,7
PDK (LA+Opioid)	11,6 ± 12,1	17,4 ± 10,6	19,2 ± 9,7	23,1 ± 12,7

Tabelle 11: Interleukin 10 Konzentrationen [pg/ml]; prä- und postoperativ

5.8 Komplikationen

27% der Patienten (4) aus der Gruppe Periduralkatheter mit Lokalanästhetikum hatten postoperativ einen motorischen Block (siehe Tabelle 12). Der Perfusor wurde daraufhin zurückgestellt, woraufhin sich die Blockade schnell besserte. Weitere Komplikationen traten nicht auf.

	Grad der Blockade (nach Bromage Score)	Zeitraum
Patient 4	1-2	16h (8h bis 24h postop.)
Patient 5	2	16h (8h bis 24h postop.)
Patient 22	3	4h (12h bis 16h postop.)
Patient 26	3	1h (24h postoperativ)

Tabelle 12: Motorische Blockaden

5.9 Korrelationen

Beim Vergleich der verschiedenen Parameter (siehe Tabelle 13) konnten wir weder in positiver noch negativer Hinsicht eine Korrelation zeigen.

Parameter	Korrelationskoeffizient			
	Kontrolle	LA	LA/Opioid	Gesamt
IL-6 vs. FEV₁				
AWR	-0,46	-0,58	-0,21	-0,21
8h postop	-0,34	-0,21	-0,58	-0,28
24h postop	-0,26	-0,30	-0,57	-0,19
Alle Werte postop	-0,27	0,00	-0,41	-0,19
IL-6 vs. FVC				
AWR	-0,70	-0,49	-0,56	-0,47
8h postop	-0,32	0,27	-0,60	-0,25
24h postop	-0,04	-0,27	-0,71	-0,04
Alle Werte postop	-0,16	0,02	-0,56	-0,20
VAS_{Ruhe} vs. FEV₁				
AWR	-0,47	0,26	0,05	-0,21
8h postop	-0,23	-0,38	0,50	-0,07
24h postop	-0,03	-0,36	-0,08	-0,24
Alle Werte postop	-0,29	-0,18	0,18	-0,16
VAS_{Husten} vs. FEV₁				
AWR	-0,62	0,17	0,22	-0,19
8h postop	0,11	-0,14	0,33	-0,06
24h postop	0,20	0,06	-0,15	0,00
Alle Werte postop	-0,21	0,00	0,11	-0,06

VAS_{Ruhe} vs. FVC				
AWR	-0,63	0,25	-0,15	-0,25
8h postop	-0,34	-0,32	0,26	-0,16
24h postop	-0,11	-0,38	-0,05	-0,25
Alle Werte postop	-0,36	-0,12	0,07	-0,20
VAS_{Husten} vs. FVC				
AWR	-0,73	0,23	-0,05	-0,26
8h postop	-0,09	-0,32	0,29	-0,06
24h postop	0,25	-0,05	-0,28	-0,04
Alle Werte postop	-0,22	-0,08	-0,03	-0,13
VAS_{Ruhe} vs. IL-6				
AWR	0,48	-0,54	0,52	0,19
8h postop	-0,13	-0,33	-0,36	-0,16
24h postop	0,18	-0,08	-0,35	-0,11
Alle Werte postop	-0,03	-0,19	-0,14	-0,07
VAS_{Husten} vs. IL-6				
AWR	0,67	-0,33	0,39	0,35
8h postop	0,09	-0,35	-0,22	-0,01
24h postop	0,52	0,13	0,12	0,35
Alle Werte postop	0,26	-0,17	0,13	0,20

Tabelle 13: Korrelationen

6. DISKUSSION

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war der Vergleich von zwei verschiedenen kontinuierlichen Epiduralanästhesie und –analgesie-Regimen versus intravenöse patientenkontrollierte Analgesie zur postoperativen Schmerztherapie nach Thorakotomien. Die PDA wurde entweder mit einer Kombination aus Opioid und Lokalanästhetikum, oder Lokalanästhetikum alleine durchgeführt. Mittels PCA wurde Piritramid verabreicht.

Das Ziel der Studie war zu klären, welches Verfahren dem Patienten postoperativ die bessere Analgesie bietet. Weiterhin wurde getestet, welchen Einfluss die verschiedenen postoperativen Analgesieformen auf die Lungenfunktion als surrogaten Marker für die postoperativen pulmonalen Komplikationen - wie Pneumonie und Atelektasen - und damit das Outcome haben. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit war die Immunantwort der Patienten nach chirurgischem Trauma und deren Beeinflussung durch peridurale bzw. patientenkontrollierte i.v. Analgesie.

6.1 Wertung der Methodik

6.1.1 Patientenauswahl

In die vorliegende Studie wurden 45 Patienten eingeschlossen, die sich einer elektiven Thorakotomie mit Lungenteilresektion unterzogen.

Patienten, die unter chronischer Schmerztherapie mit Opioiden standen, wurden von der vorliegenden Studie ausgeschlossen, da deren Opioidbedarf nicht mit dem anderer Patienten vergleichbar gewesen wäre und in diesem Patientenkollektiv die Schmerzempfindung vielfältigen Einflüssen unterliegen kann. Aus immunologischen Gesichtspunkten wurden immunsupprimierte Patienten nicht in die Studie eingeschlossen, da mit einer Beeinträchtigung der Immunantwort gerechnet werden musste. Dies wurde in vorherigen Studien, die sich mit der Immunfunktion befassen, ebenfalls so gehandhabt. ⁽⁸³⁾

6.1.2 Evaluation der Schmerzen

Die Evaluation der Schmerzen erfolgte anhand einer visuellen Analogskala (VAS). Diese ist heutzutage Standard in der Schmerzforschung sowie im klinischen Alltag. ^{(86) (4) (16)} Ursprünglich wurde die VAS zur Erfassung chronischer Schmerzen entwickelt, wird aber häufig zur Beurteilung akuter Schmerzzustände, insbesondere postoperativer Schmerzen eingesetzt. Studien haben gezeigt, dass die VAS sowohl bei chronischen Schmerzen als auch bei mäßigen bis stärksten Schmerzen lineare Eigenschaften aufweist. ^{(86) (74) (75)}

