

# **Präoperative epidurale „preemptive analgesia“ zur total-endoprothetischen Versorgung eines Hüftgelenkes: Auswirkungen auf den postoperativen Schmerz und die Ausschüttung von $\beta$ -Endorphin**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Marco Michael Haas  
aus Friedberg/Hessen

Gießen 2004

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie  
des Universitätsklinikums Gießen  
Abteilung für Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie  
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Hempelmann

Gutachter: PD Dr. med. A. Junger

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Stürz

Betreuer: Dr. med. Joachim Klasen

Tag der Disputation: 19.10.2004

**Es weht der Wind ein  
Blatt vom Baum,  
von vielen Blättern eines,  
das eine Blatt, man merkt  
es kaum,  
denn eines ist ja keines.  
Doch dieses Blatt allein,  
war Teil von unserem  
Leben,  
drum wird das Blatt allein  
uns immer, immer fehlen**

**Diese Arbeit ist gewidmet für meine liebe Oma**

**Irmgard Wex**

**... die diesen Tag leider nicht mehr erleben durfte**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einführung</b>	<b>7</b>
<b>2.</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>9</b>
2.1.	Entstehung des postoperativen Schmerzes / Schmerzphysiologie	9
2.2.	Vegetative Reaktionen des Organismus auf Schmerz	14
2.3.	Schmerzmessung und –dokumentation	16
2.4.	Regionalanästhesie und epidurale Analgesie in der Behandlung postoperativer Schmerzen	17
2.5.	$\beta$ -Endorphin	22
2.6.	Präemptive Analgesie	26
2.7.	Ziel und Fragestellung dieser Arbeit	31
<b>3.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>34</b>
3.1.	Anästhesie und operatives Vorgehen	34
3.2.	Untersuchungsgruppen	36
3.2.1.	Gruppe 1 (Verum)	36
3.2.2.	Gruppe 2 (Placebo)	36
3.3.	Meßzeitpunkte und Parameter	36
3.4.	Probengewinnung und laborchemische Analysen	39
3.4.1.	Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)	39
3.4.2.	Cortisol	40
3.4.3.	$\beta$ -Endorphin-immunoreaktives Material	40
3.4.4.	Authentisches $\beta$ -Endorphin	41
3.5.	Statistische Auswertung	44

<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>45</b>
4.1.	Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen	45
4.1.1.	Biometrische Daten	45
4.1.2.	Narkoseführung	46
4.2.	Visuelle Analogskala (VAS)	48
4.3.	Verlauf der klinischen Parameter	49
4.3.1.	Hämodynamische Parameter	49
4.3.2.	Kapilläre Sauerstoffsättigung	52
4.3.3.	Ropivacainverbrauch	53
4.3.4.	Unerwünschte Wirkungen	54
4.4.	Laborchemische Analysen	55
4.4.1.	Hämoglobin und Hämatokrit	55
4.4.2.	Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)	57
4.4.3.	Cortisol	58
4.4.4.	$\beta$ -Endorphin-immunoreaktives Material ( $\beta$ -E-IRM)	59
4.4.5.	Authentisches $\beta$ -Endorphin	60
4.5.	Ergebnisse der Patientenbefragung	61
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>63</b>
5.1.	Methodik	63
5.1.1.	Algesimetrie	63
5.1.2.	Validität der Stresshormone	66
5.1.3.	Laboranalysen	71
5.1.3.1.	Bestimmung von $\beta$ -Endorphin	71
5.2.	Periduralanästhesie	76
5.3.	Präemptive Analgesie	78
5.4.	Ergebnisse	86
5.4.1.	Analgesiequalität	86
5.4.2.	Klinische Parameter	88
5.4.3.	Ropivacainbedarf	89
5.4.4.	Nebenwirkungen	90
5.4.5.	Patientenumfrage	92

5.5.	Ausblick	94
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>95</b>
6.1.	Zusammenfassung	95
6.2.	Summary	96
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>98</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang</b>	<b>114</b>
8.1.	Tabellen	114
8.2.	Abbildung zur VAS-Skala	120
8.3.	Patientenumfragebogen	121
8.4.	Abkürzungen	123
8.5.	Lebenslauf	125
8.6.	Danksagung	126

## 1. Einführung

Die adäquate Therapie postoperativer Schmerzen war lange Zeit ein vernachlässigtes Gebiet der Medizin, rückt aber inzwischen zunehmend ins Bewußtsein und war und ist Anlaß für zahlreiche Untersuchungen verschiedener Analgesiemöglichkeiten und die Entwicklung neuer Verfahren für die verschiedenen Operationsgebiete bzw. Operationsbereiche.

Die Notwendigkeit einer suffizienten postoperativen Schmerztherapie steht außer Frage, nicht nur im Hinblick auf das Wohlbefinden des Patienten, sondern auch, um den Operationserfolg zu sichern und optimale Voraussetzungen für die Rekonvaleszenz zu schaffen. Eine unzureichende Schmerzdämpfung führt neben den psychischen Belastungen, wie z.B. Schlaflosigkeit, Angst und einem Gefühl der Hilflosigkeit, auch zu somatischen Alterationen mit Störungen der vegetativen Funktionen wie Atmung, Kreislauf und Verdauung, sowie einer Immobilität mit nicht zu unterschätzenden Risiken. Die intraoperativ angestoßene metabolisch-endokrine Streßreaktion kann dadurch aufrechterhalten oder gar verstärkt werden und auf diese Weise zu einer Entgleisung dieser physiologischen Reaktion führen.

In der klinischen Routine ist die systemische Gabe von stark wirksamen Opioiden die häufigste Form der Analgesie. Die systemische Applikation von Opioiden ist jedoch mit einer Reihe von unerwünschten Wirkungen behaftet: Sedierung, Nausea, Emesis und Obstipation, Harnverhalt, Atemdepression. Gleichzeitig stellt sie jedoch eine relativ ineffektive Methode dar, da immer noch bis zu 60 % aller Patienten postoperativ moderate bis starke Schmerzen erleiden. In den letzten Jahren ist zur Reduktion dieser hohen Rate insuffizient behandelter Patienten das Konzept der „präemptiven Analgesie“ (Gabe von Lokalanästhetika oder Opioiden bevor der Schmerz auftritt) empfohlen worden, da sich hierdurch nicht nur eine effektive Ausschaltung der Schmerzen ergebe, sondern darüber hinaus auch der Bedarf an postoperativen Analgetika reduziert sei.

Operationen an großen Gelenken gehören zu den Eingriffen, die postoperativ starke Schmerzen verursachen. Da sie zudem in relativ standardisierter Form durchgeführt werden, eignen sie sich gut, um die analgetische Wirksamkeit verschiedener Schmerztherapieverfahren zu vergleichen. Die Patienten, die sich einer planmäßigen Totalendoprothese des Hüftgelenkes unterziehen, weisen regelmäßig eine jahrelange Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika in der Anamnese auf.

Unklar ist, ob durch präoperative effektive Ausschaltung der jahrelang bestehenden Schmerzen eine deutliche Reduktion der postoperativ auftretenden Schmerzen erreicht werden kann. Das Auftreten postoperativer Schmerzen ist nahezu unvermeidbar. Stärke und Verlauf derselben sind abhängig von der Größe des Eingriffs, von der Art des Narkoseverfahrens und den dabei zum Einsatz kommenden Analgetika und von der individuellen Schmerzverarbeitung bzw. der subjektiven Schmerzempfindung. Ziel einer optimalen Schmerztherapie ist es, das Verfahren mit den geringsten unerwünschten Effekten bei guter Analgesie zum Einsatz zu bringen.

Ziel der geplanten Untersuchung war es, herauszufinden, ob die präoperative Gabe von epiduralen Lokalanästhetika geeignet ist, die postoperative Analgesiequalität zu verbessern, die perioperative Ausschüttung von  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktivem Material,  $\beta$ H-Endorphin (1-31) und verwandten Substanzen zu beeinflussen und gleichzeitig den Analgetikabedarf zu vermindern.

## 2. Grundlagen

### 2.1. Entstehung des postoperativen Schmerzes / Schmerzphysiologie

Die Nozizeption ist ein eigenes Schutzsystem des Menschen, das ihn in die Lage versetzt, drohenden Gewebeschäden zu entgehen und somit auch Verletzungen zu vermeiden. Deswegen reagiert der Mensch auf schädigende Reize reflektorisch mit dem Wegziehen der betroffenen Körperstelle von der Noxe und lernt durch die aufgetretene Schmerzempfindung, solche Reize in Zukunft zu meiden. Treten größere Verletzungen auf, so ist der Betroffene für einige Zeit schmerzfrei; diese vorübergehende Analgesie schafft die Voraussetzung für die Flucht aus dem Gefahrenbereich, danach einsetzende Schmerzen stellen die verletzte Körperstelle ruhig und unterstützen so die Heilung. Während akuter Schmerz sinnvoll sein kann, haben chronische Schmerzen keinen Nutzen. Sie mindern zusammen mit der begleitenden depressiven Verstimmung die Lebensqualität.

Wie durch etliche Untersuchungen bekannt ist, haben die einzelnen Gewebe unterschiedliche Schmerzempfindungen. Die Haut hat ein hochentwickeltes nozizeptives System für viele, jedoch nicht alle schädigenden Reize (UV-, Röntgenstrahlen). Der dadurch entstehende Oberflächenschmerz ist gut zu orten. Schlechtere Ortung besteht in tiefer liegenden Muskeln, Gefäßen, Gelenkkapseln und bei übertragenem Schmerz. Zum Beispiel können von den Brust- und Baueingeweiden bei plötzlicher Kapseldehnung sowie bei isometrischen Kontraktionen heftigste Schmerzen ausgehen, die übertragen werden und kaum zu lokalisieren sind. Der übertragene Schmerz tritt in der Regel in Hautregionen auf, die von denselben Rückenmarkssegmenten wie das betroffene Organ sensibel versorgt werden. Stärke, Ort und Art eines kurzdauernden Schmerzes werden ähnlich wie bei anderen somatischen Sinneseindrücken überwiegend kognitiv wahrgenommen. Hält der Schmerz an, wird die kognitive Wahrnehmung zunehmend vom Leiden überdeckt, das zur Abnahme von Antrieb, Appetit und Vigilanz führt. Kognitive und affektive Anteile des Schmerzerlebens können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein: so besitzen Oberflächenschmerzen nur geringe, Tiefen- und Eingeweidenschmerzen dagegen sehr ausgeprägte Komponenten, die durch Angst und Ungewissheit weiter verstärkt werden können (132).

Die Meldung einer Gewebeschädigung geschieht durch Rezeptoren, die Teile von Nervenzellen sind, deren Zellkörper in den Spinalganglien oder den entsprechenden Ganglien

der Hirnnerven liegen. Die häufig weitverzweigten Endigungen ihrer dünnen Axone stellen die eigentlichen Nozizeptoren dar. Sie sind normalerweise ohne Reiz nicht aktiv und reagieren nur auf solche Reize, die das Gewebe zerstören oder bedrohen. Sie senden Aktionspotentiale in Abhängigkeit von der Reizstärke über ihr Axon an das zentrale Nervensystem. Je stärker der Reiz, desto höher ist die Impulsfrequenz des einzelnen Nozizeptors, desto mehr Nozizeptoren werden gereizt und desto stärker ist der Schmerz. Es gibt aber auch sogenannte „schlafende Rezeptoren“, dies sind Nozizeptoren, die durch einen einzelnen starken Reiz nicht erregbar sind. Erst mehrfache Reizung oder eine Entzündung können sie zur Aktivität wecken.

Nozizeptoren signalisieren dem Nervensystem nicht nur drohende oder eingetretene Gewebeschäden, sie greifen auch selbst in Abwehr- und Heilungsvorgänge ein: immer wenn ein Nozizeptor gereizt wird, setzt er an seinen zahlreichen Endigungen Peptide frei, unter denen besonders Substanz P eine wichtige Rolle spielt. Die Substanz P führt zur Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen. Dies bewirkt eine Gefäßerweiterung und reizt benachbarte Rezeptoren, die dann ebenfalls Substanz P freisetzen und so zu einer Ausbreitung der Entzündung beitragen.

Zusätzlich bewirkt die Substanz P eine Leukozyteneinwanderung, Immunvorgänge und beeinflusst die Fibroblastenaktivität im verletzten Gewebe (143). Die Bedeutung der Nozizeption für den Organismus läßt sich eindrucksvoll an der Zahl der Nozizeptoren ersehen: etwa die Hälfte aller Axone einer Hinterwurzel leitet nozizeptive Signale. Die Bedeutung der Nozizeption für die Unversehrtheit des Körpers läßt sich bei Menschen mit einem angeborenen Fehlen dieses Sinnessystems ermessen: Unbemerkte Verletzungen führen zu fortschreitenden Verlusten von Gliedmaßen und Gelenken, die Patienten verkrüppeln und versterben früh.

Man kann auch generell gewisse Aspekte des Schmerzgeschehens bestimmten zentralnervösen Strukturen zuordnen. Im Rückenmark wird die Information aus den Nozizeptoren zu motorischen und sympathischen Reflexen übergeleitet. Kreislauf und Atmung werden im Hirnstamm durch Einfließen nozizeptiver Informationen mit beeinflusst. Hier bestehen Querverbindungen zur *Formatio reticularis*, die Wachheit und Aufmerksamkeit bestimmt. Die nozizeptive Information erreicht im Zwischenhirn den Thalamus, wo die Schmerzempfindung entsteht. Von hier gelangen die Signale zum Großhirn, zum Hypothalamus und zur Hypo-

physe. Im limbischen System wird die affektive Komponente des Schmerzes bestimmt, während das Großhirn zuständig sein soll für bewußte Erkennung und Lokalisation von Schmerzen sowie für zielgerichtete Handlungen, um jene zu vermeiden. Über das erste Neuron wird die nozizeptive Information aus der Peripherie zum Rückenmark gebracht. Man unterscheidet multirezeptive (Class 2-Neurone) von spezifisch nozizeptiven Neuronen (Class 3-Neurone). In der Substantia gelatinosa werden nozizeptive erregende Signale mit supraspinalen hemmenden Impulsen verschaltet. Vom Hinterhorn gibt es drei Ausgänge: motorische Reflexe, Sympathikusreflexe und aufsteigende Bahnen. Schmerz ist ein komplexes Zusammenspiel von supraspinalen Einflüssen (143) sowie zahlreichen differenzierten Signalen mit hemmenden Transmittern wie z.B. Enkephalin, Serotonin, Noradrenalin, Endorphinen, Adrenalin, GABA, Glycin, Somatostatin und erregenden Transmittern wie Substanz P, Glutamat und CGRP (Calcitonin gene-related peptide). Der Informationsaustausch mit den höheren zentralnervösen Zentren findet zu einem wesentlichen Teil über den Vorderseitenstrang der Gegenseite statt.

Hier befindet sich das zweite Neuron, das die vorverarbeitete Information zu den Neuronen der *Formatio reticularis* und des Hirnstammes weiterleitet. Die Information wird aus den unteren Schaltstellen an die benachbarten autonomen Zentren - in denen unter anderem Kreislauf und Atmung geregelt werden - das Schlaf/Wachzentrum sowie an die Raphekerne verteilt. So können auf die schädigenden Reize autonome Reaktionen ausgelöst, die Vigilanz beeinflußt oder die endogene Schmerzhemmung aktiviert werden. Die medialen Thalamuskern, in denen wohl die Schmerzempfindung entsteht, erhalten ihre Signale vom Hirnstamm. Die Kerne des ventrobasalen Thalamus stehen in direkter Verbindung mit den nozizeptiven Rückenmarkssignalen. Diese werden zum somatosensorischen Kortex weitergeleitet. Dort wird die kognitive Schmerzwahrnehmung vermittelt. Die Hirnrinde kann auf vielfältige Weise den Signalstrom an unterschiedlichen Stellen im Nervensystem regulieren und modifizieren sowie die Zahl der für die Nozizeption eingesetzten Neurone dem Bedarf anpassen, so daß bei unversehrtem Organismus nur wenige, nach Gewebeschäden aber viele Neurone durch Schmerzreize aktivierbar sind (132).

Als Folge einer Verletzung kann sich die Empfindlichkeit der Nozizeptoren erheblich verändern. Während unmittelbar auf das Trauma für eine kurze Zeitspanne ein hyp- oder analgetischer Zustand eintritt, folgt auf diesen eine lang anhaltende Schmerzphase, während der auch die leichteste Berührung, die geringste Bewegung des verletzten Körperteils

heftigste Schmerzen auslösen kann (Hyperalgesie). Erst wenn durch eine erzwungene Ruhigstellung die Verletzung ausgeheilt ist, bildet sich diese Überempfindlichkeit der Nozizeption zurück. Sowohl der Nozizeptor wie auch die zentralen Neurone der Nozizeption nehmen an dieser Empfindlichkeitsverstellung teil. Zusätzlich zu den Modulatorsystemen, mit denen der Kortex den afferenten Signalstrom auf allen Stufen zentralnervöser Informationsverarbeitung hemmen kann, besitzt die Nozizeption ein eigenes, mächtiges Hemmsystem, das den Einstrom nozizeptiver Signale in das ZNS unterbrechen kann, ohne die übrigen somatischen Sinne zu beeinflussen. Diese endogene Schmerzhemmung wird bei Verletzungen gezielt auf die verletzte Körperregion eingeschaltet und bewirkt dort eine vorübergehende Schmerzfreiheit sowie das Ausbleiben von motorischen und autonomen Reflexen. Steuerzentrale des endogenen Schmerzhemmsystems sind die Raphekerne. Sie leiten ihre Signale über den dorsolateralen Funiculus zum Hinterhorn des Rückenmarks (Substantia gelatinosa) und hemmen dort sowohl die Freisetzung der Transmitter aus den synaptischen Endigungen der Nozizeptoren wie auch diejenigen Nervenzellen, die die nozizeptiven Signale empfangen. Das endogene Schmerzhemmsystem wird aktiviert durch nozizeptive Signale aus dem Vorderseitenstrang sowie durch Nervenzellen des zentralen Höhlengraus im Mittelhirn. Letztere erhalten Signale vom Hypothalamus und Strukturen des limbischen Systems. Bemerkenswert ist, daß das endogene Schmerzhemmsystem sowohl im Rückenmark wie auch im Hirnstamm endogene Opioidpeptide und Katecholamine zur Signalübertragung benutzt. Die synaptischen Rezeptorproteine für diese Überträgerstoffe binden aber auch die exogenen Opioide, die deshalb bei systemischer und rückenmarksnaher Gabe eine starke schmerzhemmende Wirkung entfalten (132).

Die bei einer Verletzung aufgetretene Zerstörung von Zellen und der Austritt von Blutbestandteilen aus eröffneten Gefäßen setzen eine Reihe von Stoffen frei, welche die Nozizeption direkt reizen. Diese Empfindlichkeitssteigerung führt dazu, daß die Nozizeptoren auf die schon freigesetzten Schmerzstoffe verstärkt reagieren, so daß selbst der schwache Gewebsdruck des Entzündungsödems als Reiz wirksam wird und daß schlafende Nozizeptoren zur Aktivität erwachen. Sensibilisierte Nozizeptoren sind einer der Gründe dafür, daß auch eine leichte Berührung der entzündeten Haut um eine Verletzung als schmerzhaft empfunden wird. Diese Überempfindlichkeit bezeichnet man als **primäre Hyperalgesie**, wenn sie auf den obengenannten Gewebeveränderungen beruht und auch auf diese Areale begrenzt ist. Mit dem Abklingen der Entzündung und dem Fortschreiten der

Heilung sinkt die gesteigerte Empfindlichkeit der Nozizeptoren wieder auf ihr normales Niveau ab.

Der bei einer akuten Verletzung durch Reizung von Nozizeptoren und Zerstörung ihrer Axone ausgelöste blitzartige Signaleinstrom in das Rückenmark führt bei den zentralen Empfängerneuronen zu einer Verstellung ihres Übertragungsverhaltens: vorher inaktive Synapsen werden plötzlich aktiviert. Dies bedeutet, daß bei gleichbleibendem Eingangsspiegel der Signalstrom zunehmen wird (zentrale Sensibilisierung). Dabei werden nicht nur weitere Nozizeptoren funktionell mit der Empfängerzelle verbunden, sondern auch niederschwellige Mechano- und Thermorezeptoren. Dies führt dazu, daß leichteste Berührungsreize nun auch fern der verletzten und entzündeten Stelle schmerzen. Die gesteigerte zentrale Erregbarkeit kann auch zu einer verstärkten autonomen und motorischen Reflextätigkeit führen. Aus diesen Reaktionen können zusätzliche Schmerzquellen entstehen (132). Die **sekundäre Hyperalgesie** unterscheidet sich von der primären durch eine zentrale Sensibilisierung mit einer Ausdehnung der schmerzempfindlichen Zonen in gesunde Bereiche hinein. Dieser Zustand der zentralen Sensibilisierung dauert in Abhängigkeit von der Stärke des anhaltenden nozizeptiven Reizes Minuten bis Wochen. Das Abklingen kann durch einen anhaltenden Zustrom nozizeptiver Signale verzögert werden (132).

Über lange Zeit galt der akute Schmerz mit seinen Abwehrreaktionen als ein rein physiologisches Phänomen. Inzwischen ist aus einer Reihe von Grundlagenstudien bekannt, daß auch dieser scheinbar physiologische Vorgang einen Weg in eine lang anhaltende Pathologie hervorrufen kann. Schmerzen können zu tiefgreifenden Störungen auf molekularer Ebene sowohl in der Peripherie als auch im zentralen Nervensystem führen. Solche Veränderungen, hauptsächlich im Bereich des Rückenmarks, können aus einem kurzen akuten Schmerz eine chronische Schmerzkrankheit machen. Dieser krankhafte Zustand wird eingeleitet über die Induktion der „cellular early genes“ (121). Auf diese Art wird eine pathologische Schmerzverarbeitung im Rückenmark gebahnt. Chronische Schmerzen sind aber nicht nur ein körperliches Phänomen, sondern beeinflussen Verhalten, Psyche, Reaktionen, Familie und Umwelt und können so zu lang anhaltenden Störungen im Leben eines Patienten führen. Alle Anstrengungen müssen darauf gerichtet sein, das Entstehen solcher chronifizierten Prozesse zu unterbrechen oder zu verhindern.

Ein erster Schritt in Richtung Schmerzprophylaxe ist eine perfekte chirurgische Technik mit möglichst geringer Beeinflussung des nozizeptiven Systems (Ausdehnung, Schnittführung, geringes Trauma, minimal invasives Operieren). Der operative Eingriff unterscheidet sich von einer natürlichen Verletzung dadurch, daß die Zerstörung von Gewebe so gering wie möglich gehalten wird und daß durch Fixierung von Knochen bzw. Wundverschluß wesentliche Anteile der Heilung vorweggenommen werden.

Dennoch werden während eines operativen Eingriffs Nozizeptoren gereizt und ihre Axone verletzt. Der lang anhaltende und äußerst heftige Einstrom nozizeptiver Signale führt unausweichlich zur zentralen Sensibilisierung. Postoperative Schmerzen haben ihren Sinn verloren, da wesentliche Anteile der Heilung durch den Eingriff schon vorweggenommen sind. Darüber hinaus schädigen sie durch die erzwungene Ruhigstellung Atmung, Kreislauf und Verdauung und erhöhen so das Risiko für postoperative Folgeerkrankungen, u.a. durch eine Schwächung der Immunabwehr (84).

## **2.2. Vegetative Reaktionen des Organismus auf Schmerz**

Wie in dem vorangegangenen Abschnitt dargestellt, besteht eine Verknüpfung von Schmerzempfinden und verschiedenen, damit assoziierten vegetativen Reaktionen des Organismus. Die durch Schmerz vermittelte, im EEG ableitbare Weckreaktion (68) hat u.a. eine Tonusveränderung des vegetativen Nervensystems zur Folge, wobei vor allem der Sympathikus betroffen ist. Physiologische Reaktionen, die eine solche Sympathikotonussteigerung anzeigen können, sind Änderungen von Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung. Es liegt daher nahe, diese Parameter zur Quantifizierung von Schmerzempfindungen heranzuziehen (29, 68).

Als Stressoren werden Streß auslösende Reize bezeichnet. Schmerz ist einer der wichtigsten Stressoren, auf die der Organismus mit einer relativ einheitlichen endokrinen Antwort reagiert. In den letzten 20 Jahren wurden die Reaktionen auf perioperative Stressoren und der Postaggressionsstoffwechsel intensiv erforscht (5, 24, 32). Schmerzen spielen in der perioperativen Phase eine Hauptrolle. Infolgedessen kann eine suffiziente Schmerzausschaltung die Streßantwort vermindern. Betrachtet man die Veränderungen, die im Rahmen der Streßreaktion vor sich gehen wird klar, weshalb eine ausreichende Streßabschirmung durch eine suffiziente Analgesie nicht nur eine Frage des Patientenkomforts, sondern ein

wesentlicher Faktor für den postoperativen Heilungsverlauf ist. Die typischen Folgen der endokrinen Streßreaktion sind ein erhöhter Sauerstoffverbrauch, vermehrte Herzarbeit sowie gesteigerte Atemarbeit mit der Gefahr der kardialen und respiratorischen Dekompensation; außerdem entsteht ein Katabolismus, in dessen Folge es zu einer gestörten Wundheilung kommen kann, und der zu einer Schwächung des Immunabwehrsystems mit einer gesteigerten Infektionsanfälligkeit der Patienten führt.

Das heutige Streßkonzept ist in seinen phylogenetischen, physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen grundsätzlich abgesichert. Der Streßbegriff ist untrennbar mit den Namen C. Bernard, W. Cannon, H. Selye und J. Henry verbunden, namhaften Physiologen, die für die Begriffe „milieu interieur“, „Homöostase“, „Kampf- oder Fluchtreaktion“ sowie „Eu-Streß“ und „Dys-Streß“ stehen (5): Selye definierte Streß als unspezifische Reaktion des Organismus auf Anforderungen jeder Art, als „Allgemeines Adaptionssyndrom“ (109). Während Cannon den Schwerpunkt seiner Untersuchungen auf die Katecholamine legte, betonte Selye mehr die Rolle der Glukokortikoide. Unter endokrin-metabolischen Gesichtspunkten gliederte Henry die Streßreaktion in zwei Hauptkomponenten im Sinne einer dualen Streßantwort. Neben nervalen Strukturen sind zahlreiche Hormone des menschlichen Organismus an der Streßreaktion beteiligt. Dazu gehören (5):

- das sympathoadrenerge System mit den Überträgerstoffen Adrenalin und Noradrenalin
- die Neurohypophyse mit dem antidiuretischen Hormon (ADH)
- die Adenohypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit dem Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) und mit Cortisol
- die Schilddrüse mit Thyroxin und Trijodthyronin, das Wachstumshormon (STH) und Prolactin, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Von den endokrinen Parametern abhängige Sekundärgrößen wie Glukose, Laktat und freies Glycerin können als sogenannte Streßmetabolite zur Beurteilung der metabolischen Situation mit herangezogen werden.

Gleichzeitig mit ACTH werden noch andere Peptidhormone unter Streßbedingungen aus den kortikotropen Zellen der Hypophyse freigesetzt, und zwar unter anderem  $\beta$ -Endorphin,  $\beta$ -Lipotropin und  $\gamma$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon ( $\gamma$ -MSH). Diese werden zusammen

mit ACTH aus einem langen Präkursormolekül, dem Proopiomelanocortin (POMC), abgespalten (53).

Das  $\beta$ -Endorphin hat davon in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Es ist eines von mehreren endogenen opioiden Peptiden, die sowohl im Rückenmark als auch im Hirnstamm zur Signalübertragung bei der Verarbeitung von Schmerzinformationen, vor allem innerhalb des endogenen Schmerzhemmsystems, vorkommen (10).

Es kann heute als gesichert gelten, daß es im Zusammenhang mit Streß zu einer  $\beta$ -Endorphinausschüttung im Organismus kommt (23, 112).

### **2.3. Schmerzmessung und -dokumentation**

Für eine adäquate Schmerztherapie ist eine Schmerzmessung und -dokumentation notwendig. Dieser Tatsache wird allerdings im klinischen Alltag nur selten Rechnung getragen. Wie bereits dargestellt, ist Schmerz ein komplexes psychophysisches Erlebnis, das nur schwer zu quantifizieren ist. Dennoch stehen heute verschiedene Verfahren zur subjektiven Schmerzmessung zur Verfügung. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die sogenannten Kategorial- und Analogskalen (17, 116).

Kategorialskalen enthalten eine begrenzte Zahl von verbalen Schmerzdeskriptoren, die sich sowohl auf die Intensität als auch auf den Charakter des Schmerzes beziehen können (geringer, mäßiger, starker, maximal vorstellbarer Schmerz oder leicht, lästig, störend, schrecklich, quälend). Nachteilig an diesem, für die Patienten leicht verständlichen Verfahren ist, daß Lage und Abstände der deskriptiven Begriffe nicht exakt definiert bzw. konstant sind, weshalb keine quantitative Messung möglich ist (40). Ein umfassendes, international weit verbreitetes, mehrdimensionales Instrumentarium stellt das McGill Pain Questionnaire dar, das überwiegend in der chronischen Schmerztherapie zur Anwendung kommt (76).

Bei den Analogskalen wird der Patient aufgefordert, die Empfindungsstärke in einem vorgegebenen Kontinuum einzuordnen. Hier haben die visuellen Analogskalen die weiteste Verbreitung gefunden. Unter den verschiedenen Modellen von visuellen Analogskalen (VAS) setzt sich zunehmend die ungeteilte, nicht mit Kommentaren versehene Linie durch (68, 97).

Die im Rechenschieberformat konzipierte Skala hat sich bewährt und wurde auch in dieser Untersuchung eingesetzt (120). Dabei handelt es sich um einen 10 cm langen Balken, dessen linkes Skalenende weiß ist und dem Extrem „überhaupt kein Schmerz“ entspricht. Die Farbintensität nimmt von links nach rechts zu, das rechte Skalenende ist tiefrot und entspricht dem Extrem „maximal vorstellbarer Schmerz“. Die von uns verwendete Skala hat neben dem Farbstreifen noch eine zusätzliche Beschriftung. Auf der Skalenrückseite, für den Patienten nicht einsehbar, ist dem Balken entsprechend ein Lineal mit den Werten von 0 (kein Schmerz) bis 100 (maximal vorstellbarer Schmerz) aufgetragen, siehe auch Abbildung 8.2. im Anhang. Vorteile dieses Skalentyps sind die einfache Handhabung in Kombination mit guter statistischer Auswertbarkeit.

Numerische Ratingskalen stellen einen Kompromiß zwischen den verbalen Deskriptoren und den visuellen Analogskalen dar, hierbei muß der Patient eine Zahl zwischen 0 und 100 nennen, die seine Schmerzintensität am besten beschreibt, wobei die Extreme wie bei der VAS definiert sind (52).

## **2.4. Regionalanästhesie und epidurale Analgesie in der Behandlung postoperativer Schmerzen**

Die Verfahren der Regionalanästhesie gehören seit langem zum Repertoire des anästhesiologischen Fachgebiets. Als Argumente für den Einsatz dieser Verfahren zur Operation selbst (Regionalanästhesie) werden häufig folgende Vorteile angeführt:

- Geringere Einschränkung der Vigilanz
- Vermeidung typischer Nebenwirkungen der Allgemeinanästhesie (z.B. Übelkeit u.a.)
- Nur langsam abklingender Effekt, erwünscht für die initiale postoperative Analgesie
- Minderung der Streßantwort, Immunsuppression und des myokardialen O<sub>2</sub>-Verbrauchs
- Geringerer Blutverlust, geringere Thromboembolierate
- Geringere Kosten
- Bessere Verträglichkeit insbesondere für kardiopulmonale Risikopatienten

Der letzte Punkt wurde vor einem Jahrhundert von dem Begründer der modernen Lokalanästhesie, Ludwig Schleich, noch als der entscheidende Vorteil betrachtet. Heute ist ein signifikanter Unterschied bezüglich der perioperativen Mortalität und Morbidität im Vergleich zu den modernen Methoden der Allgemeinanästhesie in der Regel nicht nachweisbar (4). Bei individuellen Risikokonstellationen, beispielsweise bei schweren pulmonalen Vorerkrankungen, mögen im Einzelfall die Vorteile eines Regionalanästhesieverfahrens bereits für die Anästhesie im Operationssaal evident sein. Generell liegen die Vorteile dieser Verfahren aus heutiger Sicht allerdings vornehmlich in der Schmerztherapie der postoperativen Phase: Bessere Analgesie, weniger systemische Nebenwirkungen (Übelkeit, Vigilanzdämpfung, hypoxämische Episoden, Atemdepression) und damit bessere postoperative Mobilisation sind wesentliche Argumente im Vergleich zur konventionellen Opioidtherapie. Auch Vorteile im Bezug auf das funktionelle Operationsergebnis und den Heilungsprozeß werden angeführt (69).

Exemplarisch seien hier die potentiellen Vorteile der epiduralen Analgesie dargestellt:

- Unter epiduraler Analgesie kommt es zu einer frühzeitigeren Erholung der Darmfunktion bzw. zu einer Ileusprophylaxe bei Abdominaleingriffen. Es wird vermutet, daß aus der Inhibition des nozizeptiven Inputs und Hemmung der sympathischen Efferenzen eine verbesserte Motilität und Perfusion resultiert. Epidurale Lokalanästhetika schneiden diesbezüglich signifikant besser ab als epidural oder systemisch per PCA applizierte Opiode. Befürchtungen, daß durch die bessere Motilität Anastomoseninsuffizienzen begünstigt werden könnten, haben sich nicht bestätigt (106).
- Einige Studien fanden eine Reduktion postoperativer pulmonaler Komplikationen bei epiduraler Analgesie (141). Zum Teil waren diese Studien allerdings mit erheblichen methodischen Mängeln behaftet und sind demzufolge keineswegs unwidersprochen geblieben. In anderen Untersuchungen wurde die Hoffnung, postoperativ eine bessere respiratorische Funktion zu erreichen, dann auch eher enttäuscht. Die Einschränkung der Lungenfunktion in der postoperativen Phase und die Genese postoperativer pulmonaler Komplikationen ist offenkundig zu einem geringeren Grade schmerzbedingt als ursprünglich angenommen.
- Bei Koronarpatienten wurde unter epiduraler Analgesie im Vergleich zu systemischen Opioiden eine geringere Inzidenz von Myokardischämien entdeckt. Es gelang jedoch

nicht, Unterschiede im „cardiac outcome“ (Inzidenz von Myokardinfarkten bzw. manifester Myokardinsuffizienz) zu belegen (48).