6.1.3 Durchführung der Spirometrie

Die Spirometrie wurde mit einem kommerziell erhältlichen Spirometer der Firma Vitalograph durchgeführt. Die Flussgenauigkeit des Spirometers ist vom Hersteller mit $\pm 10\%$ bzw. $\pm 0.4 \text{ L}\cdot\text{s}^{-1}$ angegeben und muss für die Durchführung unserer Versuche als ausreichend betrachtet werden. Diese und ähnliche Spirometer wurden schon häufiger für Studien eingesetzt. ^{(16) (4) (103)}

6.1.4 Blutgasanalyse

Für die Blutgasanalysen wurde zu vier Zeitpunkten (präoperativ, unmittelbar postoperativ, 8 Stunden und 24 Stunden nach Operationsbeginn) ca. 2 ml arterielles Blut entnommen. Dieses wurde unmittelbar mit Hilfe einer Blutgasanalyse ausgewertet, um Ergebnisverfälschungen zu vermeiden.

6.1.5 Erhebung von Scores

Ein Scoring-System dient der Klassifizierung von Patienten. Es soll eine komplexe klinische Situation auf einen Zahlenwert reduzieren, um so eine Vergleichbarkeit klinischer Parameter zu erreichen und eine Grundlage für die weitere Behandlung zu schaffen. Die eingehenden Organe/Organsysteme werden anhand von klinischen Parametern beurteilt und mit einer Punktzahl bewertet. Die Summe dieser Punktzahlen ergibt den Score-Wert. In einen Score sollten möglichst objektiv und einfach zu ermittelnde Parameter eingehen, damit der Score weitgehend

frei von subjektiven Bewertungsfehlern bleibt und in der Routine gut anwendbar ist. Die Erfassung der Scores erfolgte anhand standardisierter Erhebungsbögen.

6.1.6 Messzeitpunkte und Probengewinnung

Zur Verlaufsbeobachtung der Zytokinkonzentrationen bei Thorakotomie mit Lungenteilresektion wurden vier Messzeitpunkte gewählt und zwar präoperativ, unmittelbar postoperativ, sowie 8 Stunden und 24 Stunden nach Operationsbeginn. Der Messzeitpunkt 1 diente der Erfassung der Zytokinantwort vor chirurgischem Stimulus als Ausgangswert. Die folgenden Messzeitpunkte erlaubten neben dem Vergleich der Patienten untereinander auch die Beurteilung des individuellen Verlaufs der Zytokinantwort des einzelnen Patienten.

Das für die Untersuchungen erforderliche Vollblut wurde in pyrogenfreie Laborröhrchen abgenommen, auf Eis gelagert und sofort ins Forschungslabor transportiert. Dort wurden die Proben sofort an einer sterilen Werkbank weiterverarbeitet und direkt bei -80°C für maximal 3 Monate gelagert. Damit wurden mögliche lagerungsbedingte Beeinflussungen der Messergebnisse weitgehend ausgeschlossen.

6.1.7 Auswahl der gemessenen Zytokine

In der vorliegenden Studie wurden zwei antagonistisch wirkende Zytokine analysiert. IL-10 wurde als typisches anti-inflammatorisches Zytokin und IL-6 als pro- und anti-inflammatorisches Zytokin bestimmt. Beide Zytokine haben eine zentrale Bedeutung bei der perioperativen Immunantwort und sind daher gut geeignet, um die perioperative Immunfunktion zu beschreiben.

6.1.8 Messung der Zytokinkonzentration

Die Messung der Serumkonzentrationen der Zytokine IL-6 und IL-10 erfolgte mit jeweils spezifischen, kommerziell erhältlichen ELISA-Kits. Dieses Messverfahren zählt zu den Standardanalyseverfahren in der Zytokindiagnostik. Da es sich um ein rein quantitatives Verfahren handelt, können keine Aussagen über die biologische

Aktivität der Zytokine gemacht werden. Durch das sogenannte Sandwich-Prinzip, bei dem zwei jeweils spezifische Antikörper das Zytokin binden, wird die sehr hohe Spezifität des Verfahrens erreicht. Gegenüber biologischen Assays besteht der Vorteil, dass biologische Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen Zytokinen weitgehend ausgeschlossen werden können.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Klinische Resultate

Das wichtigste Resultat der Studie ist, dass Patienten unter periduraler Analgesie mittels Opioid und Lokalanästhetikum nach Thorakotomie mit Lungenteilresektion postoperativ sowohl in Ruhe als auch beim Husten signifikant weniger Schmerzen haben. Dies konnte anhand der VAS Skala verlässlich nachgewiesen werden. Neuere Studien unterstreichen dieses Ergebnis. ⁽⁸⁷⁾ Eine ähnliche Studie, die nach Thorakotomien den epiduralen Einsatz der Kombination aus Sufentanil plus Bupivacain gegen Sufentanil alleine verglichen hat, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine Kombination aus Opioid und Lokalanästhetikum die überlegene Analgesie bietet. ⁽³⁹⁾

Unsere und andere Studien haben gezeigt, dass die epidurale Analgesie eine bessere Analgesie und verbesserte Lungenfunktion bietet als eine herkömmliche Analgesie mit PCA. ⁽⁸⁷⁾ Ob dies jedoch gleichbedeutend ist mit einer geringeren Hospitalisationszeit, Morbidität oder Mortalität dieser Patienten bleibt weiterhin umstritten und ist derzeit noch Gegenstand laufender Untersuchungen. Eine Metaanalyse ⁽⁶⁾ von randomisierten, kontrollierten Studien, von Ballantyne 1998 durchgeführt, hat gezeigt, dass eine epidurale Analgesie die Inzidenz von pulmonalen Komplikationen signifikant senken kann. Eine weitere Analyse von 141 Studien mit insgesamt 9559 eingeschlossenen Patienten zeigte ein signifikant verbessertes Outcome der Patienten, die eine epidurale Analgesie erhielten, in Bezug auf Mortalität, tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolie, Pneumonie und Atemdepression. Eine wenn auch nicht signifikante Verringerung von Myokardinfarkten und Nierenversagen konnte ebenfalls gezeigt werden. ⁽⁸⁸⁾ Park et al. haben in einer Subgruppe von 1021 Patienten gezeigt, dass eine peridurale

Anästhesie und Analgesie das Outcome nach Eingriffen an der Aorta bezüglich Myokardinfarkt, respiratorischer Insuffizienz und Insult signifikant verbessert. In der gesamten Patientenpopulation konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Allgemeinanästhesie alleine oder mit Epiduralanästhesie und Analgesie gezeigt werden. ⁽⁸²⁾ Da keine Hochrisikopatienten gewählt wurden, könnte diese Studie allerdings, was die Patientenzahl angeht, unterpower gewesen sein.