- Eine bessere Gelenkbeweglichkeit, z.B. nach Kniegelenkeingriffen (70), bedingt durch die weniger schmerzhaftere, effizientere initiale Übungsbehandlung, ist ein weiterer Vorteil. Im Langzeitergebnis, z.B. nach 6 Monaten, sind allerdings in der Regel keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar.
- Kontrollierte prospektive Studien belegen eine geringere Re-Verschluß- und Amputationsrate nach gefäßchirurgischen Operationen, sowie allgemein ein niedrigeres Thromboembolierisiko. Dies ist vermutlich sowohl durch direkte, membranstabilisierende Effekte der Lokalanästhetika als auch durch indirekte Effekte des erhöhten Blutflusses durch Sympathikolyse und konsekutive Vasodilatation bedingt. Ob diese Vorteile allerdings bei gleichzeitigem Einsatz moderner Konzepte der Thromboembolieprophylaxe noch nachweisbar sind, bleibt zu klären. Andererseits ist belegt, daß auch bei Einsatz rückenmarksnaher Anästhesietechniken eine zusätzliche medikamentöse Thromboembolieprophylaxe die Inzidenz von tiefen Venenthrombosen vermindern kann (103).

Inwieweit sich diese potentiellen Vorteile nachweisbar auf das „outcome“ der Patienten auswirken, wird kontrovers diskutiert. Beispielsweise konnte eine signifikante Verkürzung des Krankenhausaufenthalts zumeist nicht gezeigt werden. Hierbei dürften auch folgende Faktoren den Nachweis eines positiven Effekts verhindert haben: Erstens wurde die Regionalanalogie nur für kurze Zeit angewandt (z.B. wurden Epiduralkatheter nur bis zur Verlegung von der Intensivstation genutzt), zweitens ist das postoperative Nachbetreuungs- und Rehabilitationsprogramm nicht darauf ausgerichtet, die erzielte Analgesie wirklich zu nutzen und drittens ist der Schmerz keineswegs immer der limitierende Faktor für eine frühe Rekonvaleszenz.

Die Indikation für technisch einfache, wirksame und risikoarme Regionalanalogieverfahren wird in der Regel großzügig zu stellen sein: z.B. Ilioinguinalblock bei Leistenhernienoperationen, Peniswurzelblock bei Zirkumzisionen, einfache Wundinfiltration. Schwieriger gestaltet sich die Indikationsstellung für die invasiveren Verfahren. Die Problematik besteht nicht zuletzt darin, daß gar nicht selten einzelne Patienten selbst nach großen Eingriffen nur unter relativ geringen Schmerzen leiden, das heißt mit niedrig dosierter systemischer Therapie zufrieden sind. Diese Patienten, deren Schmerzverlauf im Einzelfall

mangels valider Prädiktoren kaum vorhersehbar ist, wären möglicherweise mit der präoperativen Anlage eines Epiduralkatheters „übertherapiert“. Im Allgemeinen gilt jedoch: Je größer der chirurgische Eingriff, je stärker die zu erwartenden postoperativen /posttraumatischen Schmerzen, je schmerzhafter die Physiotherapie bzw. Mobilisation und je gravierender die Risikofaktoren des Patienten (ASA III oder IV) sind, desto eher wird der höhere Aufwand und das höhere Applikationsrisiko einer epiduralen Analgesietechnik gerechtfertigt sein (69).

Diese Nutzen/Risiko/Aufwand-Abwägung geht vor allem dann zugunsten des epiduralen Analgesieverfahrens aus, wenn dies nicht nur intraoperativ zur Anästhesie, sondern auch konsequent postoperativ zur Analgesie genutzt wird. Voraussetzung ist dann, daß organisatorische Rahmenbedingungen für den Einsatz dieser Verfahren rund um die Uhr auch auf normalen Krankenpflegestationen bestehen, also beispielsweise ein anästhesiologisch geleiteter Akutschmerzdienst eingerichtet ist. Existieren diese Voraussetzungen nicht, wird das Verfahren sowohl durch mangelnde Effizienz als auch durch Komplikationen schnell in Mißkredit geraten.

Der Einsatz der rückenmarksnahen Regionalanalgesieverfahren in der postoperativen Schmerzbehandlung kann durch verschiedene Faktoren limitiert sein:

- Die Verfahren erfordern im Vergleich zur systemischen Analgesie mehr technischen und personellen Aufwand, anatomische Kenntnisse, handwerkliche Fertigkeiten und Können, sind also „ausbildungsintensiv“.
- Vielfach wird argumentiert, Regionalanalgesieverfahren auf allgemeinen Pflegestationen seien besonders aufwendig in der Überwachung. Diese Annahme ist jedoch falsch. Die systemische Opioidtherapie (PCA) beinhaltet kein geringeres Risiko. Beide Verfahren erfordern daher konsequenterweise einen vergleichbaren Überwachungsaufwand.
- Bestimmte Grunderkrankungen des Patienten können relative oder absolute Kontraindikationen für rückenmarksnaher Regionalanalgesieverfahren darstellen (Gerinnungsstörungen, schwere lokale oder systemische Infektionen, ausgeprägte Immunsuppression, aber auch Ablehnung des Verfahrens seitens des Patienten).

- Bei längerer postoperativer Respiratortherapie und Sedierung ist häufig keine ausreichende neurologische Beurteilbarkeit gewährleistet, somit ist das Monitoring einer rückenmarksnahen Methode nicht zuverlässig möglich.
- Die postoperativen Schmerzen des Patienten sind keineswegs stets streng auf einzelne, mit Regionalanalogie gut zu erreichende Körperregionen (z.B. die Operationswunde) beschränkt. Häufig treten therapiebedürftige Schmerzen anderer Regionen auf (z.B. Rückenschmerz).

Unter der perioperativen epiduralen Analgesie wird hier die Anwendung von Opioiden und/oder Lokalanästhetika über einen epiduralen Katheter verstanden. Die Zufuhr der Substanzen kann kontinuierlich und/oder intermittierend als Bolus erfolgen. Injektionen können dabei – ähnlich wie bei systemischer Therapie – vom Patienten abgerufen werden (PCA). Mögliche Indikationen leiten sich aus den oben angeführten potentiellen Vorzügen ab.

- Schmerzhaft postoperative Übungsbehandlung ( z.B. Mobilisation auf der Motorschiene).
- Einschränkung der postoperativen Atemfunktion durch laterale Thorakotomien, Volume-reduction-Operation und/oder große abdominalchirurgische Eingriffe. Vor allem bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren (z.B. Adipositas, chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, ASA III-IV), bei denen eine schmerzbedingte Einschränkung der postoperativen physiotherapeutischen Behandlung /Sekretmobilisierung besonders unerwünscht ist, ist dieser Aspekt relevant.
- Periphere Vasodilatation und Perfusionsverbesserung (besonders vorteilhaft z.B. bei arterieller Verschlusskrankheit).
- Prophylaxe chronischer Schmerzsyndrome (z.B. bei Amputation von größeren Gliedmaßen).
- Verkürzung der Dauer einer Magen-Darm-Atonie (also potentiell bei allen Operationen mit Anastomosen im Gastrointestinaltrakt).

Die kontinuierliche Gabe von Lokalanästhetika erfordert eine intermittierende neurologische Überwachung des Patienten, um unerwünschte motorische und sensorische Ausfallserscheinungen, Blasenentleerungsstörungen oder Stuhlinkontinenz rechtzeitig erkennen zu können. Konzentration und Dosis des Lokalanästhetikums sollten dabei idealerweise so gewählt sein, daß lediglich eine Analgesie, jedoch keine Anästhesie oder gar

Paresen resultieren. Der oft geforderte „Auslaßversuch“ ist damit überflüssig (39), der Patient bleibt stets neurologisch beurteilbar. Für die neurologische Überwachung ist es erforderlich, daß eine für den operativen Eingriff durchgeführte Epiduralanästhesie vor einer ersten Nachinjektion postoperativ zumindest seitens der motorischen Blockade wieder abgeklungen ist. Injektionen von Lokalanästhetika erfordern initial wegen der hämodynamischen Nebenwirkungen die Überwachung der Hämodynamik in den ersten 30 min (39, 70). Diese Forderung ist für die patienten-kontrollierte epidurale Analgesie (PCEA) nur schwer zu erfüllen. Zumindest sollte also, wie bei der i.v.-PCA auch, die Verträglichkeit der ersten – nicht vom Patienten applizierten – Injektion überprüft werden und bei der PCEA nur mit vergleichsweise geringen Dosierungen bzw. Volumina (2-6 ml) gearbeitet werden. Risikofaktoren für hämodynamische Nebenwirkungen (Hypotension) sind Volumenmangel, Anämie, unbehandelter arterieller Hypertonus bzw. die simultane Therapie mit i.v.-Vasodilatoren (70). Diese Risikofaktoren sind in der frühen postoperativen Phase keineswegs selten. Häufig wird nicht zuletzt wegen der besseren hämodynamischen Stabilität als Basis eine kontinuierliche epidurale Infusion durchgeführt und diese gegebenenfalls durch Boli supplementiert.

## 2.5. $\beta$ -Endorphin

$\beta$ -Endorphin gehört zur Gruppe der Opioidpeptide, die als natürliche Liganden der Opiatrezeptoren anzusehen sind. Gemeinsamer Vorläufer dieser Opioidpeptide ist Proopiomelanocortin, ein Peptid, das aus 256 Aminosäuren besteht und mit Hilfe von Peptidasen gespalten wird. Hierdurch entstehen Peptide wie  $\beta$ -Endorphin (Aminosäuresequenz 61-91), ACTH,  $\alpha$ -Lipoprotein, Corticotropin (39). Das Proopiomelanocortin befindet sich zum einen im ZNS, wo es vor allem im Hypothalamus und in der Hypophyse lokalisiert ist, zum anderen aber auch in einer Vielzahl anderer Organe, wie Gastrointestinaltrakt, Nebenniere, Lymphozyten, Mastzellen und Makrophagen (35, 39).

Die Opioidpeptide entfalten ihre Wirkung über die Opiatrezeptoren. Hier spielen die My-, Delta- und Kappa-Rezeptoren klinisch die größte Rolle. Opiatrezeptoren befinden sich auf den verschiedenen Stufen des schmerzverarbeitenden Systems: Im Hinterhorn, wo die Verschaltung der Afferenzen vom ersten auf das zweite Neuron erfolgt, im zentralen Höhlengrau, von dem efferente Fasern zum Rückenmark ziehen, und das auch auf die

Formatio reticularis dämpfend wirkt, im Thalamus (Zentrum der Schmerzerkennung) sowie im limbischen System, wo die emotionale Komponente des Schmerzes entsteht.  $\beta$ -Endorphin bindet vor allem am My-Rezeptor (39), an dem auch die exogenen Opiate ihre Wirkung entfalten. Zudem wird auch die Beteiligung eines  $\varepsilon$ -Rezeptors vermutet (47). Der My-Rezeptor ist im Gehirn in Regionen wie dem zentralen Höhlengrau, den Raphe-Kernen und im Hinterhorn des Rückenmarks lokalisiert. Durch elektrische Stimulation des zentralen Höhlengraus konnte eine Erhöhung des  $\beta$ -Endorphinspiegels im Liquor erzielt werden, die mit Schmerzbefreiung verbunden war. Zum anderen waren Injektionen von Antikörpern gegen  $\beta$ -Endorphin in das zentrale Höhlengrau bei Kaninchen mit einer höheren Schmerzempfindlichkeit durch Elektroakupunktur verbunden (39, 47). Eine Bedeutung peripherer Opiatrezeptoren wurde von Stein et al. (115) diskutiert. Durch Applikation von My-, Delta- und Kappa-Opiatagonisten in entzündetes, peripheres Gewebe wurde eine Analgesie hervorgerufen.

Die Bedeutung des im Plasma nachgewiesenen  $\beta$ -Endorphins wird kontrovers diskutiert, insbesondere wird in Zweifel gezogen, ob dieses eine analgesierende Funktion wahrnimmt. Der Begriff der Streßanalgesie bezeichnet einen Zustand, in dem durch eine extreme, das Individuum gefährdende Streßsituation eine Analgesie auftritt. Tierexperimentell ist dabei eine Aktivierung der vom Hirnstamm zum Rückenmark verlaufenden hemmenden Bahnen unter Vermittlung endogener Opiate beschrieben worden. Der operative Eingriff ist für den Menschen eine Situation, in der es zu einer ausgeprägten endokrinen Streßreaktion kommt. Ob  $\beta$ -Endorphin im Rahmen dieser endokrinen Reaktion eine Bedeutung in der Schmerzbewältigung hat, ist die Frage. Folgende Studien sprechen für eine analgetische Funktion:

Hargreaves et al. (45) beschrieben, daß in Streßsituationen  $\beta$ -Endorphin zusammen mit ACTH aus der Hypophyse ins Blut freigesetzt wird. Sie versuchten nun, durch Dexamethason-Gabe diese hypophysäre Antwort zu inhibieren. Nach einer niedrigen Dosis von Dexamethason waren die  $\beta$ -Endorphin-Werte erniedrigt, die Patienten gaben eine im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe um 200 % stärkere Schmerzintensität an.

Eine Beteiligung von im Blut nachgewiesenem  $\beta$ -Endorphin an einer Analgesie in Streßsituationen wurde auch in einer Untersuchung von Rossier et al. (101) diskutiert. Ein durch elektrische Fußschocks bei Ratten induzierter Streß, der nach anderen Untersuchungen

mit einer zentralen Naloxon-reversiblen Analgesie verbunden ist, bewirkte einen gemeinsamen Anstieg von  $\beta$ -Endorphin und ACTH im Plasma. Die im Gehirn gemessene  $\beta$ -Endorphin-Konzentration war dagegen unverändert, im Hypothalamus erniedrigt. Die im Plasma nachgewiesene Konzentration wäre nach Ansicht der Untersucher nicht ausreichend gewesen, um einen analgetischen Effekt hervorzurufen. Deshalb vermuteten sie eine streßbedingte zentrale Analgesie, die durch die endogene Sekretion von  $\beta$ -Endorphin und ACTH aus der Hypophyse stimuliert wird.

Raisanen et al. (93) wiesen bei Schwangeren während der Wehen einen Anstieg des  $\beta$ -Endorphins im Plasma nach, der nach einer epiduralen Anästhesie gemeinsam mit der Schmerzintensität abfiel. Interessanterweise konnte ein gleichzeitiger Anstieg des  $\beta$ -Endorphins im Liquor während der Wehen nicht festgestellt werden.

In einer Untersuchung von Thomas et al. (119) konnte ebenfalls ein Anstieg von  $\beta$ -Endorphin im Verlauf der Geburt beschrieben werden. Es zeigte sich aber keine Korrelation zum subjektiven Schmerzempfinden. Einen Anstieg von  $\beta$ -Endorphin im Plasma in der perioperativen Phase wiesen u.a. Untersuchungen von Laorden (66), Pickar (88) und Krug (63) nach. Dabei wird das Ausmaß dieser Reaktion von Prämedikation und Narkoseverfahren beeinflusst.

Für eine Bedeutung des  $\beta$ -Endorphins im Plasma für eine Analgesie sprach die Untersuchung von Pickar et al. (88) mit entsprechender Korrelation von postoperativem Schmerzmittelverbrauch mit der Höhe des  $\beta$ -Endorphinspiegels. Einige Untersucher wie Laorden und Miralles (66) wiesen präoperativ eine durch die emotionale Streßsituation bedingte Erhöhung des  $\beta$ -Endorphinspiegels nach. Zur Nachweisbarkeit von  $\beta$ -Endorphin im Blut sei eine Untersuchung von Teschemacher et al. erwähnt (118), in der mit Hilfe eines multiplen Radioimmunoassays verschiedene Segmente des  $\beta$ -Endorphin-Moleküls erkannt wurden. Hier wurde deutlich, daß es sich in den meisten Proben von gesunden Versuchsteilnehmern und auch von Patienten nur um Segmentteile des nachzuweisenden  $\beta$ -Endorphin-Moleküls, sogenanntes  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktives Material handelt. Intaktes  $\beta$ -Endorphin war in den meisten Fällen nicht nachweisbar.

Neben dem Schmerz sind auch andere pathophysiologische Bedingungen wie Azidose und Hypoxie für eine Freisetzung von  $\beta$ -Endorphin im Plasma verantwortlich (137). Außerdem

spielen tageszeitliche Schwankungen wie bei ACTH/Cortisol auch für  $\beta$ -Endorphin eine Rolle. Hier sei eine Untersuchung von Barreca (9) erwähnt, der für  $\beta$ -Endorphin im Plasma und im Liquor eine tageszeitliche Schwankung mit Maximum am frühen Morgen und Minimum am Nachmittag nachwies.

## 2.6. Präemptive Analgesie

Im Jahre 1988 trug Wall (130) erstmals das Konzept der präemptiven Analgesie zur Anwendung im Bereich der klinischen Medizin vor. Bereits 1989 wurde dieses Konzept von der britischen Faculty of Anaesthetists und dem British Journal of Anaesthesia in einer Sonderausgabe aufgegriffen. Mittlerweile erlebt dieses Thema, vormalig interessierten Neurophysiologen vorbehalten, im Bereich der Anästhesie einen wahren Aufschwung. Es vergeht kein Jahr, ohne daß eine größere Anästhesiezeitschrift ein Editorial oder einen Übersichtsartikel zu diesem Thema publiziert. Das Konzept der präemptiven Analgesie entstammt der experimentellen Beobachtung, daß die neurophysiologischen Konsequenzen eines Schmerzreizes leichter durch die vorhergehende, als durch eine nachfolgende Gabe analgetischer Substanzen zu unterdrücken sind (22). Ein besseres Verständnis der langanhaltenden Folgen des Schmerzes im zentralen Nervensystem, insbesondere im Rückenmark, hat diese Beobachtung klinisch relevant werden lassen. Das Konzept der präemptiven Analgesie beinhaltet im klinischen Rahmen zwei Hauptpostulate:

- Eine Analgesie, vor einem Schmerzereignis gegeben, ist wirksamer als die gleiche nach dem Ereignis.
- Eine vor dem Schmerzereignis gegebene Analgesie sollte den nachfolgenden Schmerz und seine Konsequenzen über eine Zeitspanne reduzieren, welche die pharmakologische Wirkdauer des Medikaments selbst wesentlich überdauert.

Man kann von drei verschiedenen Voraussetzungen in der präemptiven Analgesie ausgehen:

1. Sie ist definiert als eine Methode, die vor der Operation beginnen sollte.
2. Die präemptive Analgesie sollte das Entstehen einer zentralen Sensibilisierung aufgrund der Operation verhindern (dies deckt nur die Periode der Operation ab).
3. Sie soll die Chronifizierung einer zentralen Sensibilisierung - begründet durch die operative Verletzung und Entzündungsreaktion - verhindern (deckt die Periode der Operation und die Zeit nach der Operation ab).

Definitionen über die präemptive Analgesie können nicht vereinheitlicht werden. Die erste Definition kann zu falschen Schlußfolgerungen führen. „Präemptiv“ bedeutet „präventiv“, und nicht einfach „vor der Operation“. Eine unzureichende Schmerzausschaltung kann nicht

zu einem präemptiven Erfolg führen, auch wenn sie vor dem Eingriff vorgenommen wird. Die zweite Definition repräsentiert präemptive Analgesie nur in einem schmalen Zusammenhang, denn sie beinhaltet nicht die zentrale Sensibilisierung aufgrund einer Entzündungsreaktion, die sich in der postoperativen Phase etabliert. Viele Autoren, die meinen, daß präemptive Analgesie nicht klinisch relevant sei, gründen ihre Studien nur auf diese eine Definition. Die dritte Definition basiert auf der Verhinderung der zentralen Sensibilisierung bei traumatischen Verletzungen und Entzündungsreaktionen. Sie beginnt vor der Operation und beinhaltet sowohl die Phase der Operation als auch die erste postoperative Zeit. Das Gleichgewicht zwischen traumatischer Verletzung und Entzündungsreaktion hängt ab von der Natur der Verletzung, in den meisten Fällen ist die entzündliche Komponente der dominierende Faktor. Präemptive Analgesie verhindert oder vermindert pathologischen Schmerz, der sich von physiologischem Schmerz unterscheidet. Er ist wesentlich stärker in seiner Intensität und Ausdehnung und kann schon durch leichte Impulse aktiviert werden.

Afferente Schmerzreize ausreichender Stärke verursachen Veränderungen der Funktion des zentralen Nervensystems (135). Diese Veränderungen betreffen vor allem, aber nicht ausschließlich Neurone des spinalen Hinterhorns, und werden am erfolgreichsten durch C-Faser-Inputs aus tiefem Gewebe (z.B. Muskeln) ausgelöst. Die zeitliche Summierung spielt dabei in gesundem Gewebe, die räumliche Summierung in entzündetem Gewebe die Hauptrolle in der Intensitätskodierung des nozizeptiven Reizes. Als zentrale Neuroplastizität oder Sensibilisierung bezeichnet, bestehen die Funktionsveränderungen der Hinterhornneurone hauptsächlich aus folgenden Komponenten:

- Allodynie (vormals nicht schmerzhaft Reize lösen Schmerzen aus)
- Hyperalgesie (erhöhtes Schmerzgefühl bei Schmerzreizen)
- Nachschwingende bzw. spontane Schmerzen (Wind-up)
- Eine Ausweitung von Schmerzen und Hyperalgesie auf unbeschädigtes Gewebe (sekundäre Hyperalgesie)

Nach wiederholter afferenter C-Faser-Stimulation nimmt die Aktivität des Hinterhornneurons dermaßen zu, daß eine langandauernde Entladung der Zelle folgt. Diese Entladung kann Sekunden bis Minuten nach dem Reiz anhalten: das sog. „Wind-up“. Aktivierte periphere Nozizeptoren verursachen die primäre Hyperalgesie, sie muß von der sekundären

Hyperalgesie der zentralen Sensibilisierung unterschieden werden. Die letztere kann lange andauern in Abhängigkeit von der Art des Reizes und der aktivierten Afferenzen (20).

Verursacht wird diese Funktionsänderung sowohl durch eine Fazilitation afferenter nozizeptiver, exzitatorischer Reize als auch durch eine Abnahme inhibitorischer Hinterhorn-Inputs (20). Die beschriebenen Veränderungen am spinalen Hinterhorn werden hauptsächlich durch exzitatorische Aminosäuren und Neuropeptide vermittelt (30). C-Faser-Afferenzen im Hinterhorn setzen nach einem Schmerzreiz Neuropeptide wie Substanz P, Neurokinin A, Calcitonin, Calcitonin gene-related peptide oder Somatostatin frei. Am Hinterhorn appliziert, verursachen diese Neuropeptide nicht nur eine neuronale Exzitation, sondern rufen auch das entsprechende Schmerzverhalten im intakten Tier hervor (41). Eine Vorbehandlung durch Neuropeptidantagonisten verhindert die Entwicklung von Hinterhornhyperexzitabilität (139) und Hyperalgesie.

Bei den exzitatorischen Aminosäuren spielen Glutamat und Aspartat eine wichtige Rolle in der nozizeptionsbedingten zentralen Neuroplastizität. Beide binden sowohl mit N-methyl-D-Aspartat (NMDA) als auch mit nicht-NMDA-Rezeptoren (z.B. dem  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-Propionsäure (AMPA) Rezeptor). Glutamat und Aspartat werden nach nozizeptiven Reizen am Hinterhorn freigesetzt, ihre Applikation am Hinterhorn produziert die gleiche zentrale Sensibilisierung wie afferente nozizeptive C-Faser Reize (1).

Die intrathekale Applikation verursacht ein ähnliches Schmerzverhalten im Tierexperiment wie zum Beispiel die subkutane Injektion von Formalin. In einer maßgeblichen Arbeit konnten Woolf und Thompson 1991 nachweisen, daß die Auslösung einer zentralen Sensibilisierung nach Nozizeption von der Aktivierung des NMDA-Rezeptors grundsätzlich abhängig ist (138). Die NMDA-evozierte zentrale Sensibilisierung kann nur bei einer anhaltenden NO-Produktion und der nachfolgenden Produktion von löslicher Guanylat-Zyklase im Rückenmark aufrechterhalten werden (74), wobei das NO die Rolle eines retrograden Transmitters spielt. Wie bei den Neuropeptiden verhindert auch die Blockade exzitatorischer Aminosäurenrezeptoren die zentrale Sensibilisierung oder ein hyperalgetisches Verhaltensmuster. Die Freisetzung von Neuropeptiden und exzitatorischen Aminosäuren am Hinterhorn nach nozizeptiven C- und A $\delta$ -Faser-Reizen löst langsame synaptische Potentiale aus. Sie können bis zu 2000mal länger andauern als Potentiale nach A $\delta$ -Faser-Inputs. Die Potentiale sind Folge der NMDA-Rezeptoraktivierung durch Glutamat, eventuell auch der Tachykininrezeptoren durch saure Phosphatase. Wegen ihrer langen Dauer summieren sich

die Potentiale. Sowohl Rezeptoraktivierung als auch Membrandepolarisierung fördern den Kalziumeintritt in die Zelle durch Ionophoren, die „voltage-“, oder „ligand-gated“ sein können. Der Kalziumeintritt verändert die Spiegel der „second messengers“ und somit auch der Proteinkinasen in den Hinterhornzellen (65). Die erhöhte Proteinkinaseaktivität übt nicht nur einen positiven Rückkopplungseffekt auf die NMDA-Rezeptoren aus, sie aktiviert auch die Expression frühintermediärer Gene wie c-fos und c-jun (82).

In den letzten 10 Jahren sind eine Anzahl von Studien durchgeführt worden, welche die bereits erwähnten Postulate der präemptiven Analgesie im klinischen Kontext nachzuweisen versuchen. Die methodisch besten Studien vergleichen die Wirkung identischer prä- und postoperativer Nervenblockade auf postoperative Schmerzparameter (25, 28, 32). Aus ihnen geht jedoch kein eindeutiger Beweis eines präemptiven analgetischen Effekts aus. Die Gruppe von Katz et al. (55) konnte einen geringen präemptiven Effekt von epiduralem Fentanyl bei thoraxchirurgischen Eingriffen nachweisen. Die Wirkung war jedoch nur während der ersten 6-12 Stunden postoperativ nachweisbar. Auch das Design der Studie ist kritisiert worden. In Bezug auf NSAIDs verglichen Dupuis et al. (31) bei der operativen Entfernung von Weisheitszähnen die prä- und postoperative mit der ausschließlich postoperativen Gabe von Fluorbiprofen. Das bessere Ergebnis der prä- und postoperativen Gabe muß durch die höhere Gesamtdosis des Fluorbiprofen in dieser Gruppe relativiert werden. Andere Studien (73, 81) vergleichen präoperative Schmerzbehandlung mit Placebobehandlung, wobei etliche einen geringeren postoperativen Schmerz in der vorbehandelten im Vergleich zur placebobehandelten Gruppe nachweisen. In einer retrospektiven, sehr heterogenen Studie erhielten Patienten, die in Allgemeinanästhesie operiert wurden, entweder eine Opioidprämedikation, eine Lokalanästhesie des Operationsgebietes vor dem Eingriff, eine Kombination beider Verfahren, oder keine Vorbehandlung. Die Patienten der ersten drei Gruppen forderten ein Analgetikum nach der Operation später als solche, die keine Prämedikation erhalten hatten (73). In anderen prospektiven und randomisierten Studien wurden entweder Regional- oder Lokalanästhesien angewandt, zum Teil mehrfach kombiniert (81), mit deutlich geringeren postoperativen Schmerzen in den behandelten Gruppen.

Die Effektivität der präemptiven epiduralen Analgesie untersuchten Shir et al. (111). Sie verglichen drei Patientengruppen, die sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen mußten. Bei den Patienten wurden entweder eine Allgemeinanästhesie, eine epidurale Anästhesie oder eine kombinierte Anästhesie angewandt. Die Autoren fanden heraus, daß eine komplette

intraoperative Blockade fundamental wichtig für einen präemptiven Effekt ist. Gottschalk et al. (43) verabreichten den Patienten epidural Bupivacain oder epidural Fentanyl vor der Allgemeinnarkose und während der gesamten Operation. Danach verglichen sie die Schmerzverhältnisse dieser Gruppe mit einer Placebogruppe. Zur Überprüfung der epiduralen Blockade wurden die Empfindlichkeitsstörungen anhand der Dermatome überprüft. Diese Messungen wurden vor und nach der Operation durchgeführt. Patienten, die keine Sensibilität oberhalb dem Dermatome Th4 aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Außerdem wurden die Cortisol-Plasma-Werte bestimmt, um die Streßreaktion des Patienten auf die Operation meßbar zu machen. Die Autoren berichten, daß die Patienten, die epidural Bupivacain oder Fentanyl erhalten hatten (präemptive Analgesie Gruppe), weniger Schmerzen während ihres Krankenhausaufenthaltes angegeben hatten. Gegen Ende der Hospitalisierung hatte die Verumgruppe ein Drittel weniger Schmerzen anhand einer VAS-Skala angegeben, als die Placebogruppe. 9,5 Wochen nach der Operation waren 86 % der präemptiven Gruppe schmerzfrei, während es bei der anderen Gruppe nur 47 % waren ( $p=0,004$ ). Die Autoren fanden heraus, daß trotz eines aggressiven postoperativen Schmerzmanagements die präemptive Analgesie die postoperativen Schmerzen während und nach dem Krankenhausaufenthalt massiv verringert.

Einen weiteren wichtigen Punkt stellt die Dauer der kontinuierlichen Analgetikagabe dar. Man nimmt an, daß die Dauer der suffizienten Schmerzausschaltung ein wichtiger Parameter für ein positives Outcome darstellt. Kehlet stellte die Schlüsselfrage, ob der Begriff präemptive Analgesie korrekt benutzt wird, weil ja idealerweise die Ausbreitung der zentralen Übererregbarkeit verhindert werden soll. Deswegen sollte ein Lokalanästhetikum kontinuierlich prä- und postoperativ über eine ausreichende Zeit appliziert werden (79). Moiniche et al. (78) untersuchten Patienten, die sich einer Totalendoprothese des Kniegelenkes unterziehen mußten. Sie verglichen den Effekt der epiduralen Bupivacain-Morphin-Analgesie gefolgt von einer postoperativen kontinuierlichen epiduralen Analgesie mit einer Vollnarkose gefolgt von einer konventionellen intramuskulären Opioid und Paracetamolgabe. Nach dem Einstellen der epiduralen Therapie verbrauchte die präemptive Gruppe in den folgenden vier Tagen weniger Morphin als die Kontrollgruppe. Die Autoren beschrieben aber keine wesentlichen Unterschiede in der Genesung und der Krankenhausaufenthaltsdauer beider Gruppen. In anderen Studien wurden aber Ergebnisse veröffentlicht, die eine deutliche Verkürzung des Krankenhausaufenthalts im Zusammenhang mit einer periduralen Bupivacaintherapie beschreiben (87, 134).

Die Verhinderung bzw. Verminderung der postoperativen Schmerzübererregbarkeit sollte nicht alleine vom Blickwinkel der präemptiven Analgesie betrachtet werden. N-methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor Antagonisten haben den Vorteil, den pathologischen Schmerz zu beeinflussen. Das Verschwinden der Schmerzüberempfindlichkeit durch einen Glutamat-Rezeptor-Antagonisten wurde in verschiedenen Tierversuchen bewiesen. Ketamin ist zur Zeit die einzige dem klinischen Anästhesisten zur Verfügung stehende Substanz, welche NMDA-Rezeptoren nicht-kompetitiv blockiert (140). Bei Hysterektomien, welche unter Vollnarkose durchgeführt wurden, konnten Tverskoy et al. (124) eine ebenso gute „Präemption“ durch Fentanyl wie durch Ketamin hinsichtlich postoperativer Schmerzen und Wundhyperalgesie nachweisen. Es muß jedoch kritisiert werden, daß keine nachbehandelten Gruppen untersucht wurden, was den Nachweis einer Präemption erschwert. Auch ist die Messung von Schmerzschwellen auf der Wunde nicht in der Lage, zwischen zentraler oder peripherer Sensibilisierung zu unterscheiden. In einer anderen Studie (102) erhielten Patienten zur Cholezystektomie einen Einzelbolus Ketamin oder Fentanyl vor der Narkoseeinleitung. Die Patienten mit Ketamin hatten postoperativ weniger Schmerzen und brauchten weniger Morphin mittels PCA als jene mit Fentanyl.

Die Zurückbildung der Schmerzübererregbarkeit kann auch mit einer kompletten epiduralen Analgesie erreicht werden. Diese beiden Wege können zu einer Verminderung der zentralen Sensibilisierung beitragen: Der direkte Effekt mit Glutamat-Rezeptor-Antagonisten und der indirekte Effekt durch die neuronale Blockade. Es wird vermutet, daß eine Kombination beider Verfahren eine große Steigerung der präemptiven Analgesie gewährleisten kann.

## **2.7. Ziel und Fragestellung dieser Arbeit**

Die Implantation einer totalen Hüftendoprothese geht postoperativ regelmäßig mit starken Schmerzen einher. Zur raschen Mobilisation nach dem Eingriff ist daher eine effektive Ausschaltung dieser Schmerzen vonnöten. In der klinischen Routine ist die systemische Gabe von stark wirksamen Opioiden die häufigste Form der Analgesie.

Ein Patientenkollektiv, das durch langdauernde präoperativ bestehende Schmerzen gekennzeichnet ist, sind Patienten mit Coxarthrose, die sich bei zunehmender

schmerzbedingter Behinderung der Beweglichkeit geplant eine totale Hüftendoprothese implantieren lassen. Diese Patienten weisen regelmäßig eine jahrelange Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika in der Anamnese auf. Unklar ist, ob durch präoperative effektive Ausschaltung der jahrelang bestehenden Schmerzen eine deutliche Reduktion der postoperativ auftretenden Schmerzen erreicht werden kann. Das Auftreten postoperativer Schmerzen ist nahezu unvermeidbar. Stärke und Verlauf derselben sind abhängig von der Größe des Eingriffs, von der Art des Narkoseverfahrens und den dabei zum Einsatz kommenden Analgetika und von der individuellen Schmerzverarbeitung bzw. der subjektiven Schmerzempfindung. Ziel einer optimalen Schmerztherapie ist es, das Verfahren mit den geringsten unerwünschten Effekten bei guter Analgesie zum Einsatz zu bringen.

Ziel der Untersuchung war, herauszufinden, ob die präoperative Gabe von epiduralen Lokalanästhetika geeignet ist, die postoperative Analgesiequalität zu verbessern, die perioperative Ausschüttung von  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktivem Material,  $\beta$ H-Endorphin (1-31) und verwandten Substanzen zu beeinflussen und gleichzeitig den Analgetikabedarf zu vermindern.

Folgende Verfahren wurden eingesetzt:

- die präemptive epidurale Applikation von Ropivacain über einen lumbalen Periduralkatheter am Vorabend der Operation versus Placebo
- die peridurale, patientenkontrollierte Gabe von Ropivacain über eine Schmerzpumpe zur Schmerztherapie nach der Operation bis zur Schmerzfreiheit

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

1. *Sind beide Gruppen vergleichbar in Bezug auf folgende Parameter ?*

Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, ASA-Risikogruppe, Diabetes, Hypertonie, andere relevante Vorerkrankungen, intraoperative Medikamente (Clonidin, Fentanyl, Ketamin, Thiopental, Midazolam, Propofol), präoperative Parameter (Analgetika-Dauermedikation, NSAID-Dauermedikation, Cortisondauermedikation), intraoperative Anästhesieparameter (Operationszeit, Intubation, Volumengabe, Gabe

von Plasma und Erythrozytenkonzentraten, Gabe von kristalloiden und kolloidalen Infusionen, gesamter Volumenverlust, Blutverlust, Urinausscheidung, Perspiratio)

2. *Führt die präemptive Vorbehandlung mit Ropivacain zu einer Veränderung folgender Parameter ?*

- Veränderung des VAS-Wertes vor Anlegen des Periduralkatheters bis unmittelbar vor der Operation
- Veränderung des ACTH-Wertes vor Anlegen des Periduralkatheters bis unmittelbar vor der Operation
- Veränderung des Cortisol-Wertes vor Anlegen des Periduralkatheters bis unmittelbar vor der Operation
- Veränderung des  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktiven Materials vor Anlegen des Periduralkatheters bis unmittelbar vor der Operation
- Veränderung des  $\beta$ H-Endorphins (1-31) vor Anlegen des Periduralkatheters bis unmittelbar vor der Operation

3. *Hat die präoperative Behandlung in den beiden Untersuchungsgruppen einen Einfluß auf folgende Parameter ?*

- a) Ropivacainverbrauch vom Meßzeitpunkt 1 bis zum Meßzeitpunkt 11
- b) Anzahl der geforderten Boli vom Meßzeitpunkt 5 bis zum Meßzeitpunkt 11
- c) Anzahl der gegebenen Boli vom Meßzeitpunkt 5 bis zum Meßzeitpunkt 11
- d) Schmerzen 3 Monate nach der Operation im Ruhezustand und in Bewegung
- e) Schmerzlinderung, Zufriedenheit des Patienten mit der Schmerztherapie
- f) Würde der Patient die Schmerztherapie wiederholen ?
- g) Gesamtdauer der PCA in Stunden
- h) Beurteilung der Funktionalität der Hüfte
- i) Visuelle Analogskalen vom Meßzeitpunkt 1 bis zum Meßzeitpunkt 11
- j) Abweichung des mittleren arteriellen Blutdruckes, Abweichung der Herzfrequenz und Abweichung der kapillären Sauerstoffsättigung in unphysiologische Bereiche
- k) Gesamtzahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten
- l) Auftreten von Nebenwirkungen (Nausea etc.)

*Zur Definition der Meßzeitpunkte siehe Seite 36/37.*

### **3. Patienten und Methoden**

Die vorliegende Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität geprüft und ihrer Durchführung wurde zugestimmt. Die Studie wurde als doppelblinde prospektiv-randomisierte kontrollierte klinische Studie durchgeführt.

Insgesamt nahmen 42 Patienten im Alter von 26 bis 77 Jahren an der Untersuchung teil, die sich elektiv einer totalendoprothetischen Versorgung eines Hüftgelenkes unterziehen mußten. Sie gehörten den Risikoklassen 1-3 nach den Standards der American Society of Anesthesiologists (ASA) an. Als Ausschlußkriterien galten: sämtliche Kontraindikationen gegen eine rückenmarksnahe Leitungsanästhesie (Gerinnungsstörungen, vorbestehende neurologische Schäden, mangelnde Kooperationsfähigkeit des Patienten), eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika, Drogen- oder Analgetikaabusus und eine ASA-Klassifikation > 3.

Die Patienten wurden am Vortag der Operation ausführlich über das Studienziel sowie den Studienablauf aufgeklärt und gaben alle schriftlich ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung. Gleichzeitig wurde ihnen der Gebrauch der patientenkontrollierten Schmerzpumpe (PCA) und der visuellen Analogskala (VAS) erläutert und demonstriert.

#### **3.1. Anästhesie und operatives Vorgehen**

Am Vortag der Operation erhielten alle Patienten über einen periphervenösen Zugang eine Infusion von 500 ml Ringerlösung. Die präoperative Analgesie wurde standardisiert als Periduralanästhesie durchgeführt. Nach Hautdesinfektion und Infiltrations-Anästhesie mit Prilocain 1 % (Xylonest®) erfolgte die Punktion mit einer Touhy-Nadel in Höhe des Zwischenwirbelraumes L 3/4. Unter ständigem Druck auf den Kolben der aufgesetzten und mit NaCl 0,9 % gefüllten Spritze wurden das Ligamentum interspinale und das Ligamentum flavum durchstoßen und der Periduralraum durch einen plötzlichen, typischen „loss of resistance“ identifiziert. Danach wurde der Kunststoffkatheter in den Epiduralraum vorgeschoben und nach negativer Aspiration eine Testdosis von 10 ml Ropivacain 0,2 % (Naropin®) injiziert. Trat keine Spinalanästhesie ein, wurde nach erneuter Aspiration der vorgesehene Perfusor, entweder mit Ropivacain 0,2 % (Naropin®) oder NaCl 0,9 % je nach

Gruppenangehörigkeit, angeschlossen. Präoperativ wurden alle Patienten beider Gruppen auf der Wachstation der orthopädischen Klinik überwacht. Die Überwachung umfaßte die kontinuierliche EKG-Ableitung, die Pulsoxymetrie und Blutdruckmessungen. Die Kontrolle der Höhe der epiduralen Blockade erfolgte mittels der „pinprick“-Technik. Bei Auftreten von Parästhesien wurden die diensthabenden Ärzte angewiesen, die Menge des applizierten Medikamentes nach unten zu korrigieren.

Die Anästhesie für die Operation wurde nach routinemäßiger Prämedikation mit Midazolam (Dormicum®) in gewichtsbezogenen Dosen, in beiden Gruppen standardisiert durchgeführt. 45 Minuten vor Operationsbeginn wurde ein Bolus von Ropivacain (Naropin®) in 1 %iger Konzentration verabreicht. Die Überwachung während der Narkose umfaßte die kontinuierliche EKG-Ableitung, die Pulsoxymetrie, Blutdruckkontrollen in 5minütlichem Abstand sowie die ZVD-Kontrolle über einen zentralvenösen Katheter. Den Patienten wurde standardisiert ein Dauerblasenkatheter und ein Zentraler Venenkatheter (ZVK) gelegt. Bei Vorliegen von erhöhten kardiovaskulären Risiken oder sich präoperativ abzeichnender längerer Operationszeit wurde das Standardmonitoring um die blutige arterielle Druckmessung erweitert. Zur intraoperativen Sedierung erhielten die Patienten, sofern sie nicht wach bleiben wollten, intravenös Propofol über einen Perfusor. Falls notwendig wurden zum Erreichen der chirurgischen Toleranz zusätzliche Dosen Ropivacain (Naropin®) verabreicht bis eine ausreichende sensible und motorische Blockade vorhanden war. Die Substitution von intravasalem Volumen bzw. Blutbestandteilen erfolgte nach klinischem Bedarf. Die intraoperative Versorgung der Patienten oblag einem Anästhesisten, der darüber hinaus nicht an der Studie beteiligt war. Die postoperative Überwachung erfolgte routinemäßig bis zum nächsten Tag auf der orthopädischen Wachstation. Nach der Operation wurde die postoperative Schmerztherapie in beiden Gruppen identisch als epidurale „on-demand“-Analgesie mittels PCA-Pumpe weitergeführt. Alle Patienten erhielten eine Schmerzpumpe, die in allen Fällen identische Einstellungen aufwies. Die postoperative Überwachung erfolgte, solange die epidurale Bedarfsmedikation benötigt wurde.

## **3.2. Untersuchungsgruppen**

Die Patienten wurden zwei verschiedenen Untersuchungsgruppen nach einem zuvor vom Computer erstellten Randomisierungsplan zugeteilt.

### **3.2.1. Gruppe 1 (Verum)**

Über den liegenden Epiduralkatheter wurde ein 10 ml Bolus des Lokalanästhetikums Ropivacain (Naropin®) in 0,2 %iger Konzentration verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion von 5 ml/h der gleichen Lösung mittels Perfusor bis unmittelbar vor Operationsbeginn am nächsten Morgen.

### **3.2.2. Gruppe 2 (Placebo)**

Über den liegenden Epiduralkatheter wurde ein 10 ml Bolus des Lokalanästhetikums Ropivacain (Naropin®) in 0,2 %iger Konzentration verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion von 5 ml/h einer 0,9 %igen NaCl mittels Perfusor bis unmittelbar vor Operationsbeginn am nächsten Morgen.

## **3.3. Meßzeitpunkte und Parameter**

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von der Anlage des Periduralkatheters am Vorabend des Operationstages bis zum Entfernen des Katheters, welches sich einzig und allein nach dem Schmerzempfinden und somit dem epiduralen Analgetikaverbrauch des Patienten richtete. Als Ausgangspunkt (MZP 1) wurde die Anlage des Periduralkatheters gewählt.

Folgende Meßzeitpunkte wurden definiert:

- MZP 1: Vor Anlage des Periduralkatheters am Vortag der Operation
- MZP 2: Zu diesem Meßzeitpunkt wurde die klinische Wirkung der PDA überprüft (Kälte)
- MZP 3: Am Operationstag vor Gabe der Bolusdosis des Lokalanästhetikums zur

	intraoperativen Anästhesie
MZP 4:	Unmittelbar nach Ende der Operation
MZP 5:	Vier Stunden nach Ende der Operation
MZP 6:	Am Abend des Operationstages um 20.00 Uhr
MZP 7:	Am ersten postoperativen Tag morgens um 8.00 Uhr
MZP 8:	Am ersten postoperativen Tag abends um 20.00 Uhr
MZP 9:	Am zweiten postoperativen Tag morgens um 8.00 Uhr
MZP 10:	Am zweiten postoperativen Tag abends um 20.00 Uhr
MZP 11:	Am dritten postoperativen Tag morgens um 8.00 Uhr

Ein halbes Jahr nach der Operation wurde von den Patienten ein Fragebogen beantwortet, der die Qualität der postoperativen Analgesie, das aktuelle Schmerzniveau in Ruhe und Belastung und die Zufriedenheit des Patienten mit der Schmerztherapie evaluieren sollte.

Folgende Parameter wurden für die Studie bestimmt:

- Herzfrequenz und Blutdruck (systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruckwert)
- Kapilläre Sauerstoffsättigung (Pulsoxymeter, Oxysuttle Firma Critikon GmbH, Norderstedt)
- Plasmaspiegel im zentralvenösen Blut von Cortisol, Adrenocorticotropem Hormon (ACTH),  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktivem Material und  $\beta$ H-Endorphin (1-31)
- Analgetikaverbrauch des Lokalanästhetikums Ropivacain (Naropin®) über PCA einschließlich der geforderten und gegebenen Boli
- Bedarf an zusätzlichen Analgetika
- Schmerzintensität mittels einer Visuellen Analogskala (VAS)
- Nebenwirkungen des Lokalanästhetikums Ropivacain (Naropin®) in Bezug auf Nausea und Emesis

Am Vortag der Operation wurden die Patienten über Vorerkrankungen, Dauermedikation und die derzeitigen Schmerzen in der zu operierenden Hüfte in Ruhe und in Bewegung mittels VAS-Skala befragt. Nach Anlage des Periduralkatheters wurden Herzfrequenz, Blutdruck und die kapilläre Sauerstoffsättigung registriert. Am nächsten Morgen wurden die Ropivacainmenge und Gesamtlaufdauer des Perfusors notiert. Die Anästhesie und die Operation wurden wie oben beschrieben durchgeführt. Eventuelle Abweichungen oder

Unregelmäßigkeiten wurden schriftlich festgehalten. Während der Operation wurden wesentliche Parameter wie Vitalfunktionen, Analgetikabedarf, Volumenverlust und Volumenbedarf registriert. Auf der Wachstation wurden die Patienten zu den jeweiligen Meßzeitpunkten vom Untersucher aufgefordert, den zu diesem Zeitpunkt empfundenen Ruheschmerz anhand der visuellen Analogskala zu quantifizieren. Zugleich wurden die klinischen Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck, kapilläre Sauerstoffsättigung) ermittelt und die Blutproben zur Bestimmung der Plasmaspiegel der Streßhormone entnommen. Aus den Patientenunterlagen, Überwachungsprotokollen und dem Schmerzpendisplay wurde die bis zu diesem Zeitpunkt benötigte bzw. applizierte Analgetikamenge festgestellt. Abschließend wurden die Patienten ausdrücklich nach Veränderungen des allgemeinen Wohlbefindens im Hinblick auf unerwünschte Begleiteffekte der Analgetikatherapie befragt. Auf die gleiche Weise erfolgte die Datenerfassung zu den übrigen Meßzeitpunkten.

Ein halbes Jahr nach der Operation wurde den Patienten ein Fragebogen zugesendet, der folgende Fragen beinhaltete:

- Bitte geben Sie auf einer Skala von 1 bis 10 an, wie stark die Schmerzen derzeit in der operierten Hüfte sind (1 entspricht keinerlei Schmerzen, 10 entspricht maximale Schmerzen) und zwar in Ruhe und bei Belastung.
- Haben sich die Schmerzen in der operierten Hüfte stark verbessert, leicht verbessert, nicht verändert, leicht verschlimmert oder stark verschlimmert ?
- Bitte geben Sie auf einer Skala von 1 bis 10 an, wie Sie mit der Schmerztherapie nach der Operation zufrieden waren (1 entspricht vollster Zufriedenheit, 10 entspricht maximale Unzufriedenheit).
- Würden Sie bei einer ähnlichen Operation das für sie gewählte Schmerzbehandlungsverfahren erneut wählen ?
- Traten im Verlauf der Untersuchung irgendwelche unangenehmen Nebenwirkungen auf? Falls ja, welche ?
- Wie beurteilen Sie das funktionelle Ergebnis der Hüft-Operation (Beweglichkeit im Hüftgelenk) ?

### **3.4. Probengewinnung und laborchemische Analysen**

Die Blutproben zur Bestimmung der plasmatischen Konzentrationen der streß-assoziierten Hormone und Metabolite wurden über einen zentralen Venenkatheter in eisgekühlte Röhrchen entnommen. Diese Röhrchen wurden nach Abnahme sofort kühl gelagert und innerhalb der folgenden 60 Minuten in der Zentrifuge bei 3 °C 10 Minuten mit 3000 U/min zentrifugiert. Danach wurde das gewonnene Plasma in die entsprechend vorbereiteten Eppendorf-Reaktionsgefäße pipettiert und bei -80 °C tiefgefroren.

Das Blut zur  $\beta$ -Endorphinbestimmung wurde mit K-EDTA-Monovetten und das Blut zur Bestimmung von ACTH und Cortisol mit Lithium-Heparinat-Monovetten abgenommen.

Die Bestimmung der verschiedenen Hormone und Metabolite erfolgte mit allgemein erhältlichen Substanzen, Plasmen oder Testenzymen nach Angaben der Hersteller, so daß im folgenden nur die Prinzipien der Tests beschrieben werden. Für die detaillierte Durchführung wird auf die Anleitung der Hersteller verwiesen. Eine Ausnahme bildete nur die Bestimmung des  $\beta$ -Endorphins, worauf aber ausführlich in den nachfolgenden Kapiteln eingegangen wird. Zu jeder Reagenziencharge wurden neue Standardbezugskurven erstellt. Die Proben wurden zum Teil als Doppelbestimmungen angesetzt. Die Präzisionskontrolle erfolgte mittels kommerziell erhältlicher Kontrollproben.

#### **3.4.1. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)**

Die Bestimmung erfolgte durch einen Flüssigphasen-Radioimmunoassay mit Doppelantikörper-Polyethylenglykol-Trennung. Das Testprinzip basiert auf der Konkurrenz zwischen radioaktiv markiertem ACTH und dem ACTH in den Patientenproben um die Bindung an spezifische ACTH-Antikörper. Die nach der Inkubationszeit an den Antikörper gebundenen Komponenten werden durch Fällung mit einer Präzipitationslösung (Gemisch aus 2. Antikörper und Polyethylenglykol, PEG) von freien Komponenten getrennt. Nach der Zentrifugation und dem Abgießen des Überstandes wird die Radioaktivität im Präzipitat gemessen (ACTH-RIA, Diagnostic Products Corporation, Hermann Biermann GmbH, Diagnostika, Bad Nauheim). Die untere Nachweisgrenze beträgt 8 pg/ml. Die Plasma-ACTH-Konzentrationen unterliegen einer ausgeprägten circadianen Rhythmik mit höchsten Werten in den frühen Morgenstunden und niedrigsten um Mitternacht; Normalwerte im Plasma: bis 37 pg/ml.

### 3.4.2. Cortisol

Die Bestimmung wurde mit einem enzymimmunologischen in vitro-Test vorgenommen. Das Testprinzip dieses ELISA-Tests ist mit einem RIA vergleichbar. Hierbei konkurriert das nicht markierte Antigen aus der Probe mit dem enzymmarkierten Antigen um die Bindungsstellen des antigenspezifischen Antikörpers, der nach „Solid-Phase“-Technik an die Röhrchenwand als fester Träger gebunden ist. Nach der Inkubationsphase besteht der Trennschritt im Absaugen der Inkubationslösung und dem Zusetzen und erneuten Absaugen einer Waschlösung. An die Trennung schließt sich die Bestimmung der Enzymaktivität an. Die Enzymreaktion wird durch die Zugabe von Substrat gestartet und das entstehende Reaktionsprodukt photometrisch gemessen. Die gemessene Enzymreaktion ist umgekehrt proportional zur Antigenkonzentration der Probe (Enzymun-Test® Cortisol, Fa. Boehringer Mannheim GmbH). Die untere Nachweisgrenze liegt bei ca. 1,0 µg/dl. Unter Einbeziehung der tageszeitlichen Schwankungen, gesteuert durch die ACTH-Sekretion, beträgt der Referenzbereich 2-25 µg/dl. Die Plasma-Halbwertszeit der natürlichen Glucocorticoide beträgt wenige Stunden.

### 3.4.3. $\beta$ -Endorphin immunoreaktives Material

Die Bestimmung wird unter Verwendung der Test-Kombination Allegro®  $\beta$ -Endorphin (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, USA) durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen immunradiometrischen Assay (IRMA), bei dem zwei gegen den Analyten ( $\beta$ -Endorphin) gerichtete Antikörper eingesetzt werden. Der Erstantikörper ist an eine feste Phase gebunden, der Zweitantikörper ist radioaktiv markiert. Während der Inkubationsphase (Einschritt-IRMA) wird der Analyt unter Ausbildung eines „Sandwichkomplexes“ von beiden Antikörpern gebunden. Nach Auswaschen der ungebundenen Antikörper und Serum- bzw. Plasmabestandteile ist die in „Sandwichkomplexen“ gebundene, meßbare Radioaktivität proportional der Analytkonzentration der Probe.

### 3.4.4. Authentisches $\beta$ -Endorphin

Nachfolgend wird die Methode zur Durchführung eines Fluid-Phase-Radioimmunoassay (Zentrifugationssandwich) beschrieben. Da diese Art von Endorphinbestimmung relativ neu ist, werde ich sie im Detail beschreiben.

#### 1. Material

Reaktionsgefäß: Eppendorf-Reaktionsgefäß (1,5 ml)

#### 2. Puffer

Für den Assay wurden folgende Puffer verwendet (44):

- Puffer C (P-C): 0,02 M Natriumphosphatpuffer pH 7,4; 0,15 M NaCl; 0,1 % GelatineK; 0,01 % BSA und 0,01 % Thiomersal
- Puffer D (P-D): 0,01 % Triton X-100 wurde dem Puffer C zugesetzt

#### 3. Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung

Das Inkubationsvolumen betrug einheitlich 240  $\mu$ l. Folgende Inkubationsansätze wurden verwendet:

- CT-Wert: Dieser Wert diente zur Bestimmung der Gesamtmenge an Radioaktivität im Inkubationsansatz
- BO-Wert: Dieser Wert diente zur Bestimmung der unspezifischen Radioaktivität in Abwesenheit des Peptids, die nicht auf eine spezifische Bindung des radioaktiv markierten Zweit-Antikörpers an das unmarkierte Peptid zurückzuführen war.
- Standard-Wert: Diesen Inkubationsansätzen wurden sowohl ansteigende Mengen an nicht-markiertem Peptid ( $\beta$ -Endorphin (1-31) gelöst in P-D-Standards) als auch konstante Mengen an radioaktiv markiertem zweiten Antikörper ( $^{125}$ Jod-markierter monoklonaler Antikörper gerichtet gegen den N-Terminus des  $\beta$ -Endorphin-Tracer) zugesetzt und die Radioaktivität im Zentrifugationspellet gemessen. Die gemessenen Werte dienten zur Erstellung der Standardkurve.
- Proben-Werte: Diesen Inkubationsansätzen wurden jeweils gleiche Mengen an Stimulationsüberstand bzw. Zellextrakt hinzugegeben, um darin enthaltenes Peptid bestimmen zu können. Durch gleichzeitige Inkubation von Erst-Antikörper, Peptid und radioaktiv markiertem Zweit-Antikörper war die Bildung von Erst-Antikörper-Peptid-Zweit-Antikörper-Komplexen möglich. Diese Komplexe wurden durch

Immunpräzipitation mit einem Dritt-Antikörper von den nicht gebundenen Bestandteilen dieser Komplexe getrennt. Die Radioaktivität der Komplexe wurde im Gamma-Zähler gemessen (Zentrifugationspellet). Mittels der Standardkurve konnte anhand des Ausmaßes der Bindung die Konzentration des Peptids in der untersuchten Probe bestimmt werden.

Quantitative Zusammensetzung der Inkubationsansätze (in  $\mu\text{l}$ ):

Abschnitt	CT – Wert	BO – Wert	Standard	Probe
<b>Puffer C</b>	-	150	150	-
<b>Puffer D</b>	-	20	-	20
<b>Standard in Puffer D</b>	-	-	20	-
<b>Antikörper in Puffer C</b>	-	50	50	50
<b>Probe</b>	-	-	-	150
<b>Radioaktiv markierter 2. AK</b>	20	20	20	20

Abb. 1: Quantitative Zusammensetzung der Inkubationsansätze [ $\mu\text{l}$ ]

Alle Substanzen und Puffer wurden gemäß der in der Tabelle angegebenen Reihenfolge auf Eis pipettiert. Der Protein-A-Sepharose gereinigte Antikörper 10P wurde in Puffer C so gelöst, daß eine Konzentration von 15  $\mu\text{g}$  in 50  $\mu\text{l}$  entstand. Der  $\beta$ -Endorphin (1-31) (human) Standard (gelöst in 20  $\mu\text{l}$  P-D, eingefroren) wurde in ansteigenden Konzentrationen zugesetzt (1, 10, 100, 1000, 10000 fmol pro Inkubationsansatz).

Der radioaktiv markierte Zweit-Antikörper wurde mit Puffer D so verdünnt, daß in 20  $\mu\text{l}$  dieser Lösung 10000 cpm zu messen waren. Nach Zugabe aller Komponenten wurden die Inkubationsansätze 20 s lang geschüttelt und für 20-24 h bei 4 °C inkubiert.

Danach wurde allen Ansätzen bis auf den CT jeweils 100  $\mu\text{l}$  GARGG und 100  $\mu\text{l}$  NRS zugegeben. Die Inkubationsansätze wurden 20 s lang geschüttelt. GARGG (Goat Anti Rabbit IgG Serum) wurde in RIA-Puffer so gelöst, daß eine Konzentration von 200 mg in 50 ml

entstand. Nach 2 h Inkubation bei Raumtemperatur wurden alle Inkubationsansätze bis auf den CT mit 500 µl P-C aufgefüllt, 20 s lang geschüttelt und 10 min lang bei 12000 rpm zentrifugiert. Durch Inkubation mit einem Dritt-Antikörper (GARGG) präzipitierten die Erst-AK-Peptid-Zweit-AK-Komplexe, indem der Dritt-Antikörper mit dem Erst-Antikörper (gewonnen von Kaninchen) interagiert. Die in Lösung befindlichen Präzipitate wurden durch das Zentrifugieren als Pellet sichtbar. Indem der Überstand vorsichtig aspiriert wird, entfernt man alle noch freien, nicht gebundenen Komponenten des oben beschriebenen Komplexes. Die im Zentrifugationspellet verbliebene Radioaktivität wurde im Gamma-Zähler gemessen. Mit den gemessenen Werten wurde eine Standardkurve erstellt, die zur Bestimmung der Menge an Peptid in der untersuchten Probe diente. Das Ausmaß des Anstiegs der gebundenen Radioaktivität erlaubte eine Bestimmung des Peptidgehaltes der Probe anhand der Standardkurve. Je mehr Peptid an den Erst-Antikörper gebunden hatte und somit Zweit-Antikörper an das Peptid, desto höher war der Gehalt an gemessener Radioaktivität in dem betreffenden Reaktionsansatz. Eine Ausnahme bildet hierbei der Einsatz sehr hoher Peptidkonzentrationen pro Inkubationsansatz. Es trat der sogenannte „hook-effect“ auf, bei dem mit steigender Peptidkonzentration die zu messende Radioaktivität nicht zu-, sondern abnahm. Dies läßt sich möglicherweise so erklären: Beim Einsatz sehr hoher Peptidkonzentrationen pro Inkubationsansatz und konstanten Mengen an radioaktiv markiertem Zweit-Antikörper interagiert ein Großteil des Zweit-Antikörpers mit dem freien, nicht an den Erst-Antikörper gebundenen Peptid. Der Überschuß an freiem Peptid (konstante Mengen an Erst-Antikörper mit begrenzter Bindungskapazität) fängt somit den Zweit-Antikörper durch Interaktion ab und verhindert damit, daß alle Erst-Antikörper-Peptid-Komplexe mit einem Zweit-Antikörper interagieren können. Der Komplex Peptid-Zweit-Antikörper nimmt nicht an der Immunpräzipitation mit dem Dritt-Antikörper teil, verbleibt somit in Lösung und wird durch Aspiration des Überstandes entfernt. Dadurch geht der Signalträger verloren und es wird ein schwächeres Signal gemessen trotz hoher Anzahl an Erst-Antikörper-Peptid-Komplexen.

### 3.5. Statistische Auswertung

Von allen gemessenen Parametern wurden die arithmetischen Mittelwerte und Mediane, die Standardabweichungen und die Standardabweichungen der Mittelwerte sowie die Minimum- und Maximum-Angaben bestimmt.

Die Auswertung der biometrischen Daten (Alter, Gewicht, Größe, ASA-Klassifizierung, etc.) sowie die Daten der Narkoseführung und Verlauf (Operationsdauer, Blutleerezeit, Lokalanästhetikadosis) erfolgte unter Verwendung der einfaktoriellen Varianzanalyse.

Die Verläufe der hämodynamischen Parameter, der VAS-Werte sowie der Plasmaspiegel der Hormone und Metabolite wurden nach Prüfung auf Normalverteilung durch eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung auf einem Faktor untersucht. Im Falle von signifikanten Ergebnissen ( $p < 0,05$ ) wurde anschließend der Scheffé-Test durchgeführt.

Die Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, ADH und  $\beta$ -Endorphin waren nicht normalverteilt, sondern wiesen eine linksgipflige Verteilung auf. Die Werte wurden zur Auswertung daher logarithmiert. Danach wurde mit den logarithmierten Werten eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung auf einen Faktor durchgeführt. Angegeben sind für diese Parameter immer die geometrischen Mittelwerte.

Kriterium für die Ablehnung oder Beibehaltung der getesteten Nullhypothese war die berechnete Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art ( $p < 0,05$ ).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen

#### 4.1.1. Biometrische Daten

Von den 42 Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden alle im Sinne einer „intention-to-treat“-Analyse in die Auswertung einbezogen. Bei einem Patienten konnten jedoch wegen eines zerebralen Krampfanfalles nach der Operation nur die Werte der ersten 36 h erfasst werden, eine weitere Patientin lehnte nach der Operation die epidurale Analgesie ab, die erforderliche Schmerzmedikation wurde intravenös gegeben und dokumentiert.

	Verumgruppe	Placebogruppe	Wahrscheinlichkeit p
<b>Geschlecht</b> [w/m]	14/7	15/6	p=1,000
<b>Alter</b> [Jahre]	65 ± 6	57 ± 12	p=0,080
<b>Größe</b> [cm]	166 ± 6	165 ± 8	p=0,676
<b>Gewicht</b> [kg]	79 ± 12	78 ± 18	p=0,839
<b>Risikogruppe</b> [ASA-Kl.: Anzahl]	1:3 / 2:15 / 3:3	1:3 / 2:15 / 3:3	p=0,766
<b>Diabetes mellitus</b> [Anzahl]	4	1	p=0,343
<b>Hypertonie</b> [Anzahl]	8	7	p=1,000
<b>Corticoidtherapie</b> [Anzahl]	1	1	p=1,000
<b>NSAID-Therapie</b> [Anzahl]	12	9	p=0,576
<b>Analgetikatherapie</b> [Anzahl]	1	1	p=1,000

Abb. 2 : Verteilung von Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Risikogruppe, sowie Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus, Hypertonie, Corticoidtherapie, NSAID-Therapie und Analgetikatherapie. Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen sowie p, die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art.

Beide Gruppen waren in Bezug auf die biometrischen Daten und die Vorerkrankungen vergleichbar. Die Patienten der Verumgruppe waren im Durchschnitt 9 Jahre älter, dies stellte jedoch keinen signifikanten Unterschied dar. Auffällig war, daß die zehn jüngsten Patienten im Alter von 26 bis 54 Jahren alle in der Placebogruppe waren.

Auch hinsichtlich der Größe und des Gewichtes unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Hier lagen die Mittelwerte in der Verumgruppe bei 166 cm und 79 kg und bei der Placebogruppe bei 165 cm und 78 kg ( $p=0,676$  bzw.  $p=0,839$ ). Es handelte sich in beiden Gruppen um ein Kollektiv mit einer Adipositas. Bezüglich der Geschlechtsverteilung, ASA-Klassifikation und einzelner relevanter Vorerkrankungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Abb. 2).

#### **4.1.2. Narkoseführung**

Die Operationsdauer unterschied sich mit 107 ( $\pm 30$ ) min in der Verumgruppe nicht signifikant von der Kontrollgruppe mit 105 ( $\pm 22$ ) min. Auch der Blutverlust, die Urinausscheidung und die geschätzte Perspiratio insensibilis unterschieden sich in beiden Gruppen nicht wesentlich. Das Gesamtvolumen an intravenöser Einfuhr, nochmals untergliedert in Plasma, kristalloide Infusionen, kolloidale Infusionen und Erythrozytenkonzentrate (EK), zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Intraoperativ wurden in der Verumgruppe durchschnittlich 343 (0-1200) ml EK bei 15 Patienten appliziert verglichen mit 414 (0-1200) ml in der Placebogruppe bei 11 Patienten.

Die zusätzlich zum Ropivacain (Naropin®) 1 % benutzten Medikamente, wie Fentanyl, Ketamin (Ketanest®), Thiopental (Trapanal®), Midazolam (Dormicum®) und Propofol zeigten zwischen Verumgruppe und Placebogruppe keine wesentlichen Gruppenunterschiede auf. Bei allen Patienten konnte protokollgemäß die Analgesie durch die PDA erreicht werden. Allerdings mußte wegen motorischer Unruhe, bei klinisch suffizienter Analgesie, bei jeweils drei Patienten pro Gruppe eine Vollnarkose durchgeführt werden (Abb. 3).