Im Gegensatz dazu steht eine neue große, randomisierte, prospektive Studie, die an 915 Patienten den Einsatz von epiduraler Anästhesie und Analgesie hinsichtlich des klinischen Outcomes untersucht hat. Hierzu wurden Hochrisikopatienten gewählt, die sich großen visceralchirurgischen Eingriffen unterziehen mussten, da dadurch aus statistischen Gründen die benötigte Anzahl an Patienten zum Nachweis eines positiven oder negativen Ergebnisses niedriger ausfällt. Als primäres Outcome wurde die Mortalität untersucht. Weitere entscheidende klinische Ergebnisse stellten die Erfassung von Morbidität hinsichtlich respiratorischen Versagens, kardiovaskulärer Komplikationen wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock, Nierenversagen, hämatologische Störungen und Sepsis dar. Nur in Bezug auf das respiratorische Versagen, einem der acht Outcome-Parameter, konnte eine eindeutige Aussage zugunsten der PDA gemacht werden. Bezüglich aller anderen Parameter wurde kein Unterschied festgestellt. ⁽⁸⁷⁾ Leider haben Rigg et al. nicht erwähnt, auf welcher Höhe der Epiduralkatheter - lumbal oder thorakal - eingelegt wurde. Diese Information könnte zur Beurteilung der potentiellen Effekte von epiduraler Anästhesie und Analgesie auf das Outcome ausgesprochen wichtig sein. ⁽¹⁰⁹⁾ ⁽⁵¹⁾ Auch an der statistisch ausreichenden Power wurden Zweifel geäußert, da statt der geplanten 447 Patienten nur 255 in die epidurale Gruppe eingeschlossen wurden. ⁽¹⁰⁹⁾

Für Patienten, die sich thorakalen Operationen unterziehen, liegen solche Daten noch nicht vor. Die Studien, die bis jetzt durchgeführt wurden, hatten meist kleine Patientenpopulationen und wurden nicht mit dem Ziel, das klinische Outcome zu ermitteln, durchgeführt, sondern beschäftigten sich mehr mit den stellvertretenden Parametern für das Outcome wie Analgesie oder Lungenfunktion. Da die respiratorischen Komplikationen bei Thoraxeingriffen eine wesentliche Rolle spielen, ist es nicht unwahrscheinlich, dass eine peridurale Analgesie bei solchen Eingriffen das Outcome entscheidend verbessern könnte. Hierzu wäre aufgrund der hohen

Morbiditätsrate in diesem Patientengut eventuell auch eine geringere Anzahl an Patienten nötig im Vergleich zu den bisher durchgeführten Studien bei viszeralchirurgischen Eingriffen.

Vor kurzem erschienene Publikationen haben sich mit der Anwendung von anderen Pharmaka außer Opioiden und Lokalanästhetika im Epiduralraum befasst. Unter diesen ist vor allem Ketamin sehr vielversprechend. Sowohl akute als auch chronische Schmerzen nach Thorakotomien konnten effektiv behandelt werden. ⁽⁷⁹⁾ Auch Clonidin hat sich sowohl in der Behandlung von Schmerzen nach Thorakotomien als auch bei der Erhaltung der prä-operativen Lungenfunktionswerte als sehr erfolgsversprechend erwiesen. ⁽⁶⁵⁾ Somit könnte Clonidin alleine oder als Zusatz eine wichtige Alternative zu den klassischen TEA-Formen bieten.

Ein weiteres Ergebnis unserer Studie ist, dass Patienten, die eine TEA mit Bupivacain alleine erhielten, eine signifikant höhere Rate an motorischen Blockaden aufwiesen als die TEA Patienten, welche eine Kombination aus Opioid und Lokalanästhetikum verabreicht bekamen. Dies lässt sich am ehesten mit höheren Laufraten als Resultat einer schlechteren Analgesie erklären. Ähnliche Ergebnisse berichteten auch Tsui et al., die in 22% der Patienten, die Lokalanästhetika epidural erhielten, eine Schwäche der unteren Extremität dokumentierten. ⁽¹⁰⁷⁾ Bupivacain ist wohl eines der gängigsten Lokalanästhetika und seit vielen Jahren Standard bei der Durchführung einer perioperativen neuralen Blockade. Obwohl es bei der Durchführung einer epiduralen Analgesie das am weitesten verbreitete Lokalanästhetikum ist, hat dessen Benutzung das Öfteren nicht nur in motorischen Blockaden sondern in fataler kardiovaskulärer oder zentralnervöser Toxizität geendet. Diese Zwischenfälle kamen aber vor allem nach versehentlicher intravasaler Injektion des Lokalanästhetikums vor. Die vorläufigen Daten einer derzeit in Italien durchgeführten Studie zeigen beim Einsatz von Levobupivacain, einem S-Enantiomer von Bupivacain, keine motorischen Blockaden bei guter Analgesie. ⁽²⁴⁾ Zwar sind bisher nur 40 Patienten in diese Studie eingeschlossen worden, aber die bisherigen Ergebnisse machen zumindest einen viel versprechenden Eindruck.