	Verumgruppe	Placebogruppe	Wahrscheinlichkeit p
<b>OP-Dauer</b> [min]	107 ± 30	105 ± 22	p=0,920
<b>Blutverlust</b> [ml]	1010 ± 416	927 ± 530	p=0,426
<b>Urin</b> [ml]	500 ± 419	350 ± 378	p=0,144
<b>Gesamtvolumen</b> [ml]	3700 ± 1155	3800 ± 1145	p=0,650
<b>Plasmagabe</b> [ml]	443 ± 591	679 ± 597	p=0,195
<b>Kristalloide Infusionen</b> [ml]	2500 ± 561	2100 ± 650	p=0,222
<b>Kolloidale Infusionen</b> [ml]	500 ± 354	500 ± 570	p=0,968
<b>Erythrozytenkonzentrate</b> <b>Gesamt [ml]</b>	414 ± 479	457 ± 323	p=0,557
<b>Erythrozytenkonzentrate</b> <b>während OP [ml]</b>	343 ± 394	414 ± 321	p=0,517
<b>Erythrozytenkonzentrate</b> <b>nach OP [ml]</b>	71 ± 188	43 ± 143	p=0,576
<b>Fentanyl [Anzahl v. Pat.]</b> <b>Fentanyl [mg/Patient]</b>	0 0,00 ± 0,00	1 0,02 ± 0,09	p=0,317
<b>Piritramid [Anzahl]</b> <b>(Dipidolor®) [mg/Patient]</b>	1 0,7 ± 3,3	3 1,0 ± 2,6	p=0,241
<b>Ketamin [Anzahl]</b> <b>(Ketanest®) [mg/Patient]</b>	1 1,2 ± 5,5	3 2,4 ± 6,0	p=0,266
<b>Thiopental [Anzahl]</b> <b>(Trapanal®) [mg/Patient]</b>	1 17,9 ± 81,8	1 23,8 ± 109,1	p=0,840
<b>Midazolam</b> <b>(Dormicum®) [mg]</b>	10,3 ± 2,5	10,9 ± 3,3	p=0,664
<b>Propofol</b> [mg]	262,7 ± 269,2	264,1 ± 229	p=0,870
<b>Clonidin</b> <b>(Catapresan®) [Anzahl]</b>	3	0	p=0,111
<b>Diclofenac [Anzahl]</b> <b>(Voltaren®) [mg/Patient]</b>	8 7,7 ± 12,8	7 7,1 ± 12,4	p=0,681
<b>Metamizol [Anzahl]</b> <b>(Novalgin®) [mg/Patient]</b>	4 47,6 ± 100,6	3 79,4 ± 208,3	p=0,767
<b>Kortison [Anzahl]</b> [mg/Patient]	2 10,7 ± 34,1	2 9,5 ± 30,1	p=0,903
<b>Intubation</b> [Anzahl]	3	3	p=1,000

Abb. 3: Charakteristika der Narkoseführung und Operation. Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte, Standardabweichungen und p, die Wahrscheinlichkeit für den Fehler der 1.Art.

## 4.2. Verlauf der Werte der visuellen Analogskalen (VAS)

Der Verlauf der VAS-Werte wird in Abbildung 4 grafisch dargestellt. Vor Anlage der Periduralanästhesie lag das Schmerzniveau bei Bewegung in der Placebogruppe bei 60 ( $\pm 18$ ) mit einem Median von ebenfalls 60 (30-92). Für die Verumgruppe betrug der arithmetische Mittelwert 66 ( $\pm 18$ ), der Median lag bei 68 (30-98). Es bestand somit kein signifikanter Unterschied. In Ruhe ergaben sich wesentlich niedrigere Werte mit 31 ( $\pm 17$ ) in der Placebogruppe und 32 ( $\pm 14$ ) in der Kontrollgruppe.

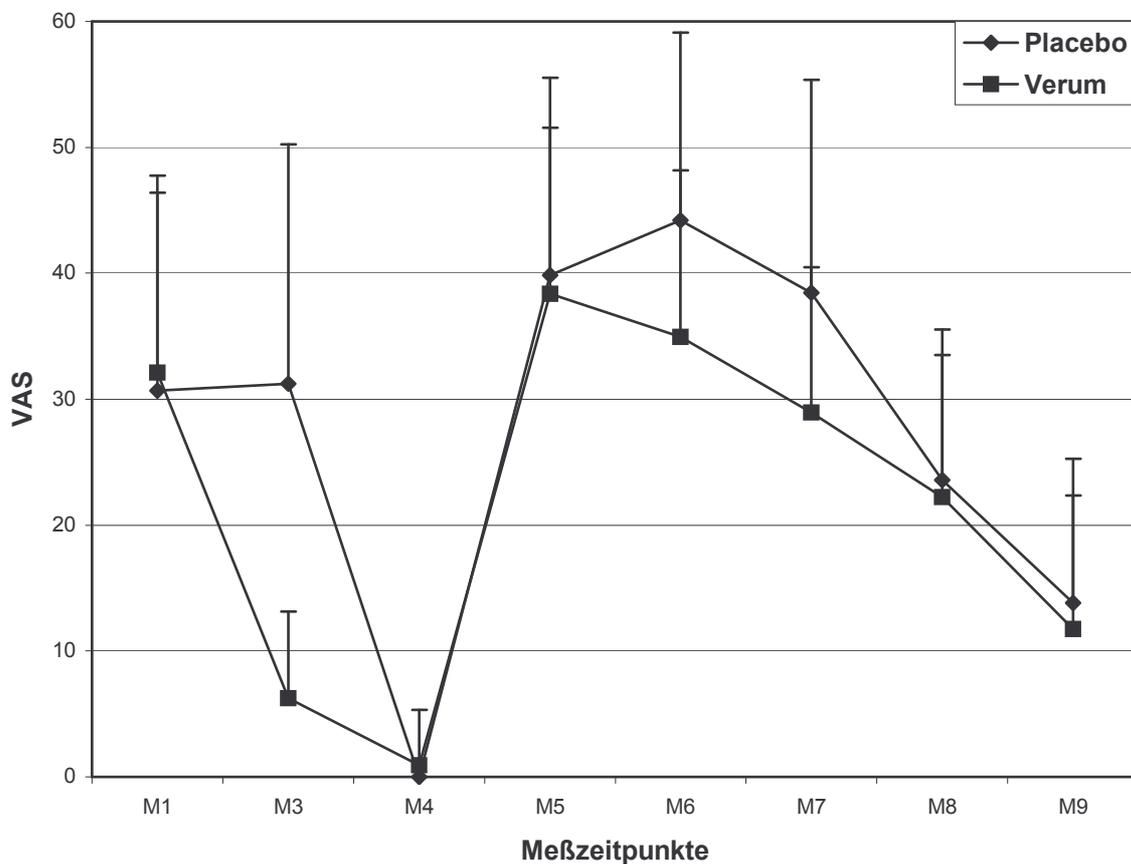


Abb.4: VAS-Skalen. Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen. Es liegt ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) vom MZP 1 zum MZP 3 vor.

Nach Durchführung der präemptiven Analgesie ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Während in der Verumgruppe ein starkes Absinken der VAS-Werte auf 5 (0-20) Punkte beobachtet wurde, kam es in der Kontrollgruppe zu keiner Änderung (Median 25, 5-78). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ , Abb. 4,

MZP 3). Unmittelbar im Anschluß an die Operation (MZP 4) war dieser Unterschied wieder aufgehoben. Hier lagen die Werte in beiden Gruppen nahe 0.

Ab dem fünften Meßzeitpunkt (4 h nach OP) entwickelten sich die VAS-Werte weitgehend parallel in beiden Gruppen, wobei jedoch die Werte in der Kontrollgruppe konstant höher lagen als in der Verumgruppe. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die höchsten Absolutwerte wurden in beiden Gruppen am Abend des Operationstages (MZP 6) erreicht mit 45 (10-72) in der Placebogruppe und 35 (5-55) in der Verumgruppe. Ab diesem Zeitpunkt sanken die Werte kontinuierlich ab und erreichten bereits ab MZP 9 in beiden Gruppen ein Niveau, das unterhalb des präoperativen Wertes lag.

### 4.3. Verlauf der klinischen Parameter

#### 4.3.1. Hämodynamische Parameter

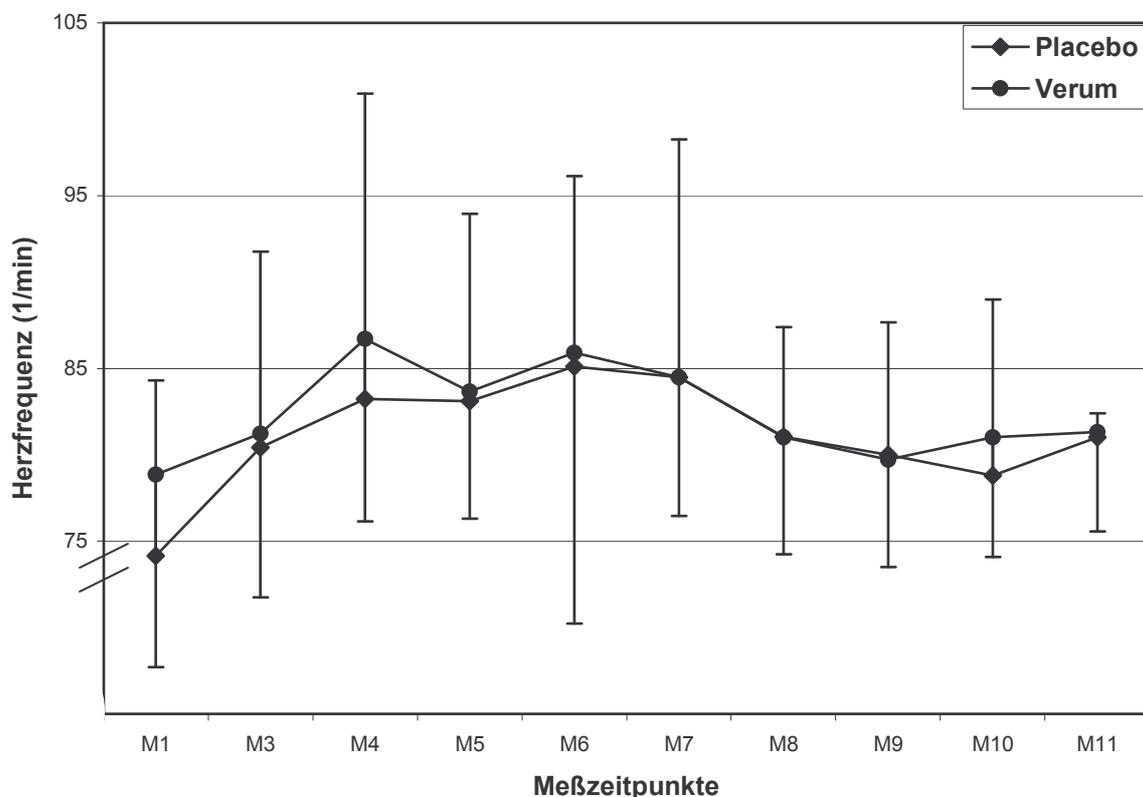


Abb.5: Herzfrequenz: Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt 0,78.

Die Herzfrequenz (HF) unterschied sich während des gesamten Beobachtungszeitraumes nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Abb. 5). Um die Vitalparameter nach Abweichungen in den pathologischen Bereich genauer zu untersuchen, wurde zusätzlich ermittelt, wie oft einzeln Meßwerte unter einer vorher definierten minimalen Herzfrequenz von 50/min oder über 90/min lagen. Auch hierbei gab es zwischen der Verum- und der Placebogruppe keinerlei signifikanten Unterschied ( $p=0,838$ , Abb. 7).

Die Blutdruckwerte zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p=0,87$ ). Bei der Beobachtung der Häufigkeit von Abweichungen in den pathologischen Bereich (mittlerer arterieller Druck (MAD)  $< 70$  mmHg oder  $> 115$  mmHg) traten keine signifikanten Gruppenunterschiede auf ( $p=0,123$ , Abb. 7). Insgesamt konnte eine Abweichung eines Parameters (MAD *oder* HF) in der Verumgruppe 36 mal (15,6%) beobachtet werden gegenüber 33 mal (14,3%) in der Placebogruppe. In den meisten Fällen handelte es sich um Tachykardien, die jedoch in keinem Fall behandlungswürdig waren.

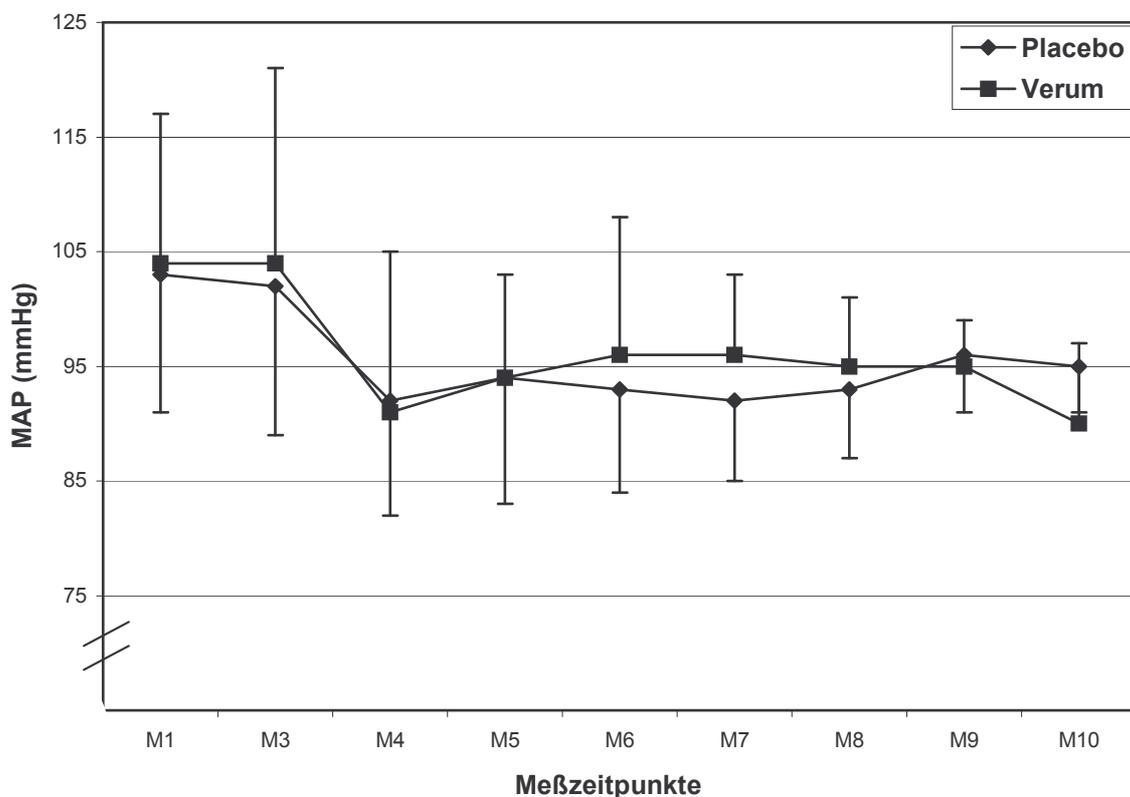


Abb. 6: Arterieller Mitteldruck. Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt 0,87.

MZP	Abweichung MAD Placebo	Abweichung MAD Verum	Abweichung HF Placebo	Abweichung HF Verum	Abweichung O <sub>2</sub> -Sättig. Placebo	Abweichung O <sub>2</sub> -Sättig. Verum	Abweichung Gesamt Plac./Verum
1	2	4	1	2	1	2	4/8
3	3	6	5	4	0	0	8/10
4	0	1	5	7	1	0	6/8
5	1	0	3	2	0	0	4/2
6	0	2	5	5	0	0	5/7
7	0	0	2	1	0	1	2/2
8	0	0	2	1	0	1	2/2
9	0	0	3	1	0	0	3/1
10	0	0	1	0	0	0	1/0
11	0	0	0	0	0	0	0/0
<b>Gesamt</b>	6	13	27	23	2	4	

Abb.7: Darstellung der Abweichung von den Normwerten folgender Parameter: mittlerer Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung in absoluten Zahlen. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt bei der Abweichung der Blutdruckmittelwerte 0,123, bei der Abweichung der Herzfrequenz 0,838 und bei der Abweichung der Sauerstoffsättigung 1,0.

### 4.3.2. Kapilläre Sauerstoffsättigung

Die Bestimmung der kapillären Sauerstoffsättigung ergab keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine Sauerstoffgabe erfolgte intraoperativ oder bei Verschlechterung der Sauerstoffsättigung unter 95 % (3 l über eine Nasensonde). Sie blieb in den arithmetischen Mittelwerten zu allen Zeitpunkten über 98 %. Weiterhin wurde untersucht, ob Gruppenunterschiede hinsichtlich der Inzidenz einer Hypoxämie bestanden. Hierzu wurden die Anzahl der Meßzeitpunkte ermittelt, an denen eine Unterschreitung der Sättigung unter 95% registriert wurde. Auch hierbei traten mit 2 Abweichungen in der Placebogruppe (0,8%) und 4 Abweichungen in der Verumgruppe (1,6%) keine Unterschiede auf ( $p=1,0$ ). In keinem Fall bestand eine weitergehend behandlungsbedürftige Hypoxämie (z.B. Intubationspflichtigkeit).

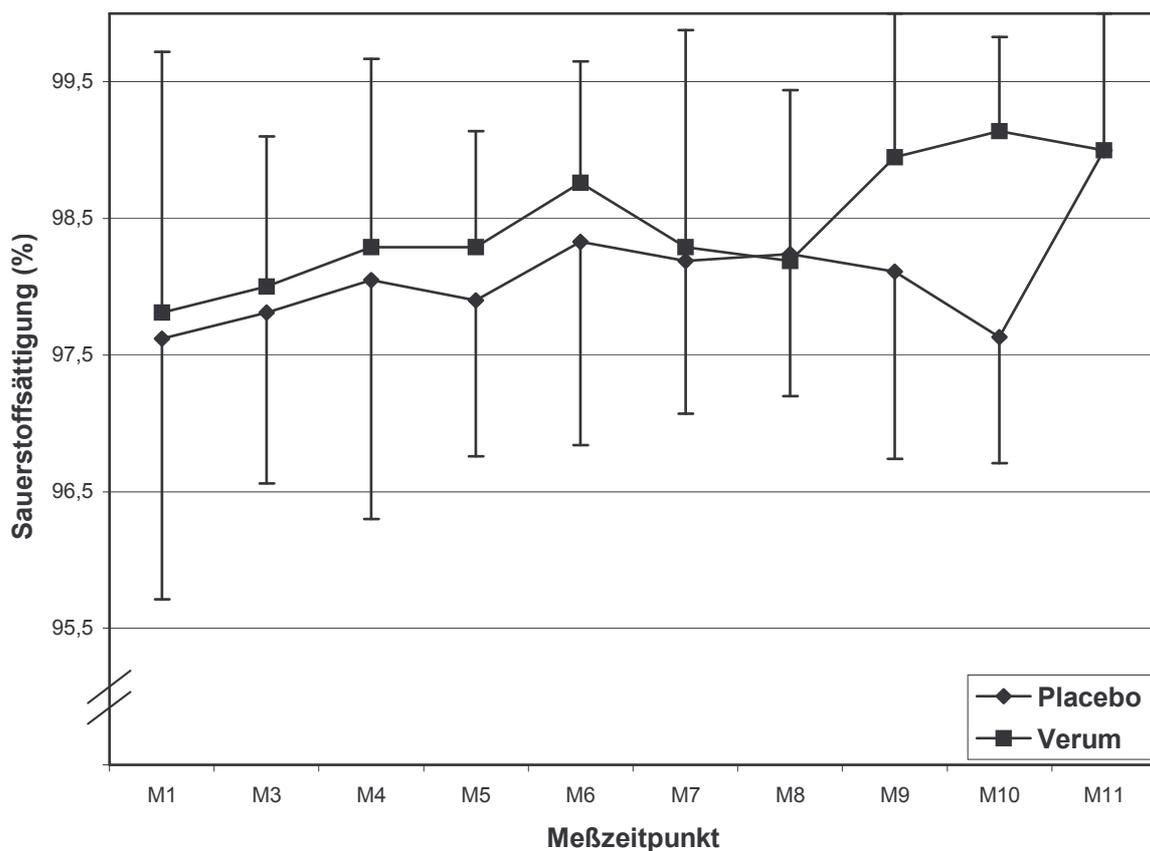


Abb. 8: Kapilläre Sauerstoffsättigung. Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte mit den Standardabweichungen. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt 0,988.

### 4.3.3. Ropivacainverbrauch

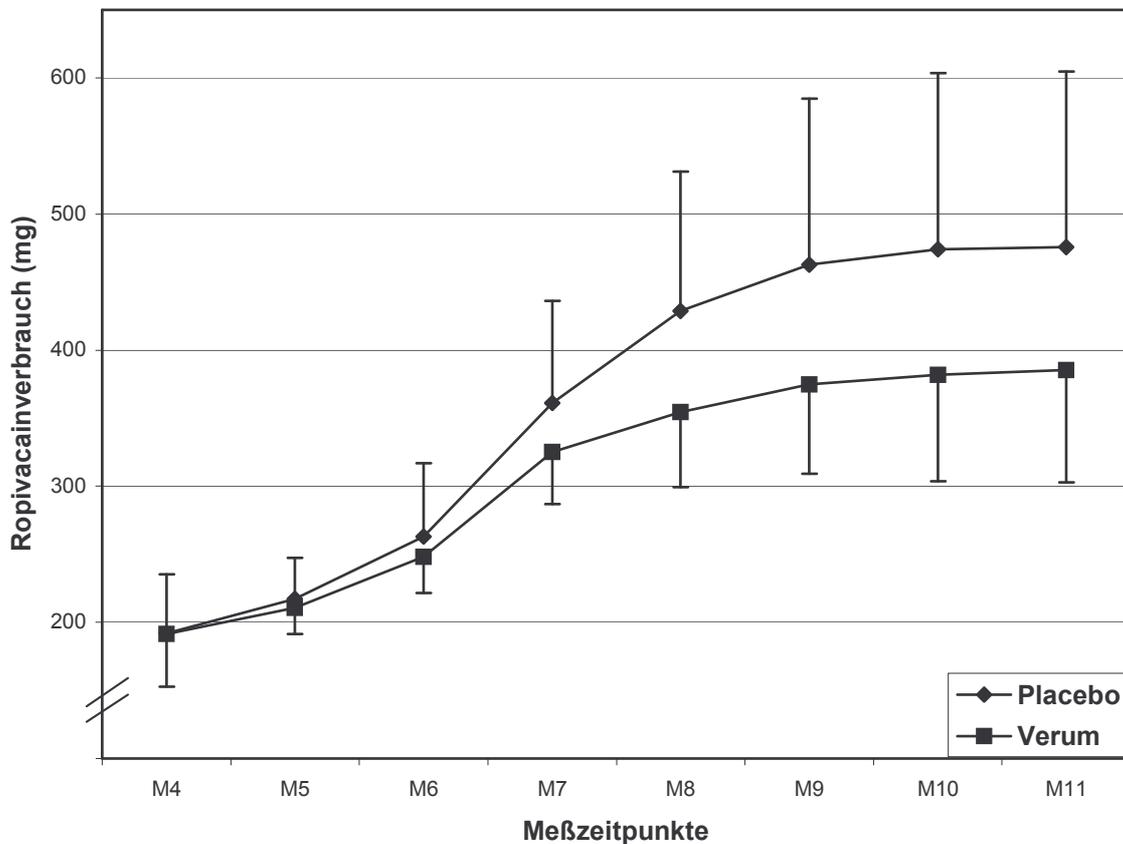


Abb. 9: Ropivacainverbrauch. Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 0,0013.

Unterschieden wird hier der Verbrauch präoperativ, intraoperativ und postoperativ. Präoperativ erhielten die Patienten der Verumgruppe 140,3 ( $\pm 33$ ) mg Ropivacain über 11-19 Stunden, während die Patienten der Kontrollgruppe protokollgemäß kein Ropivacain erhielten.

Intraoperativ erhielten beide Gruppen vergleichbare Mengen des Lokalanästhetikums: 191,9 ( $\pm 43,4$ ) mg in der Placebogruppe und 191,4 ( $\pm 38,5$ ) mg in der Verumgruppe.

Postoperativ (ab Meßzeitpunkt 5) verbrauchten die Patienten der Kontrollgruppe signifikant mehr Ropivacain zur Analgesie als die Patienten der Verumgruppe (476 ( $\pm 129$ ) mg vs. 385 ( $\pm 82$ ) mg, Abb.9). Dieser Unterschied, der sich ab dem ersten postoperativen Meßzeitpunkt zeigte, und beständig vergrößerte, war statistisch signifikant ( $p=0,0013$ ).

In der postoperativen Phase stellt die Anzahl der geforderten Schmerzpumpenboli einen wichtigen Parameter zur Beurteilung der Analgesiequalität dar. Auch hier war der

Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant ( $p=0,013$ ). Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen insgesamt einen wesentlich höheren Anteil an „Frustrboli“ (Anforderung des Schmerzmittels im Sperrintervall und damit ohne Verabfolgung des Schmerzmittels) auf (Abb. 10).

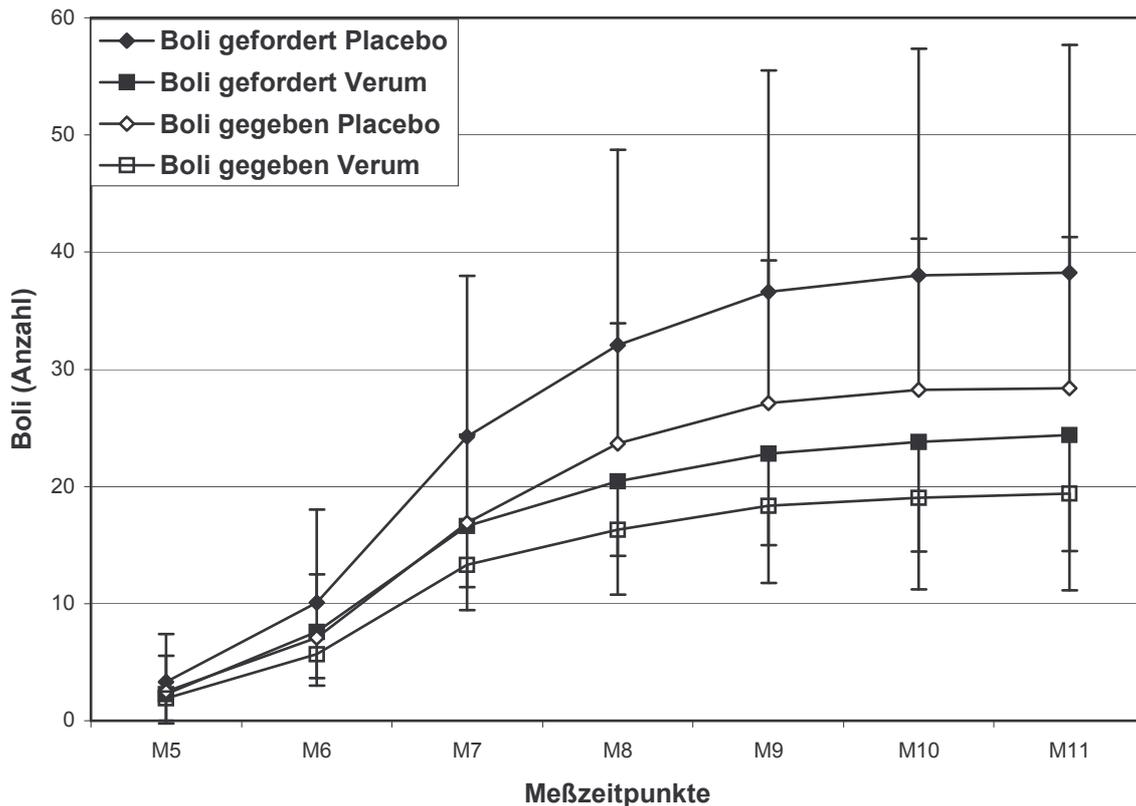


Abb. 10: Kumulative Anzahl der PCA-Bolianforderungen und Boligaben. Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 0,0013.

#### 4.3.4. Unerwünschte Wirkungen

Es wurden in beiden Gruppen die Nebenwirkungen in Form von Nausea und Emesis untersucht. In der Verumgruppe klagte im gesamten Untersuchungszeitraum lediglich ein Patient über Nausea (4,8%) und in der Placebogruppe 3 Patienten (14,3%). Es bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,61$ ). Zwei Patienten der Verumgruppe (9,5%) und drei Patienten der Placebogruppe (14,3%) klagten während der gesamten Laufzeit über Emesis ( $p=0,638$ ).

## 4.4. Laborchemische Analysen

### 4.4.1. Hämoglobin und Hämatokrit

Vor der Operation betrug der arithmetische Mittelwert der Hämoglobinkonzentration für die Placebogruppe 12,8 ( $\pm 1,6$ ) g/dl und für die Verumgruppe 13,6 ( $\pm 1,4$ ) g/dl. Postoperativ wurden die Werte nur noch einmal täglich bestimmt. Die Mittelwerte sanken nach der Operation (Meßzeitpunkt 4) auf niedrig normale Werte in beiden Gruppen ab ( $9,0 \pm 1$  g/dl in der Verumgruppe und  $10,0 \pm 1,2$  g/dl in der Placebogruppe). Danach stiegen die arithmetischen Mittelwerte wieder langsam an, bis sie bei Meßzeitpunkt 11, das heißt 2 Tage nach der Operation abends, für Gruppe 1 10,7 g/dl ( $\pm 1,4$ ) und für Gruppe 2 11 g/dl ( $\pm 1,2$ ) betragen. Zwischen beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden. Da auch in der Anzahl der applizierten Erythrozytenkonzentrate kein Gruppenunterschied bestand, erscheint ein Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Blutungsneigung unwahrscheinlich (Abb. 11).

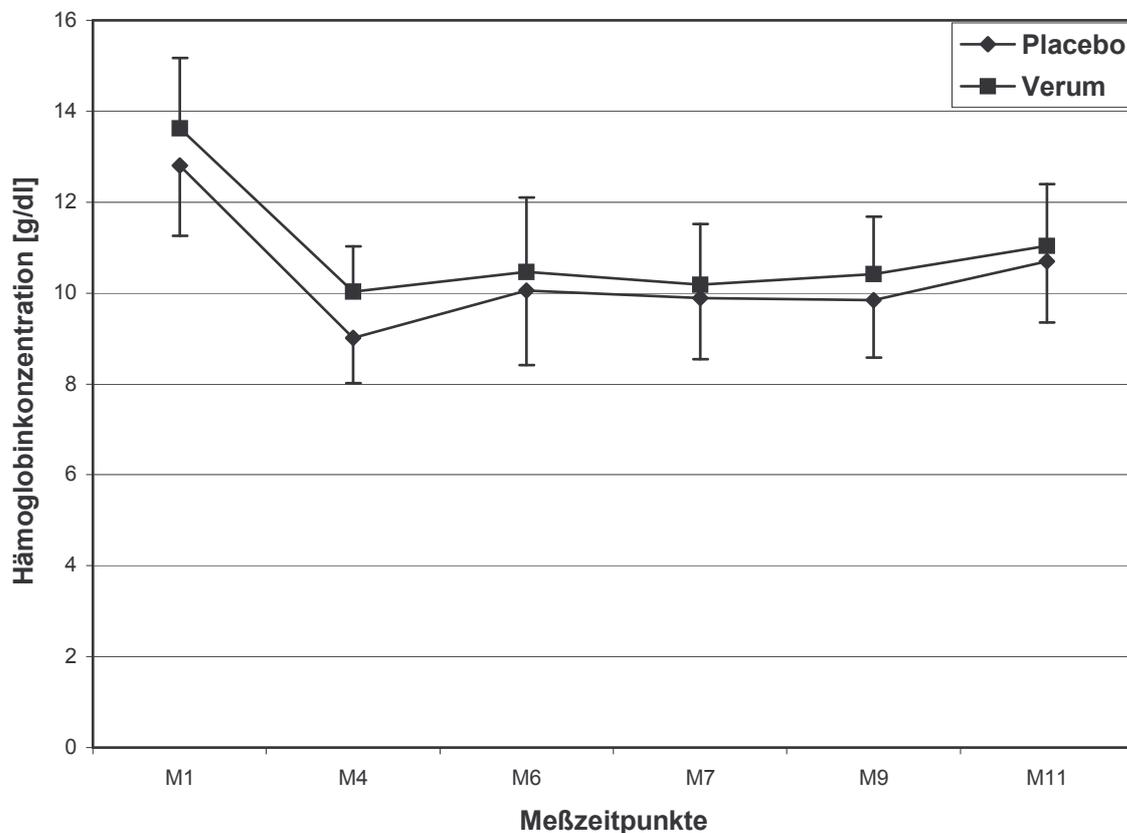


Abb. 11: Hämoglobinkonzentration. Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt 0,998.

Die Hämatokritwerte zeigten einen parallelen Verlauf zur Hämoglobin-Konzentration. Auch hier bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede (Abb. 12).