Wir haben in unserer Studie gezeigt, dass Patienten, die eine thorakale epidurale Analgesie mit Bupivacain erhalten, postoperativ signifikant niedrigere Kohlendioxidwerte im arteriellen Blut haben als die Kontrollgruppe mit PCA. Während die Werte der beiden Gruppen mit Epiduralkatheter im Normalbereich lagen, konnte man in der Gruppe, die Piritramid über eine PCA zugeführt bekam einen Trend zur Hyperkapnie erkennen; das lässt auf eine leichte Atemdepression durch systemisch zugeführte Opioide schließen. Die tendenziell höheren CO₂ Werte in der PDK-Gruppe mit LA und Opioid müssen ebenfalls auf die atemdepressive Wirkung des Sufentanils zurückgeführt werden.

Während die Patienten in unserer Studie präoperativ keine Unterschiede in der arteriellen Glucosekonzentration aufwiesen, hatte die TEA Gruppe mit Sufentanil und Bupivacain postoperativ niedrigere Werte als die beiden anderen Gruppen. Hier kann man von einer abgeschwächten Stressreaktion ausgehen. Van den Berghe hat an Intensivpatienten gezeigt, dass gut kontrollierte Blutzuckerwerte mit verringerter Morbidität und Mortalität einhergehen. ⁽¹¹⁰⁾

6.2.2 Immunantwort

Bei der Durchführung unserer Studie hat sich bei der Messung von Interleukin-6 ein klarer postoperativer Anstieg in allen drei Gruppen gezeigt, wobei sich ein Trend zu niedrigeren Werten in der TEA Gruppe mit Lokalanästhetikum alleine abzeichnete. Eine statistische Signifikanz wurde allerdings nicht erreicht, was statistisch gesehen auf die Anzahl an Patienten pro Gruppe zurückzuführen sein könnte. Bei der Bestimmung der Interleukin-10 Spiegel konnten wir weder einen Trend, noch einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen feststellen.

Die Mechanismen, über die Anästhetika eine Schmerz bezogene Stressantwort reduzieren oder möglicherweise sogar verhindern könnten sind in den letzten Jahren ausführlich beschrieben worden. ^{(44) (71)} Weniger ist dagegen bekannt inwiefern Anästhetika die Immunantwort beeinflussen. Eine randomisierte, prospektive klinische Studie hat den Einfluss von inhalativen Anästhetika (Isofluran und Lachgas) mit intravenösen Anästhetika (Alfentanil und Propofol) auf die

Immunantwort verglichen und gezeigt, dass der Anstieg von IL-6 und Kortisol in der Gruppe mit inhalativen Anästhetika größer war. ⁽²²⁾ In einer weiteren randomisierten klinischen Studie erhielten Patientinnen, die sich einer elektiven Hysterektomie unterzogen, eine Allgemeinanästhesie mit oder ohne epiduraler Anästhesie. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede in den perioperativen Blutspiegeln von IL-6 gefunden werden. Allerdings waren die Kortisolspiegel in der Gruppe, die eine epidurale Anästhesie erhielt, vermindert. ⁽⁷⁰⁾ In einer nicht-randomisierten Studie wurden Immunfunktion und Stressantwort von Kolektomie Patienten unter Allgemeinanästhesie mit oder ohne Epiduralkatheter verglichen. Hier wurde gezeigt, dass unter alleiniger Allgemeinanästhesie die Zahl der Natürlichen Killer Zellen von 36% auf 22% sank, während diese in der Gruppe mit Epiduralkatheter unverändert blieb. Auch die Plasmaspiegel von Kortisol und Epinephrin zeigten unter epiduraler Anästhesie einen Trend zu niedrigeren Werten. ⁽⁵⁴⁾ Leider wurden in keiner dieser genannten Studien Schmerzparameter der Patienten erfasst.

Auch die postoperative Analgesie vermag die Stressantwort auf Schmerzen durch Interaktionen des peripheren und zentralen Nervensystems zu reduzieren. Dies wurde bereits ausführlich in der Literatur beschrieben. ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁵⁰⁾ Aber auch hier ist weitaus weniger über den Einfluss und Art der Verabreichung der Analgetika auf die Immunantwort bekannt. Die Ergebnisse einer randomisierten, prospektiven Studie zeigten eine weniger starke pro-inflammatorische und verstärkte anti-inflammatorische Immunantwort unter patientenkontrollierter Schmerztherapie mit Ketorolac plus Morphin im Vergleich zu Morphin alleine. ⁽⁵²⁾ Ob die Patienten, die die Kombination von Morphin und Ketorolac erhielten, weniger nosokomiale Infektionen hatten, ist nicht bekannt.

In einer anderen Studie wurden Patienten mit thorakalen Verletzungen entweder zu epiduraler (Bupivacain und Morphin) oder parenteraler (Morphin) Analgesie randomisiert. Die epidurale Gruppe hatte niedrigere Werte auf der Schmerzskala, eine schnellere Erholung der Lungenfunktion und niedrigere IL-8-Werte als die Gruppe mit parenteraler Analgesie. Weiterhin bestand ein nichtsignifikanter Trend zu niedrigeren IL-6 Werten in der epiduralen Gruppe. Diese Arbeit konnte somit einen Zusammenhang von erniedrigten Schmerzwerten, schnellerer klinischer Verbesserung und Veränderungen der Immunantwort mit Hilfe einer epiduralen Analgesie herleiten. ⁽⁶⁹⁾ Es ist allerdings immer noch unklar, ob

diese Modulation der Immunantwort mit Veränderungen der Infektantwort einhergeht und ob die Anzahl von nosokomialen Infektionen dadurch gesenkt werden könnte.

Ein Kritikpunkt an fast allen Studien, die sich mit der Immunantwort befasst haben, ist die fehlende Einbeziehung der Schmerzskala. Desweiteren sind alle Studien auf die perioperative Phase angelegt und zeigen durch fehlende Langzeitwerte nicht, ob der Modulation der Immunantwort Verringerungen von Infektionen folgen. Zukünftige Studien sollten daher eine Langzeitnachuntersuchung mit einbeziehen.

6.3 Schlussfolgerung

Eine thorakale epidurale Anästhesie und Analgesie führt nach Lungenteilresektionen zu signifikant weniger Schmerzen und einer verbesserten Lungenfunktion. Ob dies in dieser Patientenpopulation einen Einfluss auf das Outcome hat, sollte in weiteren Studien nachgewiesen werden.