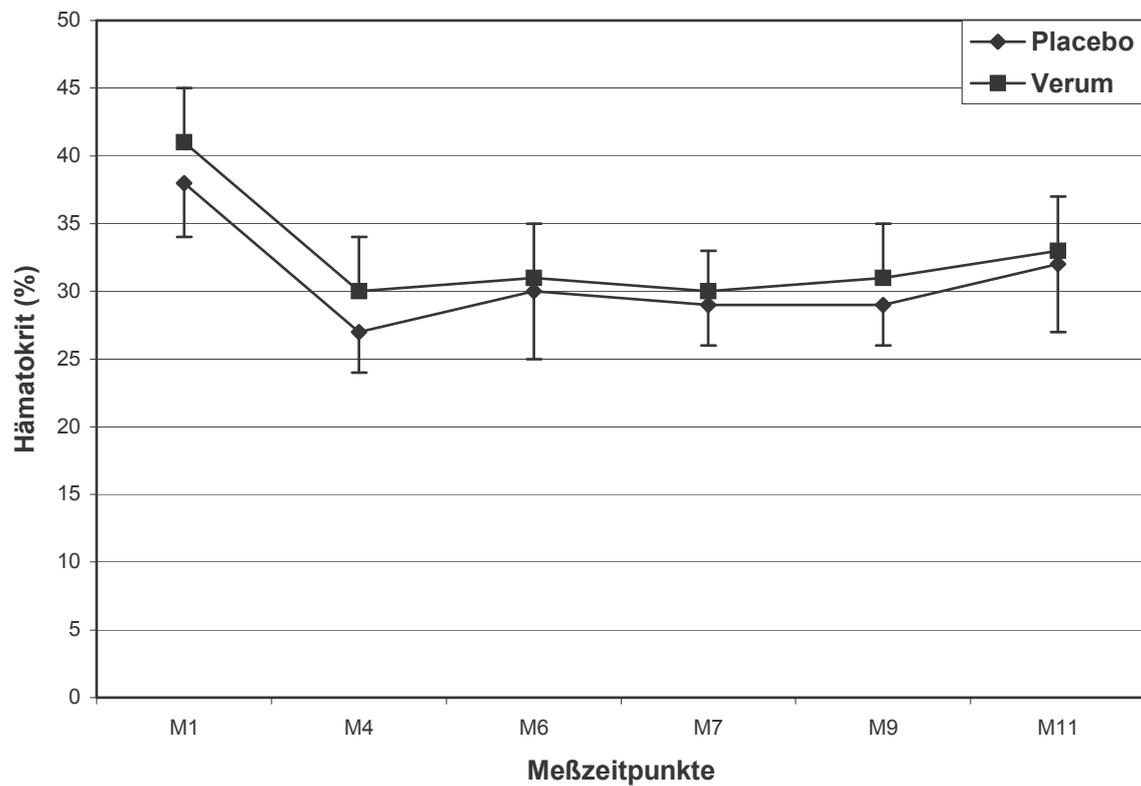


Abb. 12: Hämatokritwerte. Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt 0,998.

#### 4.4.2. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

Der Verlauf der ACTH-Konzentration ergab für die beiden Gruppen bei teilweise erheblichen Standardabweichungen vergleichbare Werte. Während sich die arithmetischen Mittelwerte im Zeitraum vor der Operation bis unmittelbar nach der Operation bei Gruppe 1 zwischen 41-76 pg/ml und bei Gruppe 2 zwischen 42-126 pg/ml befanden, sanken die Werte danach in beiden Gruppen ab und blieben bis zum Ende der Untersuchung relativ konstant. Die Placebogruppe zeigte arithmetische Mittelwerte zwischen 7 und 20 pg/ml, die Verumgruppe hingegen Werte zwischen 14 und 24 pg/ml. Zwischen den Meßzeitpunkten 1 und 3 kam es ebenfalls zu keinem signifikant unterschiedlichen Verlauf zwischen den Gruppen ( $p=0,968$ , Abb. 13).

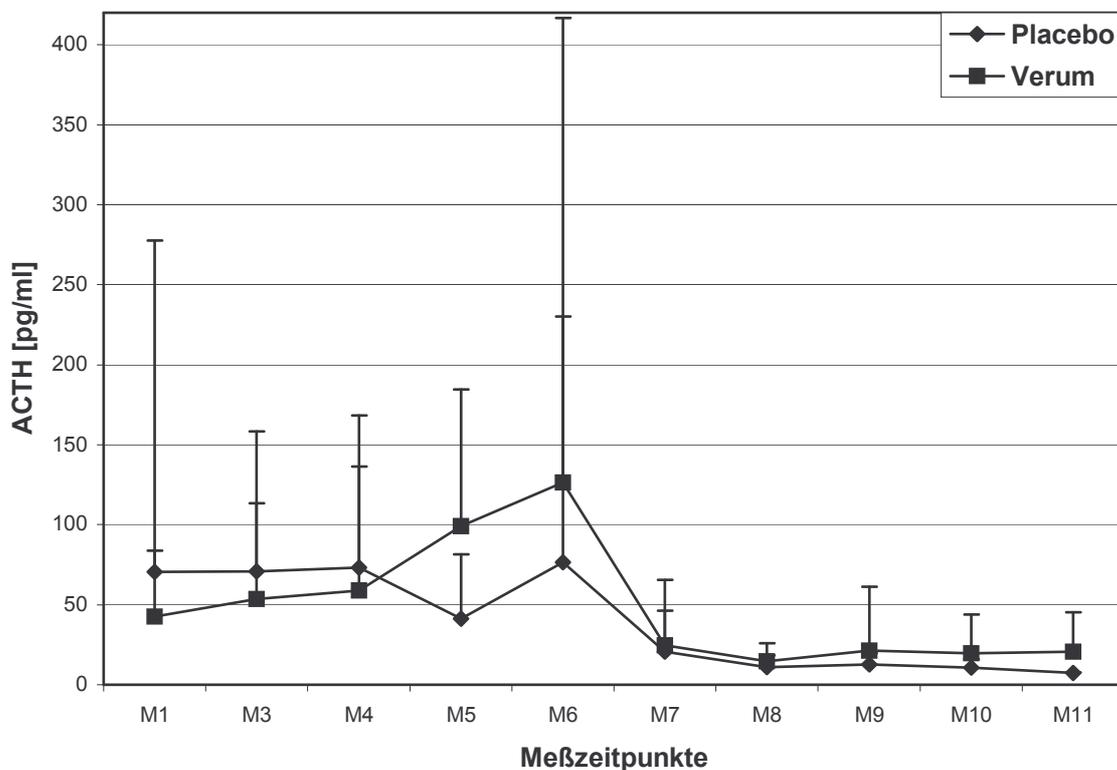


Abb.13: Plasma-ACTH-Konzentrationen. Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt 0,968.

### 4.4.3. Cortisol

Bei dem in der Literatur etablierten Stresshormon Cortisol wurde zwischen dem präoperativen Verlauf bis zum MZP 3 und dem postoperativen Verlauf ab MZP 4 unterschieden. Bei vergleichbaren Ausgangswerten ( $15,4 \pm 12,2 \mu\text{g/ml}$  in der Verumgruppe und  $17,1 \pm 12,3 \mu\text{g/ml}$ ) kam es unter der präemptiven Analgesie in der Verumgruppe zu keiner Veränderung (MZP 3:  $16,9 \pm 9,7 \mu\text{g/ml}$ ), während in der Placebogruppe ein signifikanter Anstieg auf  $29,3 \pm 22,7 \mu\text{g/ml}$  beobachtet werden konnte ( $p=0,015$ ). Auch der Anstieg zum Ende der Operation hin (MZP 4) fiel in der Placebogruppe erheblich stärker aus als in der Verumgruppe ( $130,8 \pm 31,1 \mu\text{g/ml}$  vs.  $65,4 \pm 16,6 \mu\text{g/ml}$ ). Im weiteren Verlauf fielen die Werte ohne Gruppenunterschiede bis zum MZP 11 wieder auf die Ausgangswerte ab (Abb. 14).

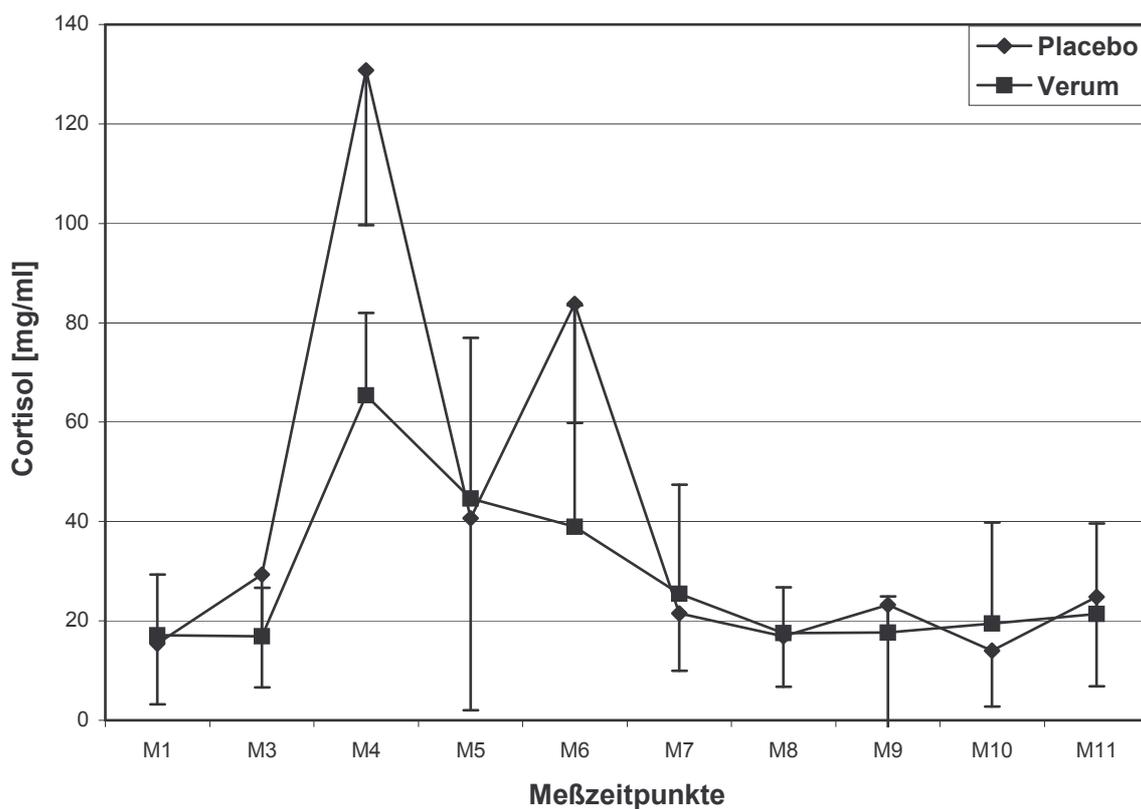


Abb.14: Plasma-Cortisolkonzentrationen. Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied von 0,015.

#### 4.4.4. $\beta$ -Endorphin immunoreaktives Material ( $\beta$ -E-IRM)

Für die  $\beta$ -Endorphin-IRM-Werte ließen sich weder signifikante Gruppenunterschiede, noch signifikante Änderungen über die Zeit beobachten. Auch der Unterschied von Meßzeitpunkt 1 zu Meßzeitpunkt 3 ließ keinen Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe erkennen ( $p=0,388$ , Abb. 15).

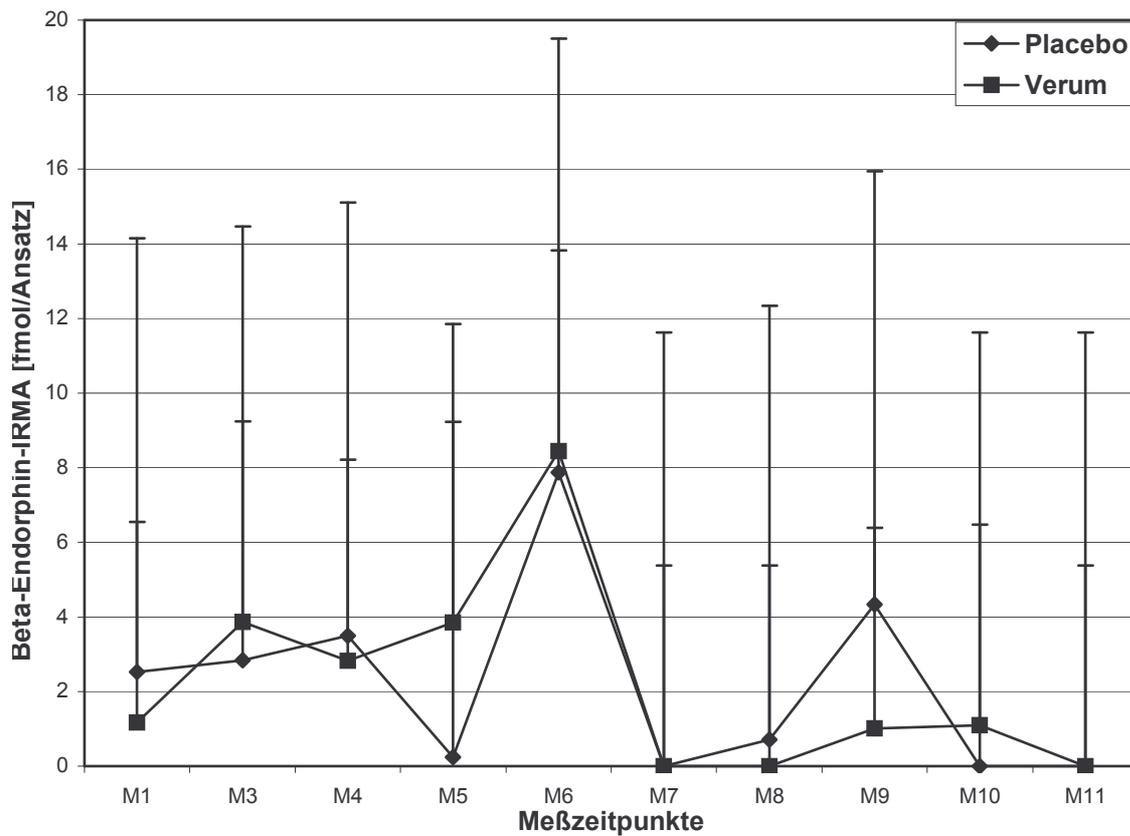


Abb.15:  $\beta$ -Endorphin immunoreaktives Material. Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt 0,388.

#### 4.4.5. Authentisches $\beta$ -Endorphin [1-31] ( $\beta$ H-Endorphin)

Über den Untersuchungszeitraum ließen sich bis zum Schluß meßbare Werte für das  $\beta$ H-Endorphin messen. Ebenso wie für das  $\beta$ -E-IRM ließen sich jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellen. Auch zwischen den Meßzeitpunkten 1 und 3 kam es zu keiner Änderung ( $p=0,297$ , Abb. 16).

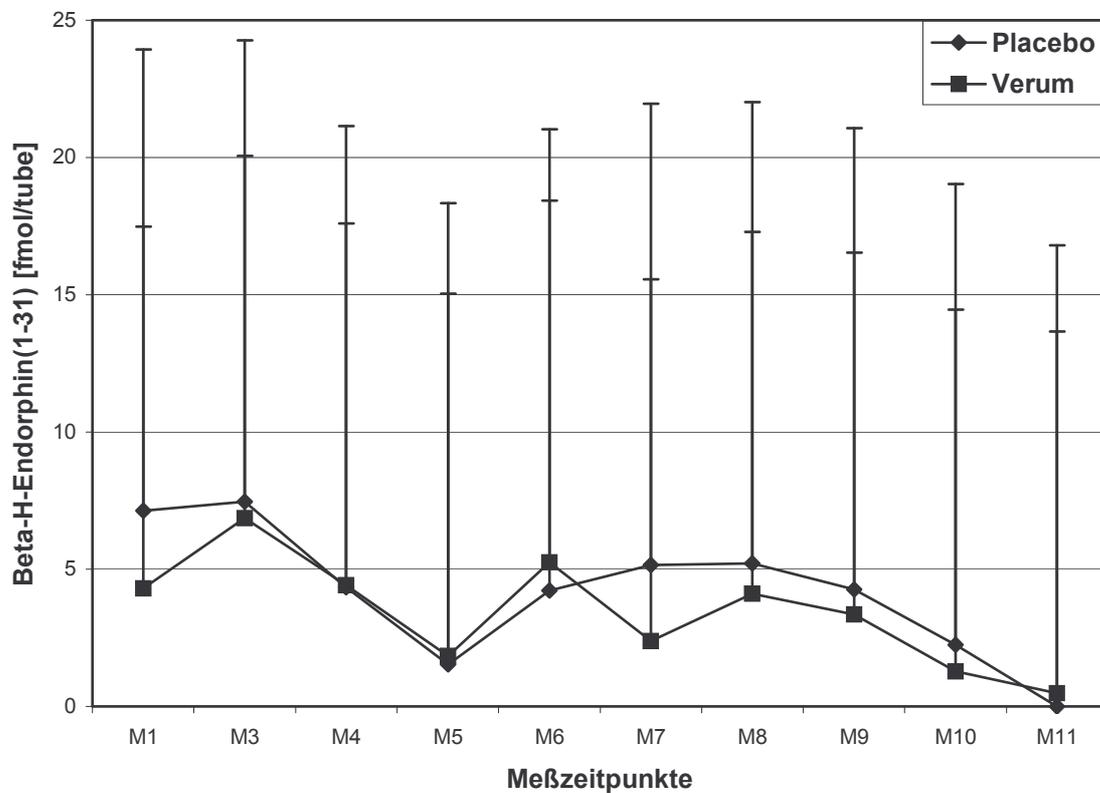


Abb.16:  $\beta$ H-Endorphinkonzentrationen. Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt 0,297.

## 4.5. Ergebnisse der Patientenbefragung

Allen Patienten wurde ein halbes Jahr nach dem Krankenhausaufenthalt ein Fragebogen zugeschickt. Die Rücklaufquote betrug insgesamt 73%. In der Verumgruppe antworteten 17 von 21 Patienten, verglichen mit 14 von 21 Patienten in der Placebogruppe. Bezüglich der aktuellen Schmerzsymptomatik war ein Kontinuum von 1 (Schmerzfreiheit) bis 10 (unerträgliche Schmerzen) vorgegeben. Es wurde in Ruhe bei der Placebogruppe ein arithmetischer Mittelwert von 2,3 ( $\pm 2,1$ ) und bei der Verumgruppe ein Mittelwert von 2,0 ( $\pm 1,8$ ) gemessen ( $p=0,772$ ). In Bewegung zeigte Gruppe 1 ein Mittel von 2,7 ( $\pm 2,0$ ), während der arithmetische Mittelwert bei Gruppe 2 3,0 ( $\pm 2,6$ ) betrug ( $p=1,0$ ). Bei beiden Fragen zeigt sich zwischen beiden Gruppen keinerlei signifikanter Unterschied.

Zur Quantifizierung der Frage, ob sich die Schmerzen in der operierten Hüfte verbessert haben, wurde eine Skala von 1 bis 5 (1: stark verbessert bis 5: stark verschlimmert) angewendet. In der Placebogruppe wurde ein Mittelwert von 1,4 ( $\pm 0,9$ ) angegeben, während das Mittel bei der Verumgruppe 1,5 ( $\pm 1,0$ ) betrug. Auch hier wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachtet ( $p=0,744$ ).

Auf die Frage nach der Zufriedenheit mit der postoperativen Schmerztherapie war eine Auswahl von 1 bis 10 (1: vollste Zufriedenheit bis 10: maximale Unzufriedenheit) möglich. Es wurde ein durchschnittlicher Wert von  $1,9 \pm 1,0$  in der Verumgruppe und  $1,7 \pm 1,3$  in der Placebogruppe ermittelt. Es gab keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,25$ ). Bei einer ähnlichen Operation würden 92,4 % der Placebopatienten und 93,8 % der Verumpatienten die erfahrene Schmerztherapie wieder in Anspruch nehmen ( $p=1,0$ ).

Auf die Frage nach unerwünschten Wirkungen während der Schmerztherapie gaben 7,7 % der Placebopatienten und 18,8 % der Verumpatienten Probleme an. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,606$ ).

Die letzte Frage galt dem funktionellen Ergebnis der Operation. Auf einer Skala von 1 bis 5 stand die 1 für „sehr gut“ und die 5 für „mangelhaft“. Das arithmetische Mittel betrug für die Gruppe 1 1,9 ( $\pm 0,9$ ) und für die Gruppe 2 2,3 ( $\pm 1,0$ ). In beiden Gruppen wurde überwiegend ein guter oder sehr guter Wert vergeben. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,274$ ).

	<b>Verum</b>	<b>Placebo</b>	<b>Wahrscheinlichkeit p</b>
<b>Schmerzen an der operierten Hüfte in Ruhe</b> [1=kein Schmerz, 10=maximaler Schmerz]	2,0 ± 1,8	2,3 ± 2,1	p=0,772
<b>Schmerzen an der operierten Hüfte in Bewegung</b> [1=kein Schmerz, 10=maximaler Schmerz]	3,0 ± 2,6	2,7 ± 2,0	p=1,000
<b>Verbesserung der Schmerzen in der operierten Hüfte</b> [1=stark verbessert, 5=stark verschlimmert]	1,5 ± 1,0	1,4 ± 0,9	p=0,744
<b>Zufriedenheit mit der postoperativen Schmerztherapie</b> [1=vollste Zufriedenheit, 10=maximale Unzufriedenheit]	1,9 ± 1,0	1,7 ± 1,3	p=0,252
<b>Funktionelles Ergebnis der Hüftoperation</b> [1=sehr gut, 5=mangelhaft]	2,3 ± 1,0	1,9 ± 0,9	p=0,274
<b>Wiederholung der Schmerztherapie [%]</b>	93,8	92,4	p=1,000
<b>Nebenwirkungen [%]</b>	18,8	7,7	p=0,606

Abb. 17: Ergebnisse der Patientenbefragung ein halbes Jahr nach der Operation. Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen oder prozentuale Anteile sowie p, die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art.

## 5. Diskussion

### 5.1. Methodik

#### 5.1.1. Algesimetrie

Wie bei anderen Sinnesmodalitäten besteht auch für den Schmerz eine mathematisch formulierbare Beziehung zwischen der Stärke des auslösenden Reizes und der Intensität der dadurch ausgelösten Empfindung. Das Stevens-Gesetz:  $E=k \cdot R^\beta$  (E: Empfindungsstärke, R: Reizstärke, k: Konstante) beschreibt die Verhältnisse, wobei der spezifische Exponent  $\beta$  für nozizeptive Reize beim Menschen im Bereich zwischen 0,5 und 3,5 angegeben wird (19). Für eine Anwendung im Rahmen der Schmerzmessung müsste sowohl die Reizintensität bekannt sein als auch die Empfindungsstärke objektiv quantifiziert werden können. Bis heute gibt es jedoch kein Maß für die Nozizeptoraktivität bei chirurgischen Wunden, und die Schmerzintensität unterliegt vielfältigen subjektiven Einflüssen.

Der Vorteil der experimentellen Algesimetrie besteht darin, daß zumindest die Reizstärke exakt dosierbar ist, und daß mit so aufwendigen Methoden wie der Mikroneurographie sogar Aktionspotentiale in afferenten sensiblen Nerven meßbar sind (68). Andere Verfahren der experimentellen Schmerzmessung sind die Schmerzschwellenbestimmung und die Schmerztoleranzschwellenbestimmung. Die Schmerzschwellenbestimmung ist eine relativ einfache Bestimmungsmethode mit einer guten intraindividuellen Konstanz, die allerdings unter verschiedenen pathologischen und experimentellen Zuständen variieren kann (46, 68). Der bedeutendste Nachteil liegt darin, daß der experimentellen Schmerzschwelle jegliche emotionale Komponente fehlt. Dies ist nicht der Fall bei der Schmerztoleranzschwellenbestimmung, bei der diejenige Reizintensität, bei der der Schmerz für den Probanden unerträglich wird, bestimmt wird. Bei diesem Parameter, der ja ganz offensichtlich durch Motivation oder Willensstärke beeinflusst wird, nimmt die interindividuelle Variabilität natürlich zu (37). Für den klinischen Schmerz mit all seinem Leidensdruck, dem sich der Patient eben nicht wie der Proband durch Versuchsabbruch jederzeit entziehen kann, steht die möglichst zuverlässige Erfassung der subjektiven Empfindung ganz im Vordergrund.

Ein zuverlässiges Meßinstrument muß stets folgenden Ansprüchen genügen (18):

- Sensitivität
- Reproduzierbarkeit
- Validität
- (klinische) Akzeptanz

Tritt man mit diesen Ansprüchen an die für die klinische Praxis empfohlenen Methoden heran, sind diese bestenfalls als Kompromißlösungen anzusehen. Da Schwellenmessungen nur eine Ja-Nein-Entscheidung voraussetzen, müssen für eine feinere Graduierung von Schmerzintensität und -qualität andere Verfahren angewandt werden. Besondere Bedeutung haben hierbei die Kategorial- und Analogskalen, die auch in der klinischen Anwendung die größte Rolle spielen. Wie bereits erwähnt, unterscheidet sich der klinische vom experimentellen Schmerz v.a. dadurch, daß er mit „Leiden“ einhergeht. Er hat für den Patienten eine individuelle Bedeutung, die sowohl positiv wie negativ gefärbt sein kann (Geburt, Heilung durch Operation). Klinischer Schmerz wird deshalb immer extrem subjektiv erlebt (18) und ist nie unidimensional (77). Für eine adäquate Beschreibung des Schmerzerlebens reicht die bloße Bestimmung von Schmerzintensität und -dauer nicht aus, sondern es muß auch die reaktive Komponente, eben die emotionale Dimension, erfasst werden (68). Ein solches mehrdimensionales algesimetrisches Verfahren, das überwiegend auf einer Selbstbeurteilung beruht, ist das McGill Pain Questionnaire (MPQ), das international mit einer Vielzahl von Varianten und Übersetzungen verbreitet ist (75, 76, 114). Insbesondere bei chronischen Schmerzpatienten sollte auf solche mehrdimensionale Verfahren nicht verzichtet werden.

In der frühen postoperativen Phase stehen medizinische und organisatorische Probleme dem Ausfüllen solcher relativ umfangreichen Fragebögen im Wege. Die frisch operierten Patienten sind oft durch den Überhang anästhesiologischer Medikamente noch nicht vollständig wach oder durch die geschäftige Atmosphäre von Aufwachraum oder Station abgelenkt. Ältere Patienten sind oft weitsichtig oder zittrig, was oft erschwerend bei der Handhabung der verschiedenen Verfahren hinzukommt. Murrin (80) konnte 1985 in einer Untersuchung an gynäkologischen Patientinnen mit akuten bzw. chronischen Schmerzen nachweisen, daß aus dem MPQ postoperativ (akut) eher die sensorischen, im chronischen Schmerz eher die affektiven und evaluativen Deskriptoren bevorzugt wurden. Diese Beobachtung unterstützt

die Vorschläge, für die postoperative Routine vornehmlich einfache, leicht verständliche Skalen, die überwiegend auf die Schmerzintensität abzielen, zu verwenden.

Während verbale Deskriptoren von den meisten Patienten einfacher zu verstehen sind, aber Probleme bei der statistischen Auswertung bereiten können, besitzen analoge Skalen den Vorteil eines Kontinuums, das insbesondere bei der Verlaufskontrolle eine feinere Graduierung ermöglicht. Welche Schmerzintensitätsskala in der Praxis tatsächlich verwendet wird, ist nach Ergebnissen von Jensen et al. (51) relativ bedeutungslos. Sowohl bei chronischen wie bei akuten (postoperativen) Schmerzzuständen konnten Kremer et al. zeigen, daß keine wesentlichen Unterschiede zwischen verbalen Deskriptoren, numerischen oder visuell-analogen Klassen bestehen und daß sie alle gut miteinander korrelieren (62). Auch Allen et al. konnten in ihrer Untersuchung eine weitgehende Übereinstimmung der mit visuell-analogen sowie mit numerischen Klassenskalen ermittelten Schmerzpunkte nachweisen. Die mittels MPQ erzielten Ergebnisse glichen ebenfalls weitgehend den visuellen Analogskalenergebnissen (6). Reading hingegen berichtet in seinen Untersuchungen von einer Korrelation zwischen 0,1-0,39 zwischen den Ergebnissen ermittelt durch visuelle Analogskalen und MPQ, was eher gegen den Einsatz des MPQ als Verfahren zur Schmerzbestimmung bei akuten Schmerzen spricht (95, 96).

Die Messung von VAS-Schmerzscores stellt also bei ausreichender Patientencompliance ein einfaches, bequem zu handhabendes und zuverlässiges Instrumentarium dar, mit dem postoperative Schmerzen erfaßbar gemacht werden.

Abschließend sollte nicht unerwähnt bleiben, daß auch die Analyse des Analgetikaverbrauches einen wichtigen Hinweis auf die Schmerzintensität bei postoperativen Patienten geben kann, vorausgesetzt, daß der Analgetikaverbrauch dem tatsächlichen individuellen Bedarf entspricht und nicht nur eine Zusammenstellung der Dosis ist, die dem Patienten zugestanden wurde. Aus diesem Grunde wurde zur postoperativer Analgesie das Verfahren der PCEA gewählt, in dem der Schmerzmittelverbrauch die entscheidende Größe zur Auswertung ist.

### 5.1.2. Validität der Streßhormone

Im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen kommt es beim Menschen zu neuroendokrinen und metabolischen Veränderungen. Diese Reaktionen werden in der Literatur auch unter dem Begriff der „Streßantwort“ zusammengefasst. Diese Streßantwort oder auch Streßreaktion dient der Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung physiologischer Funktionen und körperlicher Integrität unter belastenden Bedingungen und stellt eine koordinierte Reaktion des gesamten Organismus dar. Dabei kommt es zu einer Mobilisierung der körpereigenen Substratreserven mit einer katabolen Stoffwechsellage (Lipolyse, Hyperglykämie sowie negative Stickstoffbilanz) und einer Salz- und Wasserretention (122). Das Ausmaß der Antwort ist der Schwere der Belastung meist proportional. So komplex wie die Antwort sind auch die auslösenden Faktoren. Im Rahmen einer Operation stellen Schmerzen den größten Stressor dar, aber Angst, Hunger, Trauma, Blutung oder Hypothermie sind weitere Streßfaktoren (24). Afferente Nervenimpulse kombiniert mit der Freisetzung von Mediatorsubstanzen (z.B. Prostaglandine, Kinine, Leukotriene, TNF, Interleukine und andere), die auf das chirurgische Vorgehen mit Durchtrennung von Nervenfasern zurückzuführen sind, sind intra- und postoperativ in erster Linie die Auslöser der Streßantwort (56).

Durch unterschiedliche Anästhesieverfahren und -techniken kann die endokrine Streßantwort auf verschiedenen Stufen beeinflusst werden: Durch Blockade von Afferenzen und Efferenzen peripherer Nerven und des Rückenmarkes, durch Modulation der zentralen Verarbeitung von Streßsignalen im Rahmen der Allgemeinanästhesie sowie bei hormonellen Veränderungen durch endokrine Eigenaktivität der verwendeten Pharmaka, wie z.B. Opioide (86). Bei chirurgischen Eingriffen kommt es zu komplexen endokrin-metabolischen Veränderungen. Diese endokrine „Streßreaktion“ dient der Homöostase-Aufrechterhaltung und der Integrität der Vitalfunktionen. Streßinduzierte endokrine Veränderungen werden meist anhand der Veränderung der Plasmahormonspiegel untersucht. Die größte Bedeutung wird den klassischen Streßhormonen wie Katecholaminen, ACTH, Cortisol, aber auch  $\beta$ -Endorphin und ADH zugemessen. Übereinstimmend scheint die Plasmakonzentration dieser Hormone durch Beeinflussung der Schmerzleitung oder -verarbeitung veränderbar zu sein: Carr et al. wiesen 1989 nach, daß die Aktivierung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse unabhängig von nervalen Afferenzen auch humoral erfolgen kann (16). Engquist und Mitarbeiter zeigten an Patientinnen, daß die intraoperativen Anstiege von Blutzucker,

Adrenalin und Cortisol unter Inhalationsanästhesie nach Unterbrechung der Reizleitung durch Regionalanästhesie vermindert sind (33, 34). Hume und Egdahl demonstrierten bereits 1955 im Tierversuch, daß periphere Denervierung einer Extremität oder Durchtrennung des Rückenmarks bzw. der Medulla oblongata die adrenokortikale Reaktion nach Verbrennung oder Fraktur verhindert (49). Brandt und Mitarbeiter wiesen nach, daß die negative Stickstoffbilanz in der postoperativen Phase durch Regionalanästhesie reduziert werden kann (11). Schließlich kam Kehlet 1989 nach verschiedenen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß nicht die Analgesie per se der entscheidende Faktor der Beeinflussung der Streßantwort ist, sondern die Einflußnahme wesentlich von den angewandten Analgetika und Anästhesietechniken abhängt (56). Zu berücksichtigen ist weiterhin, daß der Patient perioperativ einer Vielzahl von Stressoren ausgesetzt ist. Schmerzen sind hierbei sicherlich eine Hauptkomponente, wenn auch nicht der einzige Einflußfaktor.