Die Immunantwort erfährt durch verschiedene Analgesieformen und insbesondere durch epidurale Analgesie eine Modulation bzw. Abschwächung. Ob das Risiko einer Infektion dadurch verringert ist, ist unbekannt und eröffnet ein großes Feld für weitere Studien. Eine solche Studie sollte mit großen Patientenzahlen die komplexe Verbindung zwischen Schmerz, Analgesie und Immunfunktion in Bezug auf das Outcome der Patienten genauer untersuchen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aldrete, J. A., Kroulik, D. (1970) A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 49: 924-34
2. Aldrete, J. A. (1995) The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth* 7: 89-91
3. Alex, J., Ansari, J., Bahalkar, P., Agarwala, S., Rehman, M. U., Saleh, A., Cowen, M. E. (2003) Comparison of the immediate postoperative outcome of using the conventional two drains versus a single drain after lobectomy. *Ann Thorac Surg* 76: 1046-9
4. Azad, S. C., Groh, J., Beyer, A., Schneck, D., Dreher, E., Peter, K. (2000) [Continuous peridural analgesia vs patient - controlled intravenous analgesia for pain therapy after thoracotomy]. *Anaesthesist* 49: 9-17
5. Ballantyne, J. C., Carr, D. B., Chalmers, T. C., Dear, K. B., Angelillo, I. F., Mosteller, F. (1993) Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* 5: 182-93
6. Ballantyne, J. C., Carr, D. B., Deferranti, S., Suarez, T., Lau, J., Chalmers, T. C., Angelillo, I. F., Mosteller, F. (1998) The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 86: 598-612
7. Bauer, M., Rensing, H., Ziegenfuss, T. (1998) [Anesthesia and perioperative immune function]. *Anaesthesist* 47: 538-56
8. Beattie, W. S., Buckley, D. N., Forrest, J. B. (1993) Epidural morphine reduces the risk of postoperative myocardial ischaemia in patients with cardiac risk factors. *Can J Anaesth* 40: 532-41
9. Berggren, D., Gustafson, Y., Eriksson, B., Bucht, G., Hansson, L. I., Reiz, S., Winblad, B. (1987) Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures. *Anesth Analg* 66: 497-504
10. Biffi, W. L., Moore, E. E., Moore, F. A., Peterson, V. M. (1996) Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 224: 647-64
11. Blomberg, S., Emanuelsson, H., Kvist, H., Lamm, C., Ponten, J., Waagstein, F., Ricksten, S. E. (1990) Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary

- arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 73: 840-7
12. Boldt, J., Thaler, E., Lehmann, A., Papsdorf, M., Isgro, F. (1998) Pain management in cardiac surgery patients: comparison between standard therapy and patient-controlled analgesia regimen. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12: 654-8
 13. Borg, T., Modig, J. (1985) Potential anti-thrombotic effects of local anaesthetics due to their inhibition of platelet aggregation. *Acta Anaesthesiol Scand* 29: 739-42
 14. Boylan, J. F., Katz, J., Kavanagh, B. P., Klinck, J. R., Cheng, D. C., Demajo, W. C., Walker, P. M., Johnston, K. W., Sandler, A. N. (1998) Epidural bupivacaine-morphine analgesia versus patient-controlled analgesia following abdominal aortic surgery: analgesic, respiratory, and myocardial effects. *Anesthesiology* 89: 585-93
 15. Breuninger, L. M., Dempsey, W. L., Uhl, J., Murasko, D. M. (1993) Hydrocortisone regulation of interleukin-6 protein production by a purified population of human peripheral blood monocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 69: 205-14
 16. Brodner, G., Meissner, A., Rolf, N., Van Aken, H. (1997) [Thoracic epidural anesthesia--more than an anesthesia technique]. *Anaesthesist* 46: 751-62
 17. Camann, W., Abouleish, A., Eisenach, J., Hood, D., Datta, S. (1998) Intrathecal sufentanil and epidural bupivacaine for labor analgesia: dose-response of individual agents and in combination. *Reg Anesth Pain Med* 23: 457-62
 18. Carpenter, R. L. (1996) Gastrointestinal benefits of regional anesthesia/analgesia. *Reg Anesth* 21: 13-7
 19. Cassatella, M. A., Meda, L., Gasperini, S., Calzetti, F., Bonora, S. (1994) Interleukin 10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J Exp Med* 179: 1695-9
 20. Conacher, I. D., Paes, M. L., Jacobson, L., Phillips, P. D., Heaviside, D. W. (1983) Epidural analgesia following thoracic surgery. A review of two years' experience. *Anaesthesia* 38: 546-51
 21. Craig, D. B. (1981) Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg* 60: 46-52

22. Crozier, T. A., Muller, J. E., Quittkat, D., Sydow, M., Wuttke, W., Kettler, D. (1994) Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 72: 280-5
23. Cruickshank, A. M., Fraser, W. D., Burns, H. J., Van Damme, J., Shenkin, A. (1990) Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond)* 79: 161-5
24. De Cosmo, G., Mascia, A., Clemente, A., Congedo, E., Aceto, P. (2005) Use of levobupivacaine for the treatment of postoperative pain after thoracotomies. *Minerva Anestesiol* 71: 347-51
25. De Leon-Casasola, O. A., Parker, B. M., Lema, M. J., Groth, R. I., Orsini-Fuentes, J. (1994) Epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia. Differences in the postoperative course of cancer patients. *Reg Anesth* 19: 307-15
26. Dickenson, A. H. (1991) Mechanisms of the analgesic actions of opiates and opioids. *Br Med Bull* 47: 690-702
27. Fijen, J. W., Kobold, A. C., De Boer, P., Jones, C. R., Van Der Werf, T. S., Tervaert, J. W., Zijlstra, J. G., Tulleken, J. E. (2000) Leukocyte activation and cytokine production during experimental human endotoxemia. *Eur J Intern Med* 11: 89-95
28. Fleming, B. M., Coombs, D. W. (1992) A survey of complications documented in a quality-control analysis of patient-controlled analgesia in the postoperative patient. *J Pain Symptom Manage* 7: 463-9
29. Ford, G. T., Whitelaw, W. A., Rosenal, T. W., Cruse, P. J., Guenter, C. A. (1983) Diaphragm function after upper abdominal surgery in humans. *Am Rev Respir Dis* 127: 431-6
30. Fratacci, M. D., Kimball, W. R., Wain, J. C., Kacmarek, R. M., Polaner, D. M., Zapol, W. M. (1993) Diaphragmatic shortening after thoracic surgery in humans. Effects of mechanical ventilation and thoracic epidural anesthesia. *Anesthesiology* 79: 654-65
31. Geller, E., Chrubasik, J., Graf, R., Chrubasik, S., Schulte-Monting, J. (1993) A randomized double-blind comparison of epidural sufentanil versus intravenous sufentanil or epidural fentanyl analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 76: 1243-50
32. Ghoneim, M. M., Hinrichs, J. V., O'hara, M. W., Mehta, M. P., Pathak, D., Kumar, V., Clark, C. R. (1988) Comparison of psychologic and cognitive functions after general or regional anesthesia. *Anesthesiology* 69: 507-15

33. Giebler, R. M., Scherer, R. U., Peters, J. (1997) Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Anesthesiology* 86: 55-63
34. Ginsberg, B., Gil, K. M., Muir, M., Sullivan, F., Williams, D. A., Glass, P. S. (1995) The influence of lockout intervals and drug selection on patient-controlled analgesia following gynecological surgery. *Pain* 62: 95-100
35. Grass, J. A. (2000) The role of epidural anesthesia and analgesia in postoperative outcome. *Anesthesiol Clin North America* 18: 407-28, viii
36. Gunnarsson, L., Strandberg, A., Brismar, B., Tokics, L., Lundquist, H., Hedenstierna, G. (1989) Atelectasis and gas exchange impairment during enflurane/nitrous oxide anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 33: 629-37
37. Gunnarsson, L., Tokics, L., Gustavsson, H., Hedenstierna, G. (1991) Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 66: 423-32
38. Hall, G. M., Desborough, J. P. (1992) Interleukin-6 and the metabolic response to surgery. *Br J Anaesth* 69: 337-8
39. Hansdottir, V., Woestenborghs, R., Nordberg, G. (1996) The pharmacokinetics of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy. *Anesth Analg* 83: 401-6
40. Hart, P. H., Hunt, E. K., Bonder, C. S., Watson, C. J., Finlay-Jones, J. J. (1996) Regulation of surface and soluble TNF receptor expression on human monocytes and synovial fluid macrophages by IL-4 and IL-10. *J Immunol* 157: 3672-80
41. Hasenbos, M., Van Egmond, J., Gielen, M., Crul, J. F. (1985) Post-operative analgesia by epidural versus intramuscular nicomorphine after thoracotomy. Part II. *Acta Anaesthesiol Scand* 29: 577-82
42. Hasenbos, M., Van Egmond, J., Gielen, M., Crul, J. F. (1987) Post-operative analgesia by high thoracic epidural versus intramuscular nicomorphine after thoracotomy. Part III. The effects of per- and post-operative analgesia on morbidity. *Acta Anaesthesiol Scand* 31: 608-15
43. Hjortso, N. C., Neumann, P., Frosig, F., Andersen, T., Lindhard, A., Rogon, E., Kehlet, H. (1985) A controlled study on the effect of epidural analgesia with local anaesthetics and morphine on morbidity after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 29: 790-6

44. Holte, K., Kehlet, H. (2002) Epidural anaesthesia and analgesia - effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin Nutr* 21: 199-206
45. Horlocker, T. T. (2000) Complications of spinal and epidural anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 18: 461-85
46. Jayr, C., Thomas, H., Rey, A., Farhat, F., Lasser, P., Bourgain, J. L. (1993) Postoperative pulmonary complications. Epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. *Anesthesiology* 78: 666-76; discussion 22A
47. Jorgensen, H., Wetterslev, J., Moiniche, S., Dahl, J. B. (2000) Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001893
48. Kaneko, M., Saito, Y., Kiriwara, Y., Collins, J. G., Kosaka, Y. (1994) Synergistic antinociceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats. *Anesthesiology* 80: 137-50
49. Kavanagh, B. P., Katz, J., Sandler, A. N. (1994) Pain control after thoracic surgery. A review of current techniques. *Anesthesiology* 81: 737-59
50. Kehlet, H. (2000) Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg* 24: 690-5
51. Kehlet, H., Holte, K. (2002) Epidural anaesthesia and analgesia in major surgery. *Lancet* 360: 568-9; author reply 569
52. Kim, M. H., Hahm, T. S. (2001) Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 are affected by ketorolac as an adjunct to patient-controlled morphine after abdominal hysterectomy. *Clin J Pain* 17: 72-7
53. Koenig, A., Koenig, U. D., Heicappel, R., Stoeckel, H. (1987) Differences in lymphocyte mitogenic stimulation pattern depending on anaesthesia and operative trauma: I. Halothane-nitrous oxide anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 4: 17-24
54. Koltun, W. A., Bloomer, M. M., Tilberg, A. F., Seaton, J. F., Ilahi, O., Rung, G., Gifford, R. M., Kauffman, G. L., Jr. (1996) Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell cytotoxicity and a reduced stress response. *Am J Surg* 171: 68-72; discussion 72-3