Die endokrine Streßantwort in Anästhesie und Chirurgie wird hauptsächlich durch folgende Faktoren bestimmt:

- patientenspezifische Faktoren: emotionaler Zustand (z.B. Angst), Persönlichkeitsfaktoren (z.B. Aggressivität, Lebensunzufriedenheit)
- Art und Umfang des operativen Eingriffs
- das jeweils angewandte Anästhesieverfahren

Die Beeinflussung der endokrinen Streßantwort durch Anästhetika ist auf verschiedenen Ebenen möglich:

- Unterbrechung afferenter und efferenter Impulse der peripheren Nerven und des Rückenmarks durch Lokalanästhetika
- Modulation der zentralen Verarbeitung stressorbedingter Signale durch Allgemeinanästhesie, besonders durch Opioide
- Unterbindung der Streßantwort peripherer Organe durch spezifische pharmakologische Interaktionen (z.B. Suppression der Cortisolproduktion durch Etomidate) (5)

Die hier aufgeführten Faktoren sowie die verschiedenen Einflußmöglichkeiten auf die Streßantwort machen deutlich, wie vielschichtig diese endokrin-metabolischen Veränderungen sind. Perioperativ sind Schmerzen sicherlich ein Hauptstressor, aber nicht der

einzigste. Dies darf beim Heranziehen der heutzutage überwiegend einfach und zuverlässig zu bestimmenden Plasmahormonspiegel nicht vergessen werden, auch wenn der Bedarf an objektiven Parametern gerade zur Beurteilung des sehr komplexen und subjektiven Schmerzgeschehens sehr groß ist. Eine suffiziente Analgesie kann die endokrine Streßantwort vermindern, aber nicht vollständig verhindern. Besonders in der postoperativen Phase darf umgekehrt subjektive Schmerzfreiheit nicht mit fehlender Streßreaktion gleichgesetzt werden (5). Anästhesieverfahren können die endokrine Streßantwort über eine suffiziente Analgesie und allgemeine Abschirmung vermindern. Diskutiert wird die Validität endokriner Streßparameter und insbesondere die Repräsentativität der Veränderungen der Plasmahormon-Konzentrationen für einen genauen Zeitpunkt, eine definierte Streßsituation. Häufig führen analytische Probleme zu Datenstreuung und widersprüchlichen Bewertungen. Die Studie von v. Bormann et al. (127) scheint ein Indiz für die besondere Eignung des ADH-Plasmaspiegels zur Beurteilung endokriner Streßreaktionen zu sein. Andere „klassische Streßparameter“ wie Katecholamine, ACTH, Cortisol zeigten im Rahmen dieser Studie ein indifferentes Verhalten. Neue Untersuchungen weisen auf eine hochsignifikante positive Beziehung des  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktiven Materials zu Schmerzzuständen hin (44, 60, 105).

Aus der Vielzahl der Einflußmöglichkeiten wird die Komplexität endokrin-metabolischer Veränderungen deutlich. Dies ist bei der Verwendung der Plasmahormonspiegel für die Beschreibung des perioperativen Streßausmaßes zu berücksichtigen, gerade im Rahmen der Diskussion um valide „Streßparameter“. Gleiches gilt für die Berücksichtigung der Grenzen der laborchemischen Analyseverfahren und zusätzlicher relevanter Einflußfaktoren. Diese werden nachfolgend beschrieben.

Die Bestimmung von ADH, Aldosteron, Renin,  $\beta$ -EIRM und authentischem  $\beta$ -Endorphin erfolgt mittels Radioimmunoassay (RIA). Dieses auf einer kompetitiven Bindungsanalyse beruhende System wurde vor ca. 35 Jahren entwickelt, mittlerweile existieren eine Vielzahl von Assay-Variationen bzw. -Schemata. In der vorliegenden Untersuchung wurden ausschließlich Immunoassays (Antikörper) verwandt. Nach Art der Markierung ist die Signalmessung unterschiedlich: Der Einsatz von Radionukliden zur Markierung erfordert eine Umgangsgenehmigung und eine entsprechende apparative Ausrüstung, man unterscheidet zwischen  $\beta$ - und  $\gamma$ -Spektrometer. Bei der Verwendung einer Enzymmarkierung zur Signalmessung (Cortisol, ACTH) erfolgt als letzter Schritt eine enzymabhängige Farbreaktion. Die Erfassung des Ausmaßes dieser Signalreaktion erfolgt dann im Photometer.

Bei Einsatz von polyklonalen Antiseren ist mit Kreuzreaktionen z.B. zu ACTH- oder ADH- verwandten Peptiden mit ähnlichen Aminosäure-Sequenzen zu rechnen. Um dennoch eine hohe Spezifität der Analysen zu gewährleisten, enthalten die verwendeten Testsysteme sehr spezifische Antiseren mit äußerst geringen Kreuzreaktivitäten zu endogenen Peptiden. Bei allen Analysen bleibt zu berücksichtigen, daß die Ergebnisse der Immunoassays von Methode zu Methode erheblich variieren können, ebenso können die Standard-Konzentrationen verschiedener Chargen desselben Testsystems Unterschiede aufweisen. Jedes Labor muß daher Standards, Kontrollen und zugehörige Eichkurven bei jeder Analyse ermitteln, sowie eigene Referenzwerte und Entscheidungsgrenzen festlegen.

### **Cortisol (ELISA):**

Cortisol steuert in erster Linie die Aufrechterhaltung des Ruhestoffwechsels. Seine Synthese und Freisetzung wird hauptsächlich über ACTH gesteuert. Es hat antianabole, antiinflammatorische und immunsuppressive Effekte und kann den Organismus so im Streßzustand vor Noxen und Mediatoren schützen. Die Plasmahalbwertszeit für Cortisol beträgt etwa 90 Minuten. Cortisol ist aufgrund seiner langen HWZ als Streßparameter für die intraoperative Phase nur bedingt geeignet, da es nicht eindeutig einem bestimmten Zeitpunkt zuzuordnen ist (127). ACTH und Cortisol weisen eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik auf. Cortisol wurde bisher vielfach als repräsentativer, leicht zugänglicher Streßparameter bewertet. Eversmann et al. (36) zeigten jedoch, daß sich die Plasmaspiegel keineswegs immer streß-adäquat verändern, sondern auch verzögerte, schwache Anstiege auftreten können. Zwischen Cortisol- und Katecholaminspiegeln bestehen noch ungeklärte Interaktionen: Hohe Katecholamin-Plasmaspiegel induzieren scheinbar eine vermehrte Cortisolfreisetzung, während umgekehrt Bolusgaben von Glukokortikoiden den Katecholaminbedarf septischer Patienten senken (13). Bei länger bestehenden Streßsituationen treten unspezifische, supprimierende Wirkungen auf (5).

### **ACTH (Chemilumineszenz):**

ACTH stimuliert die Synthese und Freisetzung aller adrenalen Steroide: Glukokortikoide, Mineralokortikoide und der adrenalen Androgene. ACTH ist der wichtigste Modulator des Cortisol. ACTH wird wie die anderen Hypophysenhormone pulsatil sezerniert. Die großen charakteristischen diurnalen Pulse überlagern dabei kleinere Schwingungen. Physiologisch werden die höchsten Spiegel in den frühen Morgenstunden zwischen 6 und 8 Uhr, die

niedrigsten Spiegel kurz vor der Einschlafphase erreicht. Aufgrund dieses pulsatilen Rhythmus ist es sinnvoll, Plasmaproben morgens zwischen 8 und 10 Uhr zu entnehmen. Bei M. Cushing und ektopter ACTH-Synthese ist der zirkadiane Rhythmus aufgehoben. Genauso können Stresssituationen den Tagesrhythmus überlagern. Im Rahmen dieser Studie dürfte die Tageszeit der Entnahme weniger ins Gewicht fallen, da die Untersuchungen alle mit für alle Patienten weitgehend gleichen, festgesetzten Entnahmezeitpunkten stattfanden. In der klinischen Anwendung erfolgt die Bestimmung des Plasma-ACTH meist zur Differentialdiagnose von hypophysärem Cushing-Syndrom, adrenalem M. Cushing, M. Addison, Hypophysenunterfunktion und ektoptem ACTH-Syndrom. Auch als Parameter zur Erfassung des Ausmaßes einer endokrinen Stressreaktion ist es ein vielfach verwandter Parameter. Das ACTH steigt unter Stressbedingungen an, wobei keine quantitative Beziehung zwischen ACTH- und Cortisol-Plasmaspiegeln herzustellen ist. Brandt et al. (12) zeigten, daß die erhöhte Sekretion während herzchirurgischer Eingriffe durch hochdosierte Morphinanalgesie zu unterbinden ist. ACTH soll gegenüber Cortisol eine inadäquate Hypersekretion unter einem operativen Stimulus zeigen (122). Trotz obengenannter Probleme bewerten Traynor und Hall (122) ACTH und Cortisol als repräsentative Stressparameter.

Vergleicht man den perioperativen Verlauf von ACTH und Cortisol, fällt zunächst die zeitliche Verschiebung im Anstieg der Werte auf: Cortisol erreicht direkt nach der Operation sein Maximum, ACTH erst am Abend des Operationstages. Der Anstieg von ACTH zum MZP 6 ist wohl analog zum Anstieg von  $\beta$ -Endorphin immunoreaktivem Material als hormonale Antwort auf den operativen Stress und auf die postoperativen Schmerzen zu erklären. In früheren Untersuchungen wird bereits beschrieben, daß durch den operativen Eingriff relativ schnell ACTH und Cortisol freigesetzt werden und je nach Ausmaß dieses Eingriffes auch längere Zeit postoperativ erhöht bleiben (32). Patienten, die eine Spinal- oder eine Periduralanästhesie bekommen, zeigen gegenüber Patienten mit einer Allgemeinanästhesie eine abgeschwächte Stressreaktion in der Art einer blockierten intraoperativen Cortisol- und ACTH-Antwort (2). Um diesen Effekt zu erklären, vermuten Adams (3) und Thomas (119) eine Blockade afferenter Bahnen im Rückenmark, die im Hypothalamus an der Modulation des endokrinen Systems beteiligt sind. Zu erklären bleibt der zeitlich verschobene Anstieg von ACTH und Cortisol. Eigentlich wäre ein paralleler Verlauf zu erwarten, da die Cortisolfreisetzung in kurzem Abstand auf den ACTH-Stimulus folgt.

Vernico-Danellis et al. (126) weisen darauf hin, daß die Höhe des Cortisols im Plasma nicht nur vom ACTH-Spiegel abhängt. Sie fanden unter anderem heraus, daß ein wiederholter Stress

zu einer Überempfindlichkeit der Nebennierenrinde mit gesteigerter Cortisol-Freisetzung führt. Dieser Mechanismus wäre plausibel, da in der späteren postoperativen Phase der Streß durch starke Schmerzen sicherlich zunimmt und damit die zeitliche Verschiebung zwischen ACTH- und Cortisol-Maximum erklärt wird. Wenn man die Cortisolkonzentrationen der Placebogruppe und der Verumgruppe vergleicht, erkennt man zu zwei Meßzeitpunkten signifikante Unterschiede. Direkt nach der Operation ist die Cortisolkonzentration der Placebogruppe signifikant erhöht. Man kann davon ausgehen, daß diese Gruppe ein höheres Streß- und Schmerzniveau erlebt. Einen weiteren signifikanten Unterschied gibt es bei MZP 6 am Abend der Operation. Hier geht man davon aus, daß zu diesem Zeitpunkt die Epiduralanästhesie erloschen ist, und daß der Streß- und Schmerzfaktor bei der Placebogruppe (korrelierend mit den VAS-Werten) stärker ausgeprägt ist.

### **5.1.3. Laboranalysen**

#### **5.1.3.1. Bestimmung von $\beta$ -Endorphin**

Vielfach wurde bereits untersucht, welcher Zusammenhang zwischen  $\beta$ -Endorphin und dem Schmerz- und Streßgeschehen in der peri- und postoperativen Phase besteht. Die in einigen Untersuchungen veröffentlichten Korrelationen zwischen der Höhe der Schmerzempfindung und dem  $\beta$ -Endorphin-Spiegel im Blut sind schwierig zu interpretieren, weil die herkömmlichen radioimmunologischen Methoden den Nachweis des  $\beta$ -Endorphins über ein begrenztes Fragment der  $\beta$ -Endorphin-Aminosäuresequenz führen. Damit erlauben sie keine Differenzierung, ob es sich um intaktes  $\beta$ -Endorphin oder nur um Fragmente bzw. Derivate des Moleküls handelt.

Die Bestimmung von  $\beta$ -Endorphin stellt innerhalb der klinischen Chemie ein noch relativ neues Gebiet dar. Die Analyse des Polypeptids mittels RIA scheint ein geeignetes Verfahren zu sein. Der in dieser Untersuchung eingesetzte Immunoassay zeigt außer einer 100%igen Kreuzreaktivität zwischen drei verschiedenen  $\beta$ -Endorphinfragmenten zu 16% eine Kreuzreaktivität mit dem humanen  $\beta$ -Lipotropin, dem biosynthetischen Vorstufenpeptid. Kreuzreaktivitäten mit anderen verwandten oder ähnlich strukturierten Polypeptiden (z.B. Enkephaline, Melanotropin, Vasopressin, Dynorphin, andere Endorphine) sind nicht gegeben.

Die Testergebnisse im Hinblick auf Präzision, Reproduzierbarkeit und Wiederfindungsrate sind mit denen anderer Assays vergleichbar.

Neben dem authentischen  $\beta$ -Endorphin (1-31) existieren – bisher wenig beachtet – 9 Fragmente bzw. Derivate des  $\beta$ -Endorphin (1-27), (1-26), (1-17), (1-16), sowie ihre N-acetylierten Formen (118), sogenanntes  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktives Material ( $\beta$ -EIR). Außerdem gibt es im menschlichen Organismus eine Reihe von Proteinen, die bestimmte Aminosäuresequenzen, wie sie im  $\beta$ -Endorphin-Molekül enthalten sind, auch in ihrem Molekül beinhalten, was bei Abfragen der Proteinsequenz- bzw. Genbanken leicht feststellbar ist [HIBIO CD-ROM, DATABASE, SWISS PROT, National Biomedical Research Foundation]. Mit den üblichen radioimmunologischen Methoden wird „ $\beta$ -Endorphin“ in Form von  $\beta$ -Endorphin-Fragmenten geringer Spezifität nachgewiesen. Diese Fragmente können in  $\beta$ -Endorphin und auch in verschiedenen seiner Derivate enthalten sein. Beim Einsatz eines RIA mit nur einem einzigen gegen den Analyten gerichteten Antikörper ist ein falsch positives Ergebnis daher nicht auszuschließen (105). Dies wird durch die Ergebnisse von van Woudenberg et al. (125) unterstrichen. Er zeigte, daß  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktives Material aus Lymphozyten mit Sicherheit nicht mit  $\beta$ -Endorphin identisch war. Es entsprach Aminosäuresequenzen aus ganz anderen Peptiden. Zu berücksichtigen sind neuere Untersuchungen von Teschemacher und Mitarbeitern zur Nachweisbarkeit von  $\beta$ -Endorphin im Blut: Sie entwickelten einen multiplen Radioimmunoassay, der durch drei Antikörper gegen verschiedene Fragmente des  $\beta$ -Endorphin-Moleküls eine bessere Differenzierung zuläßt. Dabei waren in den meisten Proben, in denen nach derzeitigem Kenntnisstand mit erhöhten  $\beta$ -Endorphin-Spiegeln zu rechnen war, nur Fragmente, nämlich  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktives Material ( $\beta$ -EIR), und kein intaktes  $\beta$ -Endorphin-Molekül nachweisbar (118). Gleiche Ergebnisse zeigte eine Untersuchung von Harbach et al. mit einem neu entwickelten, hochspezifischen „Two-site“ Radioimmunopräzipitationsassay. Durch zwei Antikörper, von denen der erste gegen den N-Terminus und der zweite gegen den C-Terminus des Moleküls gerichtet ist, reagiert dieser Radioimmunoassay mit keinem anderen  $\beta$ -Endorphin-Derivat oder Opioidpeptid kreuz. In Streßsituationen anläßlich Spontangeburt, Sectio oder IVF-Follikelpunktion freigesetztes  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktives Material entsprach nur einem geringen Prozentsatz des authentischen  $\beta$ -Endorphin. Offenbar wird in Streßsituationen nicht  $\beta$ -Endorphin, sondern vorwiegend andere Komponenten des  $\beta$ -Endorphin immunoreaktiven Materials freigesetzt (44).

Der Zusammenhang zwischen  $\beta$ -Endorphin und Schmerz- und Streßgeschehen in der peri- und postoperativen Phase wurde bereits vielfach untersucht. Quellen für peripher nachweisbares  $\beta$ -Endorphin sind unter anderem Erythrozyten (38), Lymphozyten und Mastzellen (118). Nach Evans et al. (35) ist  $\beta$ -Endorphin in hohen Konzentrationen im Nebennierenmark enthalten. Perioperativer Streß mit Stimulation des sympathischen Nervensystems ermöglicht so eine Freisetzung von  $\beta$ -Endorphin. Am häufigsten wird jedoch die hypophysäre Freisetzung durch direkte, organisch bedingte Streßfaktoren oder durch emotionale Faktoren diskutiert. Es gilt als bewiesen, daß in Streßsituationen  $\beta$ -Endorphin und ACTH aus der Hypophyse ins Blut abgegeben werden (39).

Schmidt (105) untersuchte den postoperativen Verlauf von zwei verschiedenen Fragmenten des  $\beta$ -EIR sowie von Cortisol, ACTH und der postoperativen Schmerzempfindung an 31 älteren Patientinnen, die unter Periduralanästhesie eine totale Hüftendoprothese implantiert bekamen. Sie verwendete hierzu den bereits erwähnten multiplen Radioimmunoassay von Teschemacher et al. (118), der durch zwei Antikörper gegen verschiedene Fragmente des  $\beta$ -Endorphin-Moleküls eine bessere Differenzierung zuläßt. Intaktes  $\beta$ -Endorphin war prä- und postoperativ nicht nachweisbar. Zwischen dem  $\beta$ -EIR (6-16)-Fragment, Cortisol und ACTH waren folgende Zusammenhänge erkennbar: Ein hoher, durch Operationsstreß bedingter Wert von  $\beta$ -EIR (6-16) ging mit einer bis zur 48. Stunde gesteigerten Cortisol-Freisetzung einher. ACTH sagte prä- und postoperativ den Wert von  $\beta$ -EIR (6-16) am 2.Tag voraus. Das  $\beta$ -EIR (6-16)-Fragment scheint sowohl aussagekräftig für das vorherige Schmerzausmaß als auch für den Zusammenhang mit Cortisol und ACTH zu sein (113). Hingegen wird das  $\beta$ -EIR (17-26)-Fragment nicht vom vorherigen Schmerzausmaß bestimmt und scheint wenig aussagekräftig für den Zusammenhang mit Cortisol und ACTH zu sein. Schmidt (105) weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß außer der Möglichkeit verschiedener Freisetzungsmechanismen auch unterschiedliche Funktionen dieser beiden Fragmente anzunehmen sind. Marschall et al. (72) vermuteten ebenfalls zwei Freisetzungsmechanismen: Ein psychischer präoperativer Stressor (Angst) bewirkt eine isolierte  $\beta$ -EIR-Freisetzung, während die postoperative Streßphase von einer gemeinsamen ACTH- und  $\beta$ -EIR-Antwort begleitet wird. Abschließend gibt es trotz grundsätzlicher Probleme bezüglich der Nachweisbarkeit von  $\beta$ -EIR und seiner nur in Fragmenten identifizierbaren Anteile Hinweise auf einen schmerzlindernden Effekt des  $\beta$ -EIR (6-16)-Fragmentes. Eine Vielzahl neuer Untersuchungen (44, 60, 105), bei denen ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen  $\beta$ -EIR und verschiedenen Schmerzzuständen nachweisbar ist, unterstreichen die Bedeutung des

$\beta$ -EIR als validen endokrinen Streßparameter. Klärungsbedürftig bleiben die Bedeutung und die Wertigkeit der einzelnen  $\beta$ -Endorphin-Fragmente sowie deren Interaktionen zu anderen Hormonen wie ACTH und Cortisol.

Aus der Arbeit von Fisher et al. (38) geht hervor, daß Erythrozyten ein Reservoir für peripheres  $\beta$ -Endorphin darstellen könnten. Insofern kann der bei einer Hüftendoprothese auftretende massive Blutverlust, mit dadurch bedingten Bluttransfusionen, zu kurzfristigen Umverteilungen im Blut führen, welche die  $\beta$ -Endorphin-Konzentration in schwer einzuschätzender Weise beeinflussen.

Eine weitere Quelle für peripher nachweisbares  $\beta$ -EIR sind Lymphozyten und Mastzellen (118). Deshalb sind entzündliche Reaktionen durch den operativen Eingriff ebenfalls als Ursache für postoperative Alterationen der Konzentration an  $\beta$ -EIR zu diskutieren. Nach Evans et al. (35) weist das Nebennierenmark hohe Konzentrationen von  $\beta$ -Endorphin auf. Der operative Streß geht mit einer Stimulation des sympathischen Nervensystems einher, die auch auf diesem Wege eine Freisetzung von  $\beta$ -EIR möglich macht. Zuletzt sei noch die zumeist als einzige Quelle diskutierte, hypophysäre Freisetzung genannt (18), die zum einen durch direkt organisch bedingte Streßfaktoren, zum anderen durch emotionale Faktoren ausgelöst werden kann.

In der perioperativen Phase stellt die Erhöhung von  $\beta$ -Endorphin ein multimodales Geschehen dar. Ein zentraler, jedoch nicht der einzige Punkt, scheint hierbei die Entstehung von Schmerzen zu sein.

Das unterschiedliche Zeitverhalten von  $\beta$ -Endorphin immunreaktivem Material und  $\beta$ H-Endorphin (1-31) erfordert eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Fragmente in der peri- und postoperativen Phase. Nach Abb. 15 ist der maximale Anstieg von  $\beta$ -Endorphin immunreaktivem Material zum MZP 6 (Abend nach der Operation) am größten. Man kann diesen Verlauf so erklären, daß die Freisetzung von  $\beta$ -Endorphin-immunreaktivem Material direkt durch das operative Trauma bedingt ist. Sie ist also als eine komplexe, hormonale Reaktion des Körpers auf Gewebeschädigung, Schmerzreize etc. zu verstehen. Der Gesamtverlauf von  $\beta$ H-Endorphin (1-31), wie er in Abb. 16 dargestellt ist, kann in folgender Weise gedeutet werden: Der hohe präoperative Wert könnte Ausdruck einer physiologischen Reaktion auf die psychisch-emotionale Streßsituation sein, die Angst und Aufregung vor der

Operation darstellen. Der postoperative Anstieg verläuft relativ parallel zur anwachsenden Schmerzentwicklung. Er könnte also Ausdruck einer psychisch-emotionalen Reaktion auf das Schmerzgeschehen sein, aber auch durch den Schmerzreiz selbst induziert werden. Hierbei könnte  $\beta$ H-Endorphin (1-31) modulierend auf das Schmerzgeschehen wirken oder allgemein im Rahmen einer komplexen hormonalen Antwort auf den perioperativen Streßstimulus auftreten.

Die Freisetzung von  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktivem Material durch den operativen Vorgang belegt auch eine Studie von Pickar et al. (89), die einen Anstieg von  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktivem Material und Cortisol zehn Minuten nach Beginn des Hautschnittes feststellten. Dieser dauerte während der Operation und bis in die postoperative Phase hinein an. Es wurde hierbei nicht differenziert, ob es sich um ein bestimmtes  $\beta$ -Endorphin-Fragment handelt. Der in unserer Studie festgestellte unterschiedliche Verlauf von  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktivem Material und  $\beta$ H-Endorphin (1-31) in der peri- und postoperativen Phase könnte ein Hinweis darauf sein, daß unterschiedliche Freisetzungsmechanismen für  $\beta$ -EIR den Anstieg bestimmter Fragmente im peripheren Blut verursachen. Hiermit stimmt die bereits in der Einleitung beschriebene Studie von Marschall et al. (72) überein, die ebenfalls zwei Freisetzungsmechanismen vermuten: ein psychischer Stressor (präoperative Angst) bewirkt eine isolierte Freisetzung von  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktivem Material, während der postoperative Streß von einer gemeinsamen ACTH- und  $\beta$ -EIRM-Antwort begleitet wird. Auch in dieser Arbeit wird nicht differenziert, ob unterschiedliche Fragmente an den Reaktionen beteiligt sind. Das ist aber aufgrund der Ergebnisse zu vermuten.

Betrachtet man die Werte des  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktiven Materials in Abb. 15, sieht man bei Meßzeitpunkt 6 einen deutlichen Anstieg. Dieser erhöhte Wert, der in beiden Gruppen auftritt, kommt wahrscheinlich durch eine erhöhte Streßreaktion im Verlauf der Operation zustande. Einen weiteren Peak kann man bei Meßzeitpunkt 9 beobachten. Dort findet man einen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Während bei der Verumgruppe der Wert von 0 fmol/Ansatz auf 1,01 fmol/Ansatz ansteigt, vervierfachte sich der Wert der Placebogruppe von 0,72 fmol/Ansatz auf 4,33 fmol/Ansatz. Ob dieser Gruppenunterschied aufgrund einer unterschiedlichen Streßreaktion zum Beispiel bei den ersten Mobilisationsversuchen auftritt, oder durch die beschriebenen Entzündungsreaktionen oder Blutverluste vermittelt wird, kann nicht genau nachvollzogen werden. Wenn man die Werte des  $\beta$ H-Endorphin (1-31) im Verlauf beobachtet, kann man einen relevanten Unterschied feststellen. Bei der Verumgruppe

fällt der Wert vom MZP 6 zum MZP 7 von 5,25 fmol/Ansatz auf 2,39 fmol/Ansatz. Bei der Placebogruppe steigt der Wert vom MZP 6 zum MZP 7 von 4,22 fmol/Ansatz auf 5,16 fmol/Ansatz. Man kann vermuten, daß diese Unterschiede aufgrund höherer Schmerzen bei der Placebogruppe entstehen, was auch anhand der subjektiven Schmerzempfindung anhand der VAS-Skala nachzuvollziehen ist. Der VAS-Wert der Placebogruppe ist sowohl bei MZP 6 als auch bei MZP 7 um 10 Punkte höher als bei der Verumgruppe.

Wenn auch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen vorlagen, gibt es doch einige Hinweise darauf, daß sowohl Streß- wie auch Schmerzparameter bei der Verumgruppe weniger ausgeprägt waren.

## **5.2. Periduralanästhesie (PDA)**

Die Periduralanästhesie ist zu einem häufig angewandten Verfahren in der modernen Anästhesie geworden. Kriterien zur Beurteilung rückenmarksnaher Anästhesieverfahren sind Analgesiequalität, Wirkungsdauer, motorische Blockade und Beeinträchtigung kardiovaskulärer Funktionen durch Toxizität und Sympathikolyse durch die jeweils eingesetzte Substanz. Der wesentliche Vorteil der PDA liegt in der über eine lokale Wirkung auf Rückenmarksebene vermittelten segmentalen Schmerzausschaltung ohne Beeinträchtigung zentraler zerebraler Funktionen (60). Ein weiterer Vorteil ist die über Tage durchführbare kontinuierliche Analgesie. Außerdem entfallen die wichtigen Nachteile der Spinalanästhesie wie postspinaler Kopfschmerz und die Notwendigkeit der Durapunktion. Nachteile sind die Beeinträchtigung kardiovaskulärer und endokriner Reaktionsfähigkeit durch den Einsatz epiduraler Lokalanästhetika sowie Pruritus, Urinretention und Atemdepression durch epidurale Opioidanalgetika.

Narkoseverfahren und ihre Belastung für den Gesamtorganismus werden oft anhand endokrinologischer Veränderungen, sogenannter Streßhormone, beurteilt (131). Unter Berücksichtigung der endokrinen Streßantwort scheint die Periduralanästhesie als additives Verfahren zur Intubationsnarkose eine besonders günstige Anästhesieform zu sein. Die effektive Analgesie des gesamten Operationsgebietes durch rückenmarksnaher Blockade ist Voraussetzung für eine niedrig dosierte, schonende Vollnarkose (129). Vorteile der Kombination aus PDA und Vollnarkose sind hämodynamisch die Organperfusion sowie die Möglichkeit der Durchführung einer nebenwirkungsarmen Schmerztherapie. Der Hauptvorteil

dieser Kombinationsmethode wird jedoch in der exzellenten Dämpfung streßinduzierter endokrinologischer und nachfolgender metabolischer Veränderungen des sogenannten „Postaggressionsstoffwechsels“ gesehen.

Für die postoperative Phase zeigten van Bormann et al. (128), daß die peridurale Opiatanalgesie mit Fentanyl zu einer signifikant besseren Streß-Abschirmung als der systemische Opioideneinsatz führt. Zenz et al. (142) untersuchten bei 10 Patienten mit plethysmographischen Messungen den Einfluß der PDA und periduraler Morphin-Analgesie auf die arterielle Durchblutung und die venöse Kapazität. Die PDA führte zu einer Steigerung des arteriellen Einstromes im blockierten Areal, es kam nicht zu einem gesteigerten venösen Pooling. In Untersuchungen von Stanton-Hicks (113) blieben arterieller Mitteldruck, Blutdruckamplitude und Herzfrequenz während der PDA weitgehend konstant. Daher mußte die Steigerung des arteriellen Einstromes auf einer Abnahme des Vasokonstriktorentonus infolge Sympathikusblockade beruhen (142). Zenz et al. fanden bei eigenen Untersuchungen, daß die Erhöhung des arteriellen Einstromes durch eine Reduktion des regionalen peripheren Widerstandes in den von der Sympathikolyse betroffenen Arealen um über 70% bedingt ist. Der periphere Gesamtwiderstand verringerte sich nur um 6%. Damit war nachgewiesen, daß die dargestellten Veränderungen aus der regionalen Wirkung der PDA resultieren und nicht aus einer systemischen Wirkung durch Absorption des Lokalanästhetikums. Übereinstimmend hierzu fanden Kennedy et al. (57) bei PDA ohne Vasokonstriktorzusatz eine weitgehende Konstanz der Herzleistung. Bei erhöhtem arteriellen Einstrom im Versorgungsgebiet der unteren Extremität resultieren mögliche nachteilige Wirkungen der PDA aus den Kompensationsmechanismen zur Konstanterhaltung der Parameter der systemischen Hämodynamik. Bei konstantem arteriellen Mitteldruck kommt es zu einer Reduktion der renalen und hepatischen Durchblutungsgrößen (57). Am ausgeprägtesten sind die Veränderungen im Splanchnikusgebiet. Die Leberdurchblutung fällt bis zu 25 % des Normwertes ab. Wiklund (133) empfiehlt, auf die PDA zu verzichten, wenn ein Durchblutungsabfall an den viszerale Organen vermieden werden soll. Ein weiteres Charakteristikum der Periduralanästhesie mit Lokalanästhetika ist die Unterdrückung der neurohormonalen Antwort auf chirurgische Intervention. Nach Schenk et al. führt die additive Epiduralanästhesie zu einer funktionellen „Denervation“ der Niere mit Aufhebung der Regulation zwischen Herzzeitvolumen und renalem Blutfluß. Sie sollte daher sehr invasiven chirurgischen Eingriffen vorbehalten bleiben, um gezielt die Reduktion des renalen Blutflusses, häufig sympathisch oder durch Anästhetika bedingt, zu antagonisieren (104).

### 5.3. Präemptive Analgesie

In den letzten Jahren gab es eine Vielzahl von Studien, die entwickelt wurden, um die klinische Wirkung des präemptiven Konzeptes zu untersuchen. Drei verschiedene Typen von klinischen Studien können unterschieden werden. Die erste Gruppe vergleicht eine präoperative Behandlung in der einen Gruppe mit keiner Behandlung in einer weiteren Gruppe. Die zweite wurde entwickelt für Studien, die die Schmerzbehandlung in Bezug auf prä- oder postoperative Gabe vergleichen. In der dritten Gruppe wird eine kontinuierliche Medikamentengabe vor, während und nach der Operation untersucht. Folgende Schmerzmedikamente werden benutzt: Lokalanästhetika, Opioide und NSAID. Sie werden lokal, epidural, intrathekal, systemisch oder in verschiedenen Kombinationen verabreicht. Um die Effektivität der verschiedenen Behandlungsmethoden zu erfassen und miteinander vergleichen zu können, wird von den meisten Untersuchern die Visuelle Analogskala (VAS) benutzt. Der Zeitpunkt der ersten Schmerzmedikamenteneinnahme und die Gesamtmenge verbrauchter Analgetika sind weitere wichtige Parameter, um die Effektivität einer optimalen Schmerztherapie zu überprüfen.

Es gibt eine Anzahl von Studien, die speziell untersuchten, inwiefern die präemptive Analgesie die Intensität und Dauer postoperativer Schmerzen beeinflusst, und sich somit auch entscheidend auf die Lebensqualität und Zufriedenheit der Patienten auswirkt.

#### 1. Präoperative Wundinfiltration oder Regionalanästhesie verglichen mit keiner Behandlung

Klinische Berichte über präoperative Infiltration von Lokalanästhetika oder Nervenblockaden unter einer Vollnarkose existieren für verschiedenen Operationen wie Tonsillektomie (50), Inguinalhernienverschluß (123), Cholezystektomie (92) und Laparoskopie (81). Eine Studie mit Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren demonstriert, daß im Vergleich zu einer Placebogruppe 3 ml Bupivacain 0,25 % pro Tonsille, gegeben vor dem chirurgischen Schnitt, die Schmerzintensität signifikant in den ersten 6 Tagen senkt (50). Auch die Schmerzstärke beim Schluckvorgang war durch den präoperativen Block während der ersten 10 Tage signifikant niedriger. Beide Gruppen haben nach der Operation Paracetamol in den selben Dosen als Schmerzmedikation erhalten, auch war die Operationsmethode bei beiden Gruppen identisch. In einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie wurde Patienten vor einer inguinalen Hernienoperation prä-incisional Lokalanästhetikum, kombiniert mit einer

Vollnarkose, verabreicht. Diese Behandlung wurde verglichen mit einer Kontrollgruppe mit alleiniger Vollnarkose oder alleiniger Spinalanästhesie (123). Subkutane und intramuskuläre Infiltration der Bauchdecke mit Bupivacain 0,25 % wurde entlang der geplanten Schnittlinie 5 Minuten vor Operationsbeginn durchgeführt. Schmerz in Ruhe und Bewegung sowie die Empfindung wurden durch festgelegte Parameter bewertet. Die Ergebnisse zeigen, daß der prä-incisionale Block eine signifikant größere und verlängerte Schmerzfreiheit aufzeigt, verglichen mit alleiniger Allgemeinanästhesie. In einer randomisierten Studie mit 30 Patienten, die sich einer Cholezystektomie unterzogen, wurde präoperativ ein intrapleuraler Block mit Bupivacain 0,5 % gesetzt, verglichen mit einer alleinigen Vollnarkose (92). Die postoperative Schmerzintensität und die Gesamtmenge der verbrauchten Analgetika waren signifikant erniedrigt. In einer Studie, bei der sich 80 Patienten einer Laparoskopie unterzogen, wurde randomisiert Bupivacain 0,25 %, Lidocain 1 % kombiniert mit Adrenalinzusatz 1:200, NaCl-Lösung oder überhaupt nichts gegeben (81). Der postoperative Schulterschmerz in Ruhe war signifikant erniedrigt, und zwar in der Kombination Bupivacain und NaCl-Lösung.

Die genannten Studien zeigen, daß eine präoperative Infiltration oder Nervenblockade unter Allgemeinnarkose den Patienten eine niedrigere postoperative Schmerzintensität bietet, und daß auch der Schmerzmittelverbrauch signifikant erniedrigt ist. Der analgetische Effekt dieses Blockes überdauert bei weitem die eigentliche medikamentöse Behandlung. Dieser positive Effekt bestätigt das Konzept der präemptiven Analgesie und kann vielleicht durch die Reduktion der zentralen Übererregbarkeit erklärt werden. Ein Effekt an den peripheren Nozizeptoren, begründet durch eine Verminderung der primären Hyperalgesie durch die antiinflammatorischen Effekte der Lokalanästhetika, kann nicht ausgeschlossen werden (67, 123). Auch die Korrelation zwischen der Dauer der präemptiven Analgesie, der Art und Dauer des operativen Stimulus und der Größe des verletzten Gewebes usw. sollte noch weiter untersucht werden (7).

## **2. Präoperative verglichen mit postoperativer Wundinfiltration oder Regionalanästhesie**

Zwei randomisierte Doppelblindstudien, bei denen sich die Patienten einer Leistenoperation unter Vollnarkose unterzogen, verglichen die Gabe von Lidocain 1 % zur Wundinfiltration vor und nach der Operation. In der ersten Studie (28) wurde den Patienten ein inguinaler Nervenblock 15 Minuten vor der Operation oder direkt danach gesetzt. Es wurden dort keine

signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Zeitpunkt der erstmaligen Analgetikagabe oder der Gesamtmenge der Schmerzmedikation festgestellt. In der zweiten Studie (32) wurde die Effektivität der präoperativen im Gegensatz zur postoperativen Wundinfiltration mit Lidocain verglichen. Die Patienten, die erst postoperativ mit Lidocain behandelt wurden, verlangten signifikant früher ein Schmerzmedikament als die Vergleichsgruppe. In einer dritten Studie, bei der sich die Patienten einer Kolonoperation unterziehen mußten, wurden randomisiert 9 ml Bupivacain 0,75% + 2 mg Morphin epidural vor oder nach der Operation verabreicht. Während der Operation erhielten beide Gruppen niedrige epidurale Dosen von Bupivacain 0,25% und Morphin 0,2% mit einer Rate von 4 ml/h. Die Resultate zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Schmerzintensität und auf den Gesamtverbrauch der Schmerzmedikation (26). In einer anderen randomisierten Untersuchung wurden Patienten, die sich einer Knieoperation unterziehen mussten, mit einer präoperativen Nervenblockade (mit Bupivacain) im Gegensatz zu einer Vergleichsgruppe behandelt. Bei der Verumgruppe war die Gesamtmenge der Opioide in den ersten 24 h um 50% geringer als bei den Patienten, die keinen Nervenblock mit Bupivacain 0,5% bekommen hatten (99).

In diesen vorhergegangenen Studien gibt es keinen sicheren Anhaltspunkt, daß der Zeitpunkt der analgetischen Behandlung einen entscheidenden Effekt auf den postoperativen Schmerz oder die Gesamtmenge der Schmerzmedikation hat (67). Es kann aber angenommen werden, daß die präoperative Analgesie effektiver als die postoperative Schmerzbekämpfung ist. Die positiven Ergebnisse der vorangegangenen Studien bestärken die pathophysiologische Theorie, daß die Prävention der Hyperalgesie und/oder der zentralen Hypererregbarkeit ein entscheidender Faktor zur Reduktion des postoperativen Schmerzes ist.

### **3. Periphere und zentrale Blockade**

Bei einer prospektiven, randomisierten Studie, bei der sich die Patienten einer Hernienoperation unterzogen, wurde zwischen einer präoperativen Kombination von Lokalanästhesie und Spinalanästhesie mit einer alleinigen Spinalanästhesie verglichen (123). Die Ergebnisse zeigten, daß die Kombinationsbehandlung eine signifikant bessere und länger anhaltende Analgesie in den ersten 48 Stunden bewirkte. Es wird vermutet, daß die Lokalanästhesie eine kürzere Wirkungsdauer auf den postoperativen Schmerz hat (3,5 Stunden im Gegensatz zu 9 Stunden bei lokaler Infiltration). Starke nozizeptive Impulse werden nicht nur durch den operativen Eingriff selbst ausgesendet, sondern auch durch Aktivierung von proteolytischen und inflammatorischen Wirkstoffen, die durch die

Gewebsverletzungen Stunden nach der Operation entstehen. Folglich hat der 9-Stunden-Effekt einer Bupivacain-Infiltration eine größere protektive Wirkung, als die spinale Bupivacain-Gabe, die nur 3,5 Stunden anhält.

In einer anderen Studie wurde die Effektivität und Dauer eines perkutanen Ilioinguinalis-Iliohypogastricus-Blockes mit 10 ml Bupivacain 0,5 % bei einer Hernienoperation unter Spinalanästhesie im Vergleich zu einer reinen Spinalanästhesie untersucht. Die Plexusblockade in Kombination mit der Spinalanästhesie führte zu signifikant weniger Schmerzen in den ersten 48 h im Vergleich zur reinen Spinalanästhesie (15). Diese Studie bestätigt das Konzept, daß eine präoperative Nervenblockade den späten postoperativen Schmerz reduziert. Kein Unterschied im Schmerzempfinden wurde bei drei Studien gefunden, bei denen spinale oder epidurale Blockaden vor- oder nach der Operation gesetzt wurden (26, 90, 98).

#### **4. Verwendung von Opioiden**

In einer randomisierten Doppelblindstudie, bei der sich die Patienten einer Thorakotomie unterzogen, wurde präoperativ 4 µg/kg Fentanyl als Bolus epidural gegeben. Im Vergleich zur gleichen Behandlung postoperativ reduzierte sich die Schmerzwahrnehmung signifikant während der ersten 24 Stunden (55). Dieses Resultat bestätigt die Wirksamkeit der Opioiden in Bezug auf die präemptive Analgesie, außerdem bestätigt das Ergebnis die Wirksamkeit der Opioiden zur Verminderung der Ausbreitung der zentralen Sensibilisierung, die durch die Operation ausgelöst wird.

In einer anderen randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 19 Patienten, die sich einer transsternalen Thymektomie unterzogen, wurden präoperativ 7 mg Morphin epidural gegeben, verglichen mit einer Placebogruppe. Diese präoperative Injektion hatte keinen Effekt auf die postoperative Schmerzintensität oder auf den Schmerzmedikamentenverbrauch 8 Stunden nach Operationsende (58). Bei einer dritten Untersuchung handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie, bei der präoperativ ein Bolus von 30 µg/kg Alfentanil gefolgt von einer Infusion von 40 µg/kg/h intravenös gegeben wurde. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte sich kein Effekt auf die gemessene Schmerzskala oder auf den gesamten Medikamentenverbrauch (61). Die letzten beiden Studien bestätigen nicht die Vermutung, daß die Verabreichung von Opioiden vor der Operation den postoperativen Schmerz verringert (67).

Das Fazit von allen Untersuchungen ist, daß man noch weitere Studien benötigt, um die optimale Dosis und den optimalen Zeitpunkt der Opioidgabe für den präemptiven Effekt herauszufinden. Ob die Gabe von Opioiden tatsächlich zu einer präemptiven Analgesie führen kann, ist derzeit noch Gegenstand der Diskussion.

## **5. Verwendung von NSAID**

In einer randomisierten Studie, bei der sich Patienten einer Laparoskopie (Dauer < 2,5 h) unterzogen, wurde präoperativ Ibuprofen gegeben im Vergleich zu einer Gabe von 75 µg Fentanyl intravenös am Ende der Operation. Diese präemptive Gabe von Ibuprofen bewirkte eine signifikant längere Analgesie (100). Gegenüber der früheren Annahme, daß NSAID nur eine periphere Wirkung durch eine Verringerung der peripheren Übererregung und eine Blockierung der Nozizeptoren entfalten, wird heute davon ausgegangen, daß sie auch eine zentrale Wirkung besitzen (94).

## **6. Die Bedeutung des richtigen Zeitpunktes**

Viele der schon beschriebenen Studien haben gezeigt, daß die präoperative Blockade mit Lokalanästhetika oder die Bolusgabe von Opioiden eine höhere Effektivität in Bezug auf die Schmerzreduktion aufweist, wie es bei Patientengruppen ohne vorherige Behandlung der Fall ist. Vergleiche, die darauf beruhen, daß eine Gruppe ein Analgetikum vor der Operation und eine Vergleichsgruppe das gleiche Medikament nach der Operation bekommen hat, zeigen sehr widersprüchliche Ergebnisse (137). Verfügbare Daten einiger Studien, bei denen identische Nervenblockaden prä- und postoperativ durchgeführt wurden, zeigen keine relevanten Unterschiede in Bezug auf den postoperativen Schmerz und den Schmerzmittelbedarf. Andere Studien verglichen eine präoperative Lokalanästhesie bzw. Nervenblockade mit keiner präemptiven Analgesie, als Ergebnisse beobachtete man signifikante Unterschiede in der Schmerzmittelmenge und im postoperativen Schmerzempfinden (15, 50, 81, 123). All diese Studien demonstrieren jedoch nicht, daß die Schmerzreduktion von einem optimalen Zeitpunkt der präoperativen Analgesie unmittelbar vor dem chirurgischen Stimulus abhängig ist.

In experimentellen Untersuchungen kann akutes Schmerzempfinden oder Übererregbarkeit der Rückenmarksneurone verhindert oder reduziert werden, wenn der afferente Weg zum ZNS durch einen Nervenblock durch Lokalanästhetika gesperrt wird (21, 137), oder wenn die Erregbarkeit des ZNS mit Opioiden supprimiert wird, bevor Schmerzreize die Rezeptoren erreichen (27). Gleiche antinozizeptive Prozeduren waren weniger effektiv, wenn sie postoperativ gegeben wurden (21, 27, 117). Die Studie von Coderre et al. zeigte auf, daß auch eine Spinalanästhesie 5 Minuten nach Verletzung einen signifikanten Effekt aufwies (21). Keinen präemptiven Effekt fand man bei Gabe von Alfentanil vor bzw. nach Hautschnitt bei Patientinnen mit einer Hysterektomie. Die Autoren vermuten, daß eine höhere Dosis von Alfentanil einen anderen Effekt gezeigt hätte (71). Auf der anderen Seite wurde der Zeitpunkt der Analgesie als Hauptfaktor in der Behandlung postoperativer Schmerzen beschrieben (130, 136).

Für den Unterschied, der beim Vergleich von experimentellen und klinischen Studien in Bezug auf die nozizeptive Erregungsweiterleitung auftritt, hat man verschiedene Erklärungsansätze. Im Gegensatz zu einer eindeutig lokalisierten thermischen oder chemischen Verletzung, ist der afferente Input nach einer Operation viel stärker und verlängert, da gemischte Komponenten aus Haut, Muskel und Viszeralgeweben eine entscheidende Rolle spielen. Zentrale Übererregbarkeit spielt nicht nur nach Operationen eine entscheidende Rolle, sondern auch in der postoperativen Phase während persistierender Entzündungen und Hyperalgesien im Wundbereich. Einmalige intraoperative Nervenblockaden reichen nicht aus, um die postoperative Erregung der zentralen Neurone zu verhindern. Man kann nur einen signifikanten Effekt feststellen, solange der Block gesetzt ist, danach ist ein Schutz vor Hyperalgesie nicht mehr gegeben.

Mehrere Studien haben berichtet, daß es keine signifikanten Unterschiede zwischen einem präoperativen und einem postoperativen Nervenblock gibt (26, 28). Dieselben Beobachtungen konnten auch gemacht werden, wenn man einen präoperativen Block mit überhaupt keinem Block vergleicht (107). Eine mögliche Erklärung wurde in einer insuffizienten Analgesie gesehen. Diese klinischen Studien dokumentieren sehr deutlich, daß effektive Nervenblockaden keine wichtige Rolle in der Reduktion der postoperativen Schmerzen darstellen. Die Autoren dieser Studien gehen auch nicht davon aus, daß durch die präemptive Analgesie - selbst wenn man sie mit langanhaltenden Schmerzmedikamenten kombiniert - eine Verhinderung oder Verminderung der postoperativen Schmerzen erreicht wird. Einige Studien legen dar, daß solche Nervenblockaden nicht geeignet sind, Potentiale

abzuschwächen, die von einer elektrischen Stimulation oder von einem Entzündungsherd ausgehen (27, 107).

Aus diesem Grunde werden noch diverse Studien benötigt, um die optimale Dosis und den optimalen Zeitpunkt der Anästhesie zu ermitteln, und so die zentralen Neurone vor einer erhöhten Erregung zu bewahren, und zwar in einem stärkeren Maße, als in den experimentellen Studien erfasst werden konnte.

In einer Metaanalyse von 80 verschiedenen Studien, die nach einigen Ausschlußkriterien ausgewählt wurden, wurde zwischen Patienten unterschieden, die NSAIDs, intravenöse Opioide, parenterale NMDA-Rezeptor-Antagonisten, epidurale Analgesie, kaudale Analgesie und periphere lokale Anästhesie erhalten hatten. Eine zentrale Aussage dieser Studie ist, daß der Zeitpunkt der Schmerztherapie keinen Einfluß auf die postoperative Schmerzqualität hat. Dieses Ergebnis hat klinische Relevanz, es sollten keine NSAID präemptiv gegeben werden, da die mögliche Nebenwirkung der intraoperativen Blutung zu naheliegend ist (79). Bei 7 von 11 Studien war bei einer präemptiven Einzeldosis von epiduraler Analgesie bei mehreren Meßzeitpunkten die postoperative Schmerzempfindung signifikant erniedrigt. Zusammenfassend kann man sagen, daß eine präemptive Analgesie das Risiko der Entstehung von chronischen postoperativen Schmerzen vermindert. Zumal man einen Zusammenhang gefunden hat, daß Patienten mit akuten postoperativen Schmerzen auch ein deutlich höheres Risiko haben, chronische Schmerzpatienten zu werden (85). In dieser Hinsicht stellt die vorliegende Arbeit eine wesentliche Innovation dar, weil der Zeitraum zwischen Gabe der präemptiven Analgesie und dem chirurgischen Stimulus erheblich länger war, als in allen anderen Studien zur präemptiven Analgesie.

Es war ein überraschendes und enttäuschendes Ergebnis, daß die Zusammenfassung der bis jetzt erschienenen Studien keinen einheitlichen positiven Effekt auf die postoperativen Schmerzen darstellt. Das Ergebnis der präemptiven Analgesie für den postoperativen Schmerzzustand ist eine Zusammenfassung von verschiedenen Studien, bei denen die Terminologie und die Definition der präemptiven Analgesie sehr stark variieren (54, 59). Das Konzept wird noch weiter verkompliziert durch das Vermischen der verschiedenen Resultate, in Bezug auf die Vergleiche präoperativ versus postoperativ, bzw. Behandlung versus keine Behandlung (25, 54, 59). Eine Reihe von Lösungen wurden gesucht, um das enttäuschende Resultat zu erklären: Meßfehler oder fehlende Vergleichbarkeit der Daten, zu niedrige oder zu hohe noxische Stimulation durch das chirurgische Prozedere, insuffiziente Nervenblockade,

insuffiziente zentrale Inhibition und insuffiziente Dauer der Schmerzbehandlung (25, 54, 59). Die aktuellen Analysen der klinischen Studien waren nur auf den Aspekt gerichtet, zu welchem Zeitpunkt man das Analgetikum am besten gibt. Hierbei wurde zumeist nur der unmittelbare perioperative Zeitraum betrachtet. Studien, die einen längeren Zeitraum vor Hautschnitt oder eine in die postoperative Phase verlängerte präemptive Analgesie untersuchen, sind rar. Es wurde nur in wenigen Studien untersucht, inwiefern eine kontinuierlich epidurale Analgesie über den Operationszeitpunkt hinweg einen positiven Einfluß auf die Schmerzwahrnehmung hat. In den vorhandenen Studien wurde gezeigt, daß signifikant weniger Schmerzmedikamente notwendig und die postoperativen Schmerzen auch weniger stark ausgeprägt waren (59).

In den folgenden Absätzen wird unsere Studie in die vorher geschilderten Zusammenhänge eingeordnet. Bei den Studien in Bezug auf die präoperative Wundinfiltration oder Regionalanästhesie verglichen mit keiner Behandlung, konnten folgende Ergebnisse gefunden werden:

- niedrigere Schmerzintensität und niedrigerer Schmerzmittelverbrauch in der Verumgruppe
- Reduktion der zentralen Übererregbarkeit
- Korrelation zwischen der Dauer der präemptiven Analgesie und der Art und Dauer des operativen Stimulus

Genau hier unterscheidet sich unsere Studie von den aufgeführten. Alle gefundenen Untersuchungen setzten die präemptive Analgesie erst unmittelbar vor dem Eingriff ein. Bei unserer Arbeit wurde die peridurale Lokalanästhesie aber bereits mehrere Stunden vor der Operation appliziert. Es kann vermutet werden, daß dadurch die positiven Effekte der präemptiven Analgesie noch ausgeprägter vorhanden waren. Die beschriebene pathophysiologische Theorie, daß die Prävention der Hyperalgesie und/oder der zentralen Hypererregbarkeit ein entscheidender Faktor zur Reduktion der postoperativen Schmerzen ist, wurde in unserer Studie durch den frühzeitigen Beginn der Schmerztherapie gewährleistet. Bei den Untersuchungen, welche Medikamentengruppe die besten Wirkungen zeigt, konnten die meisten Studien die Lokalanästhetika favorisieren. Deswegen setzten wir in unserer Studie das Medikament Ropivacain ein, welches sich auch sehr gut zur postoperativen Schmerztherapie eignet. In den meisten Studien wurde nur der unmittelbare Zeitraum vor und nach der Operation beobachtet. Bei unserer Studie untersuchten wir die Patienten auf vorher

festgelegte Parameter vom Vortag der Operation bis zu dem Zeitpunkt, bei dem die Patienten keine Schmerzmedikamente mehr benötigten. Außerdem wurden die Patienten auch noch 6 Monate nach der Operation anhand eines Fragebogens befragt. Wir wollten damit gewährleisten, daß wir die potentiellen Wirkungen des präemptiven Effektes nicht nur kurzfristig, sondern auch langfristig nachvollziehen können.

Es wäre sinnvoll, in Zukunft Untersuchungen zu entwerfen, die ihren Schwerpunkt nicht auf den Zeitpunkt der ersten Analgetikumgabe legen, sondern zu untersuchen, ob es geeignete Methoden gibt, die der Chronifizierung von Schmerzen vorbeugen. Diese Studien sollten den Effekt einer intensiven, prolongierten und multimodalen Schmerztherapie versus einer weniger aggressiven, konventionellen perioperativen Analgesie, in Bezug auf die postoperativen Schmerzen untersuchen.

## **5.4. Ergebnisse**

### **5.4.1. Analgesiequalität**

Wenn man die Werte der VAS - Skalen der Verumgruppe mit denen der Placebogruppe vergleicht, kann man einen unterschiedlichen Verlauf mit teilweise signifikanten Unterschieden erkennen. Beide Gruppen starteten mit einem vergleichbaren Schmerzniveau von ca. 30. Nach der Anlage des Periduralkatheters und der Gabe des entsprechenden Medikamentes wurde am nächsten Morgen vor der Operation nochmals der VAS-Wert ermittelt. Hier zeigte sich, wie erwartet, zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied. Während sich bei der Placebogruppe der subjektive Schmerzzustand nicht verändert hatte, nahm dieser bei der Ropivacaingruppe auf ein Schmerzniveau von 6 ab. Unser erwartetes Ziel, die Patienten der Verumgruppe vor der Operation relativ schmerzfrei zu bekommen, hat sich also mit dem subjektiven Empfinden der jeweiligen Testgruppen gedeckt. Bis vier Stunden nach der Operation blieben die VAS-Skalen der beiden Gruppen wieder nahezu deckungsgleich, was mit der identischen Narkoseführung erklärt werden kann. Die durchschnittlichen VAS-Werte aller Gruppen lagen postoperativ über 30. Dies entspricht, verglichen mit anderen Untersuchungen, einem hohen Schmerzniveau, das sich einerseits durch die mit diesem Eingriff verbundenen extremen Knochenschmerzen erklären läßt, aber andererseits auch ein Hinweis auf eine nicht ausreichende Analgesie sein kann (8, 108). Allgemein gelten VAS-Werte zwischen 0 und 20 als gute analgetische Einstellung und

idealerweise sollten Schmerzspitzenwerte von 30-50 nicht überschritten werden (8). In dieser Untersuchung gaben die Patienten bei MZP 5 (4 Stunden nach der Operation) durchschnittliche Werte von ca. 40 an. Dieses Schmerzmaximum fiel zeitlich zusammen mit dem Abklingen der Periduralanästhesiewirkung. Dieselben Beobachtungen machten auch Giuffre et al. sowie Serpell et al. in ihren Untersuchungen. Bei Giuffre et al. gaben die Patienten mit Kniegelenkersatz in Spinalanästhesie postoperativ sogar VAS-Werte von durchschnittlich 80 an (42). Bei Serpell et al. (110) waren die Patienten nach Abklingen der Spinalanästhesie offensichtlich nicht in der Lage, die auftretenden Schmerzen mittels der ihnen zur Verfügung stehenden patientenkontrollierten Analgesie ausreichend zu lindern. Diese Ergebnisse machen deutlich, daß die normale „On-demand“-PCA mit ihren Ropivacain-Boli den Patienten bei dem offensichtlich schlagartigen Einsetzen extremer Schmerzen nach Abklingen der Periduralanästhesie keine ausreichende Analgesie ermöglicht. Allerdings wurden in unserer Studie nur drei Personen wegen starker Schmerzen mit Piritramid (Dipidolor®) und sieben Personen mit Metamizol (Novalgin®) behandelt. Die postoperativen Schmerzen waren auch oftmals nicht auf die operierte Hüfte konzentriert, die Patienten klagten öfter über Rückenschmerzen oberhalb der Einstichstelle des Periduralkatheters. Diese Rückenschmerzen sind auf die Lagerung im OP-Saal bzw. länger bestehende Rückenbeschwerden zurückzuführen. Diese Beschwerden könnten auch eine Auswirkung auf die VAS-Werte haben. Im weiteren Verlauf der VAS-Werte sieht man einen deutlichen Unterschied im subjektiven Schmerzempfinden zwischen der Placebo- und der Verumgruppe. Der Unterschied beträgt auf der VAS-Skala bis zu 10 Punkte, und rückt erst gegen Ende der Messungen wieder nahe zusammen. Man kann also sagen, daß die Patienten, die eine präemptive Analgesie erhalten haben, trotz identischer postoperativer Schmerztherapie, im Gesamten ein niedrigeres subjektives Schmerzniveau fühlten als die Placebogruppe.

Betrachtet man den Verlauf der VAS-Werte insgesamt, so fällt bei der Placebo-Gruppe eine nochmalige Erhöhung der Werte zwischen fünftem und siebtem Meßzeitpunkt auf. In dieses Zeitintervall fiel die erste Nacht und der Morgen des ersten postoperativen Tages. In diesem Zeitraum wurden die Patienten erstmals mobilisiert durch Waschen, Betten und erste Physiotherapie, was die höheren VAS-Werte erklärt, gleichzeitig aber auch verdeutlicht, daß eine Differenzierung zwischen Ruheschmerzen und Schmerzen bei Belastung (z.B. Bewegung, Husten; in Abhängigkeit vom operativen Eingriff) sinnvoll ist. Außerdem bestätigt der Verlauf der VAS-Werte ein Ergebnis von Seeling, der in seiner Untersuchung einen Nachteil der PCA nachweisen konnte: durch die Selbstapplikation der Analgetika

kamen die Patienten während nächtlicher Ruhephasen in ein Defizit, welches sich erst wieder im Verlauf des nächsten Tages ausglich (108). Bei unserer Verum-Gruppe trat dieser oftmals beschriebene Effekt nicht auf, nach einem aufgetretenen Maximum von 38 bei MZP 5 sanken die Werte kontinuierlich. Dies könnte ein Effekt der präemptiven Analgesie sein.

Wie eine Untersuchung von H. Owen über postoperative Schmerztherapie hinsichtlich der Patientenerwartungen sowie der gemachten Erfahrungen zeigen konnte, ist die Effektivität der verschiedenen, zur Anwendung kommenden schmerztherapeutischen Verfahren ganz entscheidend von der Kommunikation mit den Patienten abhängig (83). Wie sich aber in der Untersuchung herausstellte, warten zwei Drittel der Patienten solange mit Schmerzäußerungen oder der Frage nach einer Schmerzmedikation, bis sie stärkste Schmerzen erleiden. Manche würden sogar gar nicht fragen. Hierzu sei erwähnt, daß die Patienten mehrfach ausdrücklich darauf hingewiesen worden waren, bei ersten Anzeichen einsetzender Schmerzen die PCA-Pumpe zu aktivieren bzw. das Pflegepersonal zu informieren. In Anbetracht solchen Patientenverhaltens wird die Diskrepanz zwischen Fremdeinschätzung und subjektiver Schmerzempfindung erklärlich. Die Vorteile des PCA-Verfahrens können sich unter diesen Umständen sogar ins Gegenteil verkehren: die Analgetikagabe fällt nicht mehr in den Aufgabenbereich des Pflegepersonals und entfällt folglich als Diskussionspunkt. Um eine bessere Einschätzung der Schmerzen der Patienten zu erhalten, muß deshalb ausdrücklich nach dem Schmerzniveau mittels VAS gefragt werden und diese Werte müssen ebenso routinemäßig erhoben und dokumentiert werden wie die Vitalparameter.

#### **5.4.2. Klinische Parameter**

Das Verhalten der Herzfrequenz während des Beobachtungszeitraumes zeigte keinerlei Gruppenunterschiede. Der leichte Anstieg der Herzfrequenz um maximal 10/min bis zu MZP 6 (1. postoperativer Abend) steht nicht im Einklang mit dem Schmerzempfinden. Andere denkbare Ursachen wären eine relative Hypovolämie bzw. ein Defizit an Sauerstoffträgern oder Streß durch unzureichende postoperative Abschirmung vor der Unruhe und Betriebsamkeit des Aufwachraums. Nach der Verlegung der Patienten auf Normalstation sank die durchschnittliche Herzfrequenz in beiden Gruppen auf Werte von ca. 77/min.

Auch der Verlauf des arteriellen Mitteldrucks zeigt keinerlei Gruppenunterschiede. Die Werte des arteriellen Mitteldrucks scheinen ebenfalls wenig aussagekräftig in Bezug auf das subjektive Schmerzniveau der Patienten. Man kann bei der Verum- und bei der Placebogruppe einen Abfall des MAP um ca. 10 mmHg zu MZP 4 (unmittelbar nach Ende der OP) erkennen. Diesen Abfall kann man sehr gut mit dem Blutverlust während des Eingriffes erklären, sowie mit der auftretenden Vasodilatation bei der angewandten Anästhesie. Nach der Operation stabilisierte sich bei beiden Gruppen der arterielle Mitteldruck auf Werte um 95 mmHg. Insgesamt wurden keine exzessiv hyper- oder hypotonen Blutdruckwerte ermittelt.

Bezüglich der kapillären Sauerstoffsättigung ist der nahezu parallele Kurvenverlauf aller beider Gruppen auffällig. Offenbar haben beide Verfahren keine meßbaren Auswirkungen. Die Werte in beiden Gruppen sind zu keinem Zeitpunkt unter 97,5 % gefallen.

### **5.4.3. Ropivacainbedarf**

Zwischen beiden Gruppen gab es einen signifikanten Unterschied im postoperativen Schmerzmittelbedarf. Am Ende der Untersuchungsreihe hatte die Placebogruppe einen Gesamtropivacainbedarf von 476 mg und die Verumgruppe einen Gesamtbedarf von 385 mg. Direkt nach der Operation hatten beide Gruppen einen nahezu identischen Lokalanästhetikaverbrauch von 191 mg. Der erste große Unterschied entstand zwischen MZP 6 und MZP 7 (also vom Abend auf den 1. postoperativen Tag). Dort entstand eine Differenz von Placebogruppe zu Verumgruppe von 35 mg. Diese steigerte sich bis zum 2. postoperativen Tag (MZP 9) auf einen Unterschied von 89 mg. Trotz des gesteigerten Ropivacainbedarfes der Placebogruppe hatten diese Patienten ein subjektiv stärkeres Schmerzempfinden (VAS-Skala) als die Verumgruppe.

Im Zusammenhang mit dem Analgetikaverbrauch ist die Frage wichtig, inwieweit die gegebene Lokalanästhetikamenge dem tatsächlichen Analgetikabedarf entspricht. Antwort darauf können erhobene VAS-Werte und beim Einsatz einer PCA-Pumpe die Anzahl der „erfolglosen“ Bolusanforderungen geben. In der vorliegenden Untersuchung lassen die relativ hohen VAS-Werte zu den Meßzeitpunkten MZP5–MZP7 eine Diskrepanz zwischen dem Schmerzmittelbedarf und der gegebenen Menge vermuten. Aufgrund der programmierten Parameter konnten sich die Patienten alle 12 Minuten einen Bolus applizieren. Die maximale Analgetikamenge wurde fast niemals ausgenutzt. Vier Stunden nach der Operation (MZP 5)

forderten beide Gruppen durchschnittlich 3 Boli an. Zu diesem Zeitpunkt ist die Schmerzempfindung anhand der VAS-Skala auch gleich hoch. Unterschiede entstehen in der Nacht zum 1. postoperativen Tag (MZP 7). Bei diesem genannten Meßzeitpunkt forderten die Patienten der Placebogruppe durchschnittlich 25 Boli an und bekamen 17 Boli, während die Patienten der Verumgruppe durchschnittlich 17 Boli anforderten und 13 appliziert bekamen. Obwohl die Patienten der Placebogruppe mehr Schmerzmittel anforderten und auch mehr Schmerzmittel bekamen, hatten sie auch zu diesem Zeitpunkt ein signifikant höher empfundenes Schmerzniveau. Am Ende der Untersuchung forderten die Patienten der Placebogruppe durchschnittlich 39 Boli an und bekamen 29 Boli, während die Patienten der Verumgruppe 25 Boli anforderten und 20 appliziert bekamen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die meisten „Frustboli“ (Anforderung des Schmerzmittels im Sperrintervall und damit ohne Verabfolgung des Schmerzmittels) im Zeitraum der ersten postoperativen Nacht entstanden. Diese hohe Anzahl an „Frustboli“ unterstreicht das bereits durch die hohen VAS-Werte zu erwartende unzureichende Analgetikaangebot bzw. den enormen Bedarf nach Abklingen der Periduralanästhesie, was auch in Untersuchungen von Serpell, Giuffre und Owen nachgewiesen werden konnten (42, 83, 110). Ansonsten kann man sagen, daß die Placebogruppe mehr Lokalanästhetika angefordert und auch bekommen hatte, aber trotzdem signifikant höhere VAS-Werte im Gegensatz zur Verumgruppe aufwies. Diese forderte weniger Ropivacain an, und hatte auch weniger „Frustbolianforderungen“, bei niedrigeren VAS-Werten.

#### **5.4.4. Nebenwirkungen**

Nicht unerheblich bei der Beurteilung eines Analgesieverfahrens ist das Ausmaß an unerwünschten Begleiteffekten. Durch eine Epiduralanästhesie hervorgerufene neurologische Defizite können sowohl in der klinischen Präsentation als auch in den Folgen für den Patienten dramatisch sein. Aufgrund der sehr geringen Inzidenz solcher Komplikationen und entsprechend hoher erforderlicher Patientenzahlen können epidemiologische Untersuchungen kaum durchgeführt werden. Die meisten Informationen beziehen sich deshalb auf individuelle Fallberichte und große Serien von Fallberichten über neurologische Ausfälle. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse gab das Komplikationsrisiko nach neuroaxialen Blockaden mit 1:5000 bis 1:10000 (91) an. Insgesamt kann man neurologische Defizite nach Regionalanästhesieverfahren in 3 Kategorien einteilen (14):

- nicht durch die Epiduralanästhesie hervorgerufene neurologische Defizite;
- allein durch die Epiduralanästhesie hervorgerufene neurologische Defizite;
- postanästhesiologische Komplikationen, die auf vorbestehende und wahrscheinlich auch prädisponierende Erkrankungen zurückzuführen sind, und bei denen das anästhesiologische Verfahren oder die Operation lediglich einen auslösenden Faktor darstellen.

Aufgrund ständiger Fortschritte im Bereich von Anästhesie, operativer Technik und Intensivmedizin ist der Kliniker nicht nur mit immer älteren, sondern auch kränkeren Patienten konfrontiert. Deshalb kann es nicht überraschen, daß Anästhesie und Operation gelegentlich mit diesen Vorerkrankungen interferieren. Vorbestehende Erkrankungen, die mit einem neurologischen Defizit nach Anästhesieverfahren assoziiert sein können, beinhalten z.B. Gravidität und Entbindung, neurologische und kardiovaskuläre Risikofaktoren, degenerative Muskel- und Skeletterkrankungen allein oder in einer Vielzahl von Kombinationen.