55. Kopacz, D. J., Sharrock, N. E., Allen, H. W. (1999) A comparison of levobupivacaine 0.125%, fentanyl 4 microg/mL, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 89: 1497-503
56. Larsen, R. (2002) *Anästhesie*. Kapitel 8, 23: 163-166, 545 ff.
57. Lehmann, K. A. (1995) [Patient-controlled analgesia in treatment of postoperative pain]. *Zentralbl Chir* 120: 1-15
58. Lin, E., Lowry, S. F. (1999) Inflammatory cytokines in major surgery: a functional perspective. *Intensive Care Med* 25: 255-7
59. Liu, S., Carpenter, R. L., Neal, J. M. (1995) Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 82: 1474-506
60. Liu, S. S., Carpenter, R. L., Mackey, D. C., Thirlby, R. C., Rupp, S. M., Shine, T. S., Feinglass, N. G., Metzger, P. P., Fulmer, J. T., Smith, S. L. (1995) Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 83: 757-65
61. Loan, W. B., Dundee, J. W. (1967) The clinical assessment of pain. *Practitioner* 198: 759-68
62. Loan, W. B., Morrison, J. D. (1967) The incidence and severity of postoperative pain. *Br J Anaesth* 39: 695-8
63. Manikian, B., Cantineau, J. P., Bertrand, M., Kieffer, E., Sartene, R., Viars, P. (1988) Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 68: 379-86
64. Mann, C., Pouzeratte, Y., Boccara, G., Peccoux, C., Vergne, C., Brunat, G., Domergue, J., Millat, B., Colson, P. (2000) Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 92: 433-41
65. Matot, I., Drenger, B., Weissman, C., Shauli, A., Gozal, Y. (2004) Epidural clonidine, bupivacaine and methadone as the sole analgesic agent after thoracotomy for lung resection. *Anaesthesia* 59: 861-6
66. Miguel, R., Barlow, I., Morrell, M., Scharf, J., Sanusi, D., Fu, E. (1994) A prospective, randomized, double-blind comparison of epidural and intravenous sufentanil infusions. *Anesthesiology* 81: 346-52; discussion 25A-26A

67. Miki, C., Iriyama, K., Gunson, B. K., Mayer, A. D., Buckels, J. A., McMaster, P. (1997) Influence of intraoperative blood loss on plasma levels of cytokines and endotoxin and subsequent graft liver function. *Arch Surg* 132: 136-41
68. Modig, J., Borg, T., Bagge, L., Saldeen, T. (1983) Role of extradural and of general anaesthesia in fibrinolysis and coagulation after total hip replacement. *Br J Anaesth* 55: 625-9
69. Moon, M. R., Luchette, F. A., Gibson, S. W., Crews, J., Sudarshan, G., Hurst, J. M., Davis, K., Jr., Johannigman, J. A., Frame, S. B., Fischer, J. E. (1999) Prospective, randomized comparison of epidural versus parenteral opioid analgesia in thoracic trauma. *Ann Surg* 229: 684-91; discussion 691-2
70. Moore, C. M., Desborough, J. P., Powell, H., Burrin, J. M., Hall, G. M. (1994) Effects of extradural anaesthesia on interleukin-6 and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth* 72: 272-9
71. Moore, C. M., Cross, M. H., Desborough, J. P., Burrin, J. M., Macdonald, I. A., Hall, G. M. (1995) Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery. *Br J Anaesth* 75: 387-93
72. Moudgil, G. C. (1986) Update on anaesthesia and the immune response. *Can Anaesth Soc J* 33: S54-60
73. Mourisse, J., Hasenbos, M. A., Gielen, M. J., Moll, J. E., Cromheecke, G. J. (1992) Epidural bupivacaine, sufentanil or the combination for post-thoracotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 36: 70-4
74. Myles, P. S., Troedel, S., Boquest, M., Reeves, M. (1999) The pain visual analog scale: is it linear or nonlinear? *Anesth Analg* 89: 1517-20
75. Myles, P. S., Urquhart, N. (2005) The Linearity of the Visual Analogue Scale in Patients with Severe Acute Pain. *Anaesth Intensive Care* 33: 54-58
76. Notcutt, W. G., Morgan, R. J. (1990) Introducing patient-controlled analgesia for postoperative pain control into a district general hospital. *Anaesthesia* 45: 401-6
77. Oka, Y., Murata, A., Nishijima, J., Yasuda, T., Hiraoka, N., Ohmachi, Y., Kitagawa, K., Toda, H., Tanaka, N., Et Al. (1992) Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine* 4: 298-304
78. Ozdemir, A., Oygur, N., Gultekin, M., Coskun, M., Yegin, O. (1994) Neonatal tumor necrosis factor, interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 response to infection. *Am J Perinatol* 11: 282-5

79. Ozyalcin, N. S., Yucel, A., Camlica, H., Dereli, N., Andersen, O. K., Arendt-Nielsen, L. (2004) Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes and postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes. *Br J Anaesth* 93: 356-61
80. Pansard, J. L., Mankikian, B., Bertrand, M., Kieffer, E., Clergue, F., Viars, P. (1993) Effects of thoracic extradural block on diaphragmatic electrical activity and contractility after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 78: 63-71
81. Papanicolaou, D. A., Vgontzas, A. N. (2000) Interleukin-6: the endocrine cytokine. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1331-3
82. Park, W. Y., Thompson, J. S., Lee, K. K. (2001) Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg* 234: 560-9; discussion 569-71
83. Pascual, C., Karzai, W., Meier-Hellmann, A., Bredle, D. L., Reinhart, K. (1997) A controlled study of leukocyte activation in septic patients. *Intensive Care Med* 23: 743-8
84. Pedersen, T., Viby-Mogensen, J., Ringsted, C. (1992) Anaesthetic practice and postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 36: 812-8
85. Penning, J. P., Yaksh, T. L. (1992) Interaction of intrathecal morphine with bupivacaine and lidocaine in the rat. *Anesthesiology* 77: 1186-2000
86. Revill, S. I., Robinson, J. O., Rosen, M., Hogg, M. I. (1976) The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia* 31: 1191-8
87. Rigg, J. R., Jamrozik, K., Myles, P. S., Silbert, B. S., Peyton, P. J., Parsons, R. W., Collins, K. S. (2002) Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 359: 1276-82
88. Rodgers, A., Walker, N., Schug, S., Mckee, A., Kehlet, H., Van Zundert, A., Sage, D., Futter, M., Saville, G., Clark, T., Macmahon, S. (2000) Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Bmj* 321: 1493
89. Rosenfeld, B. A., Beattie, C., Christopherson, R., Norris, E. J., Frank, S. M., Breslow, M. J., Rock, P., Parker, S. D., Gottlieb, S. O., Perler, B. A., Et Al. (1993) The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology* 79: 435-43