Postoperative Rückenschmerzen treten bei vielen Patienten auf und haben ihre Ursache meist in orthopädischen Vorerkrankungen. Nach einer Epiduralanästhesie sind sie häufig vorübergehender Art (24-36 h), oft hervorgerufen durch eine direkte periostale Reizung bei mehrfachen traumatischen Punktionsversuchen. Da jedoch plötzlich auftretende, starke Rückenschmerzen auch erster Hinweis für ein epidurales Hämatom oder einen Abzeß sein können, ist höchste Aufmerksamkeit geboten, um ggf. eine rechtzeitige Therapie einleiten zu können. Bei unserer Studie klagten insgesamt 15 Patienten über Rückenschmerzen nach der Operation. Diese Patienten wurden mit Diclofenac behandelt, und waren nach Beginn der Mobilisation wieder beschwerdefrei.

Postspinale Kopfschmerzen wurden erstmals 1898 durch Dr. August Bier beschrieben. Der typische „spinale Kopfschmerz“ ist ein intensiver, dumpfer, frontookzipitaler Schmerz, der durch eine sitzende Position verstärkt und im Liegen gebessert wird. Die Ursache wird in einem kontinuierlichen Verlust von Liquor cerebrospinalis durch das Punktionsloch in der Dura gesehen (64). Dieser Liquorverlust führt zu einer Dilatation intrakranieller Venen, um ein konstantes intrakranielles Volumen aufrechtzuerhalten. Die Dehnung dieser schmerzempfindlichen Venen kann durch direkten Druck auf die äußerst sensiblen Meningen zu Mißempfindungen führen. Bei unserer Studie klagten lediglich 4 Personen über Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen.

Bei den zuvor beschriebenen Hauptkomplikationen, also dem postspinalen Kopfschmerz und dem postoperativen Rückenschmerz, gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bei der Verumgruppe lag die Nebenwirkungsrate bei 18,8%, bei der Placebogruppe bei 7,7%.

Beschriebene Nebenwirkungen wie Arachnoiditis, Infektionen, Abszesse, spinale Infarkte und spinale Hämatoome traten bei unseren Studienpatienten nicht auf.

#### **5.4.5. Patientenumfrage**

Bei unseren nach 6 Monaten versendeten Umfragebögen ging es uns um folgende Punkte:

1.) Gibt es einen Schmerzunterschied an der operierten Hüfte zwischen beiden Gruppen ?

Der von uns erwartete Unterschied in Bezug auf den wahrgenommenen Schmerz in der Hüfte nach 6 Monaten konnte nicht festgestellt werden. Sowohl im Schmerzniveau als auch in der Funktionalität wurden keine Unterschiede zwischen der Placebogruppe und Verumgruppe festgestellt.

2.) Haben sich die Schmerzen in der operierten Hüfte verbessert ?

Beide Gruppen zeigten sich zufrieden mit dem zum Zeitpunkt der Umfrage vorliegenden Zustand. Die Mobilität war bei der Verum- und bei der Placebogruppe äußerst zufriedenstellend. Die teilweise in der Literatur beschriebenen Langzeiteffekte der präemptiven Analgesie in Bezug auf größere Schmerzlinderung und bessere Mobilität konnte hier nicht nachgewiesen werden. Ein Grund dafür könnte sein, daß nur subjektive Parameter verwendet worden sind. Objektive Parameter, wie z.B. Winkelmessungen, wurden aus logistischen Gründen nicht angewendet. Im Nachhinein kann man auch vermuten, daß die Fragen zu ungenau formuliert waren. Was bedeutet zum Beispiel „Schmerzen in Bewegung“? Bedeutet dies Schmerzen beim Gehen oder beim Treppensteigen ? Man hätte vielleicht auch die Antwortmöglichkeiten optimieren sollen, z.B. Schmerzen bei Anstrengung im Rücken, im Unterschenkel, im Oberschenkel; Sensibilitätsstörungen etc..

3.) Waren die Patienten mit der postoperativen Schmerztherapie zufrieden und würden Sie eine solche wiederholen ?

Bei der Frage, ob die Patienten mit der Schmerztherapie zufrieden waren, gab es bei beiden Gruppen keinerlei Unterschiede. Beide zeigten vollste Zufriedenheit mit der angewandten Schmerztherapie. Über 90 % in beiden Gruppen würde diese Art der Schmerztherapie bei einer ähnlichen Operation wiederholen. Diese Äußerung relativiert die sehr hohen VAS-Werte von teilweise  $> 50$  während der Studie, die offensichtlich der guten Akzeptanz des Verfahrens nicht im Wege stehen. Da beide Gruppen postoperativ die gleiche Schmerztherapie erfahren durften, ist es nicht verwunderlich, daß sowohl die Verum- als auch die Placebogruppe sehr zufrieden mit dem Verfahren waren. Es war von Beginn an geplant, daß die Patienten sich mittels PCA-Pumpe individuell und ausreichend Analgetika applizieren konnten. Dieses Verfahren, sich unabhängig von der Logistik der Station selbst die Schmerzen nehmen zu können, ist noch lange keine Standardbehandlung bei solchen Operationen. Also ist es auch nicht weiter verwunderlich, daß fast alle Patienten eine solche Schmerztherapie wieder verwenden würden.

4.) Traten Nebenwirkungen jeglicher Art auf ?

Auch bezüglich den Nebenwirkungen gab es in beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. Die meisten Nebenwirkungen, die von den Patienten angegeben wurden, hatten nichts mit der Studie zu tun. Einige beklagten Rückenschmerzen oberhalb der Einstichstelle. Diese wurden von uns mit Diclofenac behandelt. Zwei Patienten äußerten sich negativ über das Operationsergebnis der Hüfte, so daß bei einem Patienten eine zweite Operation durchgeführt werden mußte.

## 5.5. Ausblick

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, daß durch die präemptive Analgesie ein positiver Effekt in Bezug auf den postoperativen Schmerzmittelverbrauch und auf die subjektive Schmerzempfindung entsteht. Gleichwohl scheint es notwendig, das Verfahren noch zu optimieren. Ein wichtiger Punkt ist es, den idealen Zeitpunkt der Analgetikagabe zu ermitteln. Es scheint, daß die beste Form der Behandlung jene ist, die präoperativ beginnt, intraoperativ und postoperativ weitergeführt wird und somit die Schmerzhypersensitivität verhindert. Die nächsten Studien sollten noch zeigen, welcher präoperative Zeitpunkt am Besten dazu geeignet ist. Außerdem sollten noch Studien konzipiert werden, die untersuchen, welche Medikamente in welcher Dosierung am Besten geeignet sind. Es sollten verschiedene Kombinationen von Medikamenten, die zentral und peripher wirken, getestet werden, um den besten analgetischen Effekt zu ermitteln.

Die Aufhebung der Schmerzüberempfindlichkeit durch einen Glutamat-Rezeptor-Antagonisten wurde in verschiedenen Tierversuchen bewiesen. Ketamin ist zur Zeit die einzige dem klinischen Anästhesisten zur Verfügung stehende Substanz, welche NMDA-Rezeptoren nicht-kompetitiv blockiert. Klinische Untersuchungen werden hierzu bereits durchgeführt.

Die Zurückbildung der Schmerzübererregbarkeit kann auch mit einer kompletten epiduralen Analgesie erreicht werden. Diese beiden Wege können zu einer Verminderung der zentralen Sensibilisierung beitragen.

Es kann vermutet werden, daß eine Kombination beider Verfahren eine Verbesserung der präemptiven Analgesie gewährleisten kann.

## 6. Zusammenfassung

### 6.1. Zusammenfassung

Das Einsetzen einer totalen Hüftendoprothese gilt allgemein als stark schmerzhafter Eingriff. Außerdem ist die frühe Mobilisierung ein wichtiges therapeutisches Ziel, für das eine adäquate Analgesie essentiell ist. In der vorliegenden Arbeit wurde die Qualität einer „präemptiven Analgesie“ verglichen mit einer routinemäßig verlaufenden Periduralanästhesie.

42 Patienten, die sich einer Hüft-TEP-Operation in Periduralanästhesie unterziehen mußten, wurden randomisiert zwei Gruppen zugeordnet. Die Patienten der Gruppe 1 (n=21) erhielten zwischen 11 und 19 Stunden vor Operationsbeginn über den bereits liegenden Periduralkatheter das Lokalanästhetikum Ropivacain als Dauerinfusion zwischen 3 ml/h bis 5 ml/h mittels Perfusorspritze verabreicht. In der Gruppe 2 (n=21) wurde anstatt des Lokalanästhetikums NaCl 0,9 % in gleicher Dosierung mittels Perfusor verabreicht. Ab dem Zeitpunkt der Operation wurden die Placebo- sowie die Verumgruppe absolut gleich behandelt. Die Anästhesie während der Operation wurde mit Ropivacain weitergeführt. Nach der Operation wurde die postoperative Schmerztherapie in beiden Gruppen identisch als peridurale „on-demand“-Analgesie mittels PCA weitergeführt.

Zu definierten perioperativen Zeitpunkten wurden die subjektive Schmerzintensität (VAS), klinische Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz, kapilläre Sauerstoffsättigung), der Analgetikabedarf und unerwünschte Begleiterscheinungen der angewandten Verfahren bestimmt. Zusätzlich wurden zeitgleich zentralvenöse Blutproben zur Analyse der plasmatischen Konzentrationen der streßassoziierten Hormone (ACTH, Cortisol,  $\beta$ -Endorpin immunoreaktives Material,  $\beta$ H-Endorphin (1-31)) entnommen. Außerdem wurde 6 Monate nach der Operation eine Patientenumfrage durchgeführt, um das Ergebnis und die Zufriedenheit der Patienten in Bezug auf das Operationsergebnis und die Schmerztherapie in Erfahrung zu bringen.

Zwischen den beiden Vergleichsgruppen waren statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der subjektiven Analgesiequalität nachweisbar. Die durchgeführte präemptive Analgesie wirkte sich auch auf die Menge der applizierten Lokalanästhetika aus, die den Patienten als Schmerzmedikation zur Verfügung stand. Auch das Verhältnis der gegebenen zu

den geforderten Boli mittels PCA zeigte signifikante Unterschiede. Der Verlauf der klinischen und laborchemischen Streßparameter bleibt im wesentlichen von den eingesetzten Analgesieverfahren unbeeinflusst, obwohl Tendenzen zu erkennen sind, die die Theorie der präemptiven Analgesie unterstützen würden. Sie bleiben aber unterhalb der Grenze, die einen signifikanten Unterschied darstellen würden.

Der Verlauf der mittels visueller Analogskala erfassten Schmerzempfindung zeigte überwiegend Übereinstimmung mit den Verläufen des Analgetikaverbrauches und den Verläufen der streßassoziierten Hormone. Im zeitlichen Verlauf kam es zu einer Reduktion der Streßparameter gleichsinnig zur Abnahme der empfundenen Schmerzintensität.

Die Patienten der Verumgruppe benötigten im Verlauf weniger Schmerzmedikamente, um ihre subjektiv empfundenen Schmerzen auf ein erträgliches Maß zu bringen. Diese Tendenz kann man auch anhand der ACTH-, Cortisol-,  $\beta$ -Endorphin immunoreaktives Material- und  $\beta$ H-Endorphin (1-31)-Konzentrationen nachvollziehen. Die erhofften Unterschiede bei der Umfrage bezüglich der Mobilität und des Operationsergebnisses konnten nicht nachvollzogen werden.

## 6.2. Summary

Total hip endoprosthetics is generally considered a very painful operation. Also, early mobilisation constitutes an important therapeutical aim, which makes adequate analgesia imperative. In the present thesis, the quality of a "preemptive analgesia" has been compared to a routine peridural anaesthesia.

42 patients who had to undergo a total hip replacement with peridural anaesthesia were randomized into two groups: Patients in group 1 (n=21), with peridural catheters already placed, were given a permanent infusion of 3 ml/h to 5 ml/h of the local anaesthetic Ropivacain via perfusor syringe, for 11 to 19 hours before surgery. Group (n=21) were given NaCl 0,9 % instead of the local anaesthetic, at the same dosage and also by perfusor. During and after the operation, both placebo and verum group were treated absolutely the same.

Under surgery anaesthesia with Ropivacain was continued. Afterwards the post-operative pain therapy for both groups was peridural "on-demand" analgesia by PCA.

At predefined perisurgical times subjective pain intensity (VAS), clinical parameters (blood pressure, heart rate, capillary oxygen saturation), the need for analgetics as well as unwelcome side effects of the applied methods were recorded. In addition, central venous blood samples were taken at the same times, in order to analyse the plasma concentration of stress associated hormones (ACTH, Cortisol,  $\beta$ -Endorphin immunoreactive material,  $\beta$ H-Endorphin (1-31)). Furthermore, 6 months after the operation a survey was carried out among the patients to investigate the results and the contentedness of the patients with regard to the outcome of the operation and the pain therapy.

The two groups showed statistically significant differences with respect to the subjective quality of analgesia. Preemptive analgesia also had an effect on the amount of local anaesthetics applied, which were available to the patients as pain medication. Also the ratio between boli given and boli requested via PCA showed significant differences. While curves of clinical and biochemical stress parameters remain largely unaffected by the method of analgesia employed, there are tendencies that would support the preemptive analgesia concept; however, the tendencies remain below what would constitute a significant difference.

The scores of pain sensation as recorded by visual analogue pain scale (VAS) were largely similar to the curves of analgetics use and of stress associated hormones. In the course of time, stress parameters went down along with the perceived intensity of pain.

The Patients of the verum group all in all required less pain medication to reduce their subjectively perceived pain to a tolerable level. This tendency is corroborated by the concentrations of ACTH, Cortisol,  $\beta$ -Endorphin immunoreactive material and  $\beta$ H-Endorphin (1-31). The anticipated differences in the survey, with respect to mobility and operation result, could not be substantiated.

## 7. Literaturverzeichnis

1. **Aanonsen, L. M., S. Lei, and G. L. Wilcox.** 1990. Excitatory amino acid receptors and nociceptive neurotransmission in rat spinal cord. *Pain* **41**:309-321.
2. **Abboud, T. K., F. Sarkis, T. T. Hung, S. S. Khoo, L. Varakian, E. Henriksen, R. Noueihed, and U. Goebelsmann.** 1983. Effects of epidural anesthesia during labor on maternal plasma beta- endorphin levels. *Anesthesiology* **59**:1-5.
3. **Adams, H. A.** 1988. Die endokrine Streßreaktion in Anästhesie und Chirurgie. Phylogenetische, physiologische und pathophysiologische Aspekte. *Dissertationsarbeit*, Gießen.
4. **Adams, H. A. and G. Hempelmann.** 1990. Rückenmarksnahe Leitungsanästhesie versus Allgemeinanästhesie. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* **25**:391-395.
5. **Adams, H. A. and G. Hempelmann.** 1991. Die endokrine Streßreaktion in Anästhesie und Chirurgie – Ursprung und Bedeutung. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* **26**:294-305.
6. **Allen, G. C., M. A. St Amand, A. C. Lui, D. H. Johnson, and M. P. Lindsay.** 1993. Postarthroscopy analgesia with intraarticular bupivacaine/morphine. A randomized clinical trial. *Anesthesiology* **79**:475-480.
7. **Bach, S., M. F. Noreng, and N. U. Tjellden.** 1988. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* **33**:297-301.
8. **Badner, N. H., E. J. Reimer, W. E. Komar, and C. A. Moote.** 1991. Low-dose bupivacaine does not improve postoperative epidural fentanyl analgesia in orthopedic patients. *Anesth.Analg.* **72**:337-341.

9. **Barreca, T., C. Siani, R. Franceschini, N. Francaviglia, V. Meßina, C. Perria, and E. Rolandi.** 1986. Diurnal beta-endorphin changes in human cerebrospinal fluid. *Life Sci.* **38**:2263-2267.
10. **Basbaum, A. I. and H. L. Fields.** 1984. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu.Rev.Neurosci.* **7**:309-338.
11. **Brandt, M. R., A. Fernades, R. Mordhorst, and H. Kehlet.** 1978. Epidural analgesia improves postoperative nitrogen balance. *Br.Med.J.* **1**:1106-1108.
12. **Brandt, M. R., J. Korshin, A. P. Hansen, L. Hummer, S. N. Madsen, I. Rygg, and H. Kehlet.** 1978. Influence of morphine anaesthesia on the endocrine-metabolic response to open-heart surgery. *Acta Anaesthesiol.Scand.* **22**:400-412.
13. **Briegel, J., H. Forst, H. Hellinger, and M. Haller.** 1991. Contribution of cortisol deficiency to septic shock. *Lancet* **338**:507-508.
14. **Bromage, P. R.** 1993. Neurological complications of epidural and spinal techniques. *Bailliere Clin Anaesth* **7**:793-815.
15. **Bugedo, G. J., C. R. Carcamo, R. A. Mertens, J. A. Dagnino, and H. R. Munoz.** 1990. Preoperative percutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for post-herniorrhaphy pain management in adults. *Reg Anesth.* **15**:130-133.
16. **Carr, D. B., J. C. Ballantyne, P. F. Osgood, J. W. Kemp, and S. K. Szyfelbein.** 1989. Pituitary-adrenal stress response in the absence of brain-pituitary connections. *Anesth.Analg.* **69**:197-201.
17. **Chapman, C. R.** 1984. New directions in the understanding and management of pain. *Soc.Sci.Med.* **19**:1261-1277.
18. **Chapman, C. R., K. L. Casey, R. Dubner, K. M. Foley, R. H. Gracely, and A. E. Reading.** 1985. Pain measurement: an overview. *Pain* **22**:1-31.

19. **Chery-Croze, S.** 1983. Relationship between noxious cold stimuli and the magnitude of pain sensation in man. *Pain* **15**:265-269.
20. **Coderre, T. J., J. Katz, A. L. Vaccarino, and R. Melzack.** 1993. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* **52**:259-285.
21. **Coderre, T. J. and R. Melzack.** 1987. Cutaneous hyperalgesia: contributions of the peripheral and central nervous systems to the increase in pain sensitivity after injury. *Brain Res.* **404**:95-106.
22. **Coderre, T. J., A. L. Vaccarino, and R. Melzack.** 1990. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res.* **535**:155-158.
23. **Cohen, M., D. Pickard, M. Dubois, Y. F. Roth, D. Naber, and W. E. Bunney, Jr.** 1981. Surgical stress and endorphins. *Lancet* **1**:213-214.
24. **Cozier, T.** 1986. Der Einfluß der Analgesie auf die Streßantwort, S. 9-27. In Cozier, T. (Hrsg.), Analgesie in der Anästhesie.
25. **Dahl, J. B.** 1994. Neuronal plasticity and pre-emptive analgesia: implications for the management of postoperative pain. *Dan.Med.Bull.* **41**:434-442.
26. **Dahl, J. B., B. L. Hansen, N. C. Hjortso, C. J. Erichsen, S. Moiniche, and H. Kehlet.** 1992. Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br.J.Anaesth.* **69**:4-8.
27. **Dickenson, A. H. and A. F. Sullivan.** 1987. Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain* **30**:349-360.
28. **Dierking, G. W., J. B. Dahl, J. Kanstrup, A. Dahl, and H. Kehlet.** 1992. Effect of pre- vs postoperative inguinal field block on postoperative pain after herniorrhaphy. *Br.J.Anaesth.* **68**:344-348.

29. **Dowling, J.** 1983. Autonomic measures and behavioral indices of pain sensitivity. *Pain* **16**:193-200.
30. **Dubner, R.** 1991. Pain and hyperalgesia following tissue injury: new mechanisms and new treatments. *Pain* **44**:213-214.
31. **Dupuis, R., H. Lemay, M. C. Bushnell, and G. H. Duncan.** 1988. Preoperative flurbiprofen in oral surgery: a method of choice in controlling postoperative pain. *Pharmacotherapy* **8**:193-200.
32. **Ejlertsen, E., H. B. Andersen, K. Eliassen, and T. Mogensen.** 1992. A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesth.Analg.* **74**:495-498.
33. **Engquist, A., M. R. Brandt, A. Fernandes, and H. Kehlet.** 1977. The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiol.Scand.* **21**:330-335.
34. **Engquist, A., F. Fog-Moller, C. Christiansen, J. Thode, T. Vester-Andersen, and S. N. Madsen.** 1980. Influence of epidural analgesia on the catecholamine and cyclic AMP responses to surgery. *Acta Anaesthesiol.Scand.* **24**:17-21.
35. **Evans, C. J., E. Erdelyi, E. Weber, and J. D. Barchas.** 1983. Identification of pro-opiomelanocortin-derived peptides in the human adrenal medulla. *Science* **221**:957-960.
36. **Eversmann, T., M. Gottsmann, E. Uhlich, G. Ulbrecht, K. von Werder, and P. C. Scriba.** 1978. Increased secretion of growth hormone, prolactin, antidiuretic hormone, and cortisol induced by the stress of motion sickness. *Aviat.Space Environ.Med.* **49**:53-57.
37. **Fields, H. L.** 1988. Sources of variability in the sensation of pain. *Pain* **33**:195-200.
38. **Fisher, A., M. Comly, R. Do, L. Tamarkin, A. F. Ghazanfari, and A. B. Mukherjee.** 1984. Two pools of beta-endorphin-like immunoreactivity in blood: plasma and erythrocytes. *Life Sci.* **34**:1839-1846.

39. **Freye, E.** 1995. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika, S. 118-127. *In* Opioiden in der Medizin. Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
40. **Fuccella, L. M., G. Corvi, F. Gorini, V. Mandelli, G. Mascellani, F. Nobili, S. Pedronetto, N. Ragni, and I. Vandelli.** 1977. Application of nonparametric procedure for bioassay data to the evaluation of analgesics in man. *J.Clin.Pharmacol.* **17** :177-184.
41. **Gamse, R. and A. Saria.** 1986. Nociceptive behavior after intrathecal injections of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in mice. *Neurosci.Lett.* **70**:143-147.
42. **Giuffre, M., J. Ascii, P. Arnstein, and C. Wilkinson.** 1991. Postoperative joint replacement pain: description and opioid requirement. *J.Post Anesth.Nurs.* **6**:239-245.
43. **Gottschalk, A., D. S. Smith, D. R. Jobes, S. K. Kennedy, S. E. Lally, V. E. Noble, K. F. Grugan, H. A. Seifert, A. Cheung, S. B. Malkowicz, B. B. Gutsche, and A. J. Wein.** 1998. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* **279**:1076-1082.
44. **Harbach, H., K. Antrecht, M. Zygmunt, V. Hinz, N. Katz, G. Hempelmann, and H. Teschemacher.** 1997. Bestimmung von  $\beta$ -Endorphin (1-31) mit einer hochspezifischen radioimmunometrischen Nachweismethode im Vergleich zur Bestimmung von  $\beta$ -Endorphin-immunoreaktivem Material im Plasma gynäkologischer Patientinnen unter verschiedenen Streßbedingungen. *Anaesthesist* **46**:1097-1098.
45. **Hargreaves, K. M., E. A. Schmidt, G. P. Mueller, and R. A. Dionne.** 1987. Dexamethasone alters plasma levels of beta-endorphin and postoperative pain. *Clin.Pharmacol.Ther.* **42**:601-607.
46. **Harris, G. and G. B. Rollman.** 1983. The validity of experimental pain measures. *Pain* **17**:369-376.

47. **Herz, A. and M. J. Millan.** 1990. Opioids and opioid receptors mediating antinociception at various levels of the neuraxis. *Physiol Bohemoslov.* **39**:395-401.
48. **Hogan, Q.** 1996. Cardiovascular response to sympathetic block by regional anesthesia. *Reg Anesth.* **21**:26-34.
49. **Hume, D. M. and R. H. Egdahl.** 1955. The importance of the brain in the endocrine response to injury. *Ann.Surg.* 697-705.
50. **Jebeles, J. A., J. S. Reilly, J. F. Gutierrez, E. L. Bradley, Jr., and I. Kissin.** 1991. The effect of pre-incisional infiltration of tonsils with bupivacaine on the pain following tonsillectomy under general anesthesia. *Pain* **47**:305-308.
51. **Jensen, M. P., P. Karoly, and S. Braver.** 1986. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* **27**:117-126.
52. **Jensen, M. P., P. Karoly, E. F. O'Riordan, F. Bland, Jr., and R. S. Burns.** 1989. The subjective experience of acute pain. An assessment of the utility of 10 indices. *Clin.J.Pain* **5**:153-159.
53. **Jurna, I.** 1987. Analgetika, S. 522-546. In W. Forth, D. Hentschler, and W. Rummerl (Hrsg.), *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich.
54. **Katz, J.** 1995. Pre-emptive analgesia: evidence, current status and future directions. *Eur.J.Anaesthesiol.Suppl* **10**:8-13.
55. **Katz, J., B. P. Kavanagh, A. N. Sandler, H. Nierenberg, J. F. Boylan, M. Friedlander, and B. F. Shaw.** 1992. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* **77**:439-446.
56. **Kehlet, H.** 1989. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br.J.Anaesth.* **63**:189-195.

57. **Kennedy, W. F., T. K. Sawyer, H. Y. Gerbershagen, R. E. Cutler, G. D. Allen, and J. J. Bonica.** 1969. Systemic cardiovascular and renal hemodynamic alterations during peridural anesthesia in normal man. *Anesthesiology* **31**:414-421.
58. **Kirsch, J. R., M. N. Diringer, C. O. Borel, D. F. Hanley, W. T. Merritt, and G. B. Bulkley.** 1991. Preoperative lumbar epidural morphine improves postoperative analgesia and ventilatory function after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Crit Care Med.* **19**:1474-1479.
59. **Kissin, I.** 1996. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* **84**:1015-1019.
60. **Klasen, J. A., S. A. Opitz, C. Melzer, A. Thiel, and G. Hempelmann.** 1999. Intraarticular, epidural, and intravenous analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol.Scand.* **43**:1021-1026.
61. **Koskinen, R., I. Tigersted, and T. Tammisto.** 1991. The effect of perioperative alfentanil on the need for immediate postoperative pain relief. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 21-22.
62. **Kremer, E., J. H. Atkinson, and R. J. Ignelzi.** 1981. Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. *Pain* **10**:241-248.
63. **Krug, G., P. Oehme, and M. Schädlich.** 1991.  $\beta$ -Endorphin und Substanz P in der perioperativen Periode. *Anaesthesiol.Reanim.* **16**:159-168.
64. **Kunkle, E. C., B. S. Ray, and H. G. Wolff.** 1943. Experimental studies on headache. Analysis of the headache associated with changes of intracranial pressure. *Arch.Neurol.* 323-358.
65. **Lamour, Y., G. Guilbaud, and J. C. Willer.** 1983. Altered properties and laminar distribution of neuronal responses to peripheral stimulation in the SmI cortex of the arthritic rat. *Brain Res.* **273**:183-187.

66. **Laorden, M. L., F. Miralles, T. Fuentes, F. Lopez, and M. Canteras.** 1984. Effects of stress and stress-therapy on plasma beta-endorphin-like immunoreactivity. *Methods Find.Exp.Clin.Pharmacol.* **6**:671-674.
67. **Lascelles, B. D., A. E. Waterman, P. J. Cripps, A. Livingston, and G. Henderson.** 1995. Central sensitization as a result of surgical pain: investigation of the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy in the rat. *Pain* **62**:201-212.
68. **Lehmann, K.** 1994. Schmerzmessung und -dokumentation, S. 49-74. In K. Lehmann (Hrsg.), *Der postoperative Schmerz, Bedeutung, Diagnose und Behandlung.* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
69. **Liu, S., R. L. Carpenter, and J. M. Neal.** 1995. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* **82**:1474-1506.
70. **Maier, C., J. Wawersik, and H. Wulf.** 1986. Das Risiko einer postoperativen Schmerztherapie mittels Periduralkatheter unter den organisatorischen Bedingungen normaler Krankenpflegestationen. *Anasth.Intensivther.Notfallmed.* **21**:72-77.
71. **Mansfield, M., R. Meikle, and C. Miller.** 1994. A trial of pre-emptive analgesia. Influence of timing of peroperative alfentanil on postoperative pain and analgesic requirements. *Anaesthesia* **49**:1091-1093.
72. **Marschall, K., M. D. Schlesinger, H. Turndorf, and M. M. Puig.** 1989. Beta-endorphin and ACTH levels in the perioperative period. *Gen.Pharmacol.* **20**:399-402.
73. **McQuay, H. J., D. Carroll, and R. A. Moore.** 1988. Postoperative orthopaedic pain-the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* **33**:291-295.
74. **Meller, S. T. and G. F. Gebhart.** 1993. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* **52**:127-136.
75. **Melzack, R.** 1975. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* **1**:277-299.
76. **Melzack, R.** 1987. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* **30**:191-197.

77. **Melzack, R., J. Katz, and M. E. Jeans.** 1985. The role of compensation in chronic pain: analysis using a new method of scoring the McGill Pain Questionnaire. *Pain* **23**:101-112.
78. **Moiniche, S., N. C. Hjortso, B. L. Hansen, J. B. Dahl, J. Rosenberg, P. Gebuhr, and H. Kehlet.** 1994. The effect of balanced analgesia on early convalescence after major orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol.Scand.* **38**:328-335.
79. **Moiniche, S., H. Kehlet, and J. B. Dahl.** 2002. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* **96**:725-741.
80. **Murrin, KR. and M. Rosen.** 1985. Pain Measurement, S. 104-132. *In* G. Smith and BG. Covino (Hrsg.), *Acute Pain.* London.
81. **Narchi, P., D. Benhamou, and H. Fernandez.** 1991. Intraperitoneal local anaesthetic for shoulder pain after day-case laparoscopy. *Lancet* **338**:1569-1570.
82. **Noguchi, K., R. Dubner, and M. A. Ruda.** 1992. Preproenkephalin mRNA in spinal dorsal horn neurons is induced by peripheral inflammation and is co-localized with Fos and Fos-related proteins. *Neuroscience* **46**:561-570.
83. **Owen, H., V. McMillan, and D. Rogowski.** 1990. Postoperative pain therapy: a survey of patients expectations and their experiences. *Pain* **41**:303-307.
84. **Page, G. G., S. Ben Eliyahu, R. Yirmiya, and J. C. Liebeskind.** 1993. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain* **54**:21-28.
85. **Perkins, F. M. and H. Kehlet.** 2000. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* **93**:1123-1133.
86. **Pfeiffer, A. and A. Herz.** 1984. Endocrine actions of opioids. *Horm.Metab Res.* **16**:386-397.

87. **Pflug, A. E., T. M. Murphy, S. H. Butler, and G. T. Tucker.** 1974. The effects of postoperative peridural analgesia on pulmonary therapy and pulmonary complications. *Anesthesiology* **41**:8-17.
88. **Pickar, D., M. R. Cohen, and M. Dubois.** 1983. The relationship of plasma cortisol and beta-endorphin immunoreactivity to surgical stress and postoperative analgesic requirement. *Gen.Hosp.Psychiatry* **5**:93-98.
89. **Pickar, D., M. R. Cohen, D. Naber, and R. M. Cohen.** 1982. Clinical studies of the endogenous opioid system. *Biol.Psychiatry* **17**:1243-1276.
90. **Pryle, B. J., R. G. Vanner, N. Enriquez, and F. Reynolds.** 1993. Can pre-emptive lumbar epidural blockade reduce postoperative pain following lower abdominal surgery? *Anaesthesia* **48**:120-123.
91. **Puke, M. and O. Norlander.** 1988. Severe neurological complications in extradural and intrathecal blockades. *Schmerz Pain Doeleur* **10**:76-78.
92. **Rademaker, B. M., I. L. Sih, C. J. Kalkman, C. P. Henny, J. C. Filedt Kok, E. Endert, and W. W. Zuurmond.** 1991. Effects of interpleurally administered bupivacaine 0.5% on opioid analgesic requirements and endocrine response during and after cholecystectomy: a randomized double-blind controlled study. *Acta Anaesthesiol.Scand.* **35**:108-112.
93. **Raisanen, I., H. Paatero, K. Salminen, and T. Laatikainen.** 1984. Pain and plasma beta-endorphin level during labor. *Obstet.Gynecol.* **64**:783-786.
94. **Raja, S. N., R. A. Meyer, and J. N. Campbell.** 1988. Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* **68**:571-590.
95. **Reading, A. E.** 1982. A comparison of the McGill Pain Questionnaire in chronic and acute pain. *Pain* **13**:185-192.
96. **Reading, A. E.** 1989. Testing pain mechanisms in persons in pain, S. 269-283. In P. D. Wall and R. Melzack (Hrsg.), Textbook of pain. Churchill Livingstone, New York.

97. **Revill, S. I., J. O. Robinson, M. Rosen, and M. I. Hogg.** 1976. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia* **31**:1191-1198.
98. **Rice, L. J., M. A. Pudimat, and R. S. Hannallah.** 1990. Timing of caudal block placement in relation to surgery does not affect duration of postoperative analgesia in paediatric ambulatory patients. *Can.J.Anaesth.* **37**:429-431.
99. **Ringrose, N. H. and M. J. Cross.** 1984. Femoral nerve block in knee joint surgery. *Am.J.Sports Med.* **12**:398-402.
100. **Rosenblum, M., R. S. Weller, P. L. Conard, E. A. Falvey, and J. B. Gross.** 1991. Ibuprofen provides longer lasting analgesia than fentanyl after laparoscopic surgery. *Anesth.Analg.* **73**:255-259.
101. **Rossier, J., E. D. French, C. Rivier, N. Ling, R. Guillemin, and F. E. Bloom.** 1977. Foot-shock induced stress increases