90. Scherer, R., Schmutzler, M., Giebler, R., Erhard, J., Stocker, L., Kox, W. J. (1993) Complications related to thoracic epidural analgesia: a prospective study in 1071 surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 37: 370-4
91. Schindler, R., Mancilla, J., Endres, S., Ghorbani, R., Clark, S. C., Dinarello, C. A. (1990) Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 75: 40-7
92. Scholz, J., Steinfath, M., Schulz, M. (1996) Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet* 31: 275-92
93. Scholz, J., Steinfath, M. (1996) [Is remifentanil an ideal opioid for anesthesiologic management in the 21st century?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31: 592-607
94. Schug, S. A., Torrie, J. J. (1993) Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service. *Pain* 55: 387-91
95. Sheeran, P., Hall, G. M. (1997) Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 78: 201-19
96. Sidebotham, D., Dijkhuizen, M. R., Schug, S. A. (1997) The safety and utilization of patient-controlled analgesia. *J Pain Symptom Manage* 14: 202-9
97. Smeets, H. J., Kievit, J., Dulfer, F. T., Van Kleef, J. W. (1993) Endocrine-metabolic response to abdominal aortic surgery: a randomized trial of general anesthesia versus general plus epidural anesthesia. *World J Surg* 17: 601-6; discussion 606-7
98. Stevens, R. A., Mikat-Stevens, M., Flanigan, R., Waters, W. B., Furry, P., Sheikh, T., Frey, K., Olson, M., Kleinman, B. (1998) Does the choice of anesthetic technique affect the recovery of bowel function after radical prostatectomy? *Urology* 52: 213-8
99. Stevenson, G. W., Hall, S. C., Rudnick, S., Seleny, F. L., Stevenson, H. C. (1990) The effect of anesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiology* 72: 542-52
100. Strandberg, A., Tokics, L., Brismar, B., Lundquist, H., Hedenstierna, G. (1986) Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 30: 154-8

101. Sugimachi, K., Ueo, H., Natsuda, Y., Kai, H., Inokuchi, K., Zaitso, A. (1982) Cough dynamics in oesophageal cancer: prevention of postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 69: 734-6
102. Tanaka, K., Watanabe, R., Harada, T., Dan, K. (1993) Extensive application of epidural anesthesia and analgesia in a university hospital: incidence of complications related to technique. *Reg Anesth* 18: 34-8
103. Tenling, A., Joachimsson, P. O., Tyden, H., Hedenstierna, G. (2000) Thoracic epidural analgesia as an adjunct to general anaesthesia for cardiac surgery. Effects on pulmonary mechanics. *Acta Anaesthesiol Scand* 44: 1071-6
104. Tilg, H., Trehu, E., Atkins, M. B., Dinarello, C. A., Mier, J. W. (1994) Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 83: 113-8
105. Tryba, M. (1993) [Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: Pro]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 28: 179-81
106. Tsang, J., Brush, B. (1999) Patient-controlled analgesia in postoperative cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 27: 464-70
107. Tsui, S. L., Irwin, M. G., Wong, C. M., Fung, S. K., Hui, T. W., Ng, K. F., Chan, W. S., O'reagan, A. M. (1997) An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia* 52: 1042-7
108. Tuman, K. J., Mccarthy, R. J., March, R. J., Delaria, G. A., Patel, R. V., Ivankovich, A. D. (1991) Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 73: 696-704
109. Van Aken, H., Gogarten, W., Brussel, T., Brodner, G. (2002) Epidural anaesthesia and analgesia in mayor surgery. *Lancet* 360: 568; author reply 569
110. Van Den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P., Bouillon, R. (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-67
111. Vandermeulen, E. (2003) Guidelines on anticoagulants and the use of locoregional anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 69: 407-11
112. Wheatley, R. G., Schug, S. A., Watson, D. (2001) Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 87: 47-61

113. Xie, R., Liu, Y. P. (1991) Survey of the use of epidural analgesia in China. *Chin Med J (Engl)* 104: 510-5
114. Yeager, M. P., Glass, D. D., Neff, R. K., Brinck-Johnsen, T. (1987) Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 66: 729-36
115. Ziegenfuss, T., Wanner, G. A., Grass, C., Bauer, I., Schuder, G., Kleinschmidt, S., Menger, M. D., Bauer, M. (1999) Mixed agonistic-antagonistic cytokine response in whole blood from patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Intensive Care Med* 25: 279-87

8. DANKSAGUNG

Dem Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universität des Saarlandes, Prof. Dr. Reinhard Larsen, danke ich für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit im Labor der Klinik.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Andreas Kortgen und meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Michael Bauer für die stete Hilfe und Beratung bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit. Durch die Überlassung des Promotionsthemas ermöglichten sie mir den Einstieg in die klinisch-experimentelle Medizin und das Erlernen des wissenschaftlichen Arbeitens.

Ganz herzlich danke ich auch Frau Susanna Khalil für die gute Zusammenarbeit und Frau Beate Wolf für die Unterstützung bei der experimentellen Durchführung der Versuche.

9. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name:	Niedhart
Vorname:	Dagmar Julika
Geburtsdatum:	02.06.1978
Geburtsort:	Mannheim
Familienstand:	Ledig
Eltern:	Prof. Dr. Gottfried Niedhart Eva Niedhart (geb. Hüttenrauch)

Schul Ausbildung

1984 – 1988	Gebrüder-Grimm-Grundschule Mannheim-Feudenheim
1988 – 1997	Feudenheim-Gymnasium-Mannheim
Juni 1997	Allgemeine Hochschulreife

Studium

1997 – 2004	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
September 2000	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 2003	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Mai 2004	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Weiterbildung

Juni 2004 - August 2005	Research Fellow des Departments für Anästhesiologie, Washington University in Saint Louis, Missouri, USA
Seit September 2005	Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie, Inselspital Bern, Schweiz

Präsentationen / Publikationen

1 Publikation in peer-reviewed journal	Anesthesiology 2006
8 Abstracts (4 Posterpräsentationen)	ASA 2005, ASA 2006
1 Kurzvortrag	ASA Annual Meeting 2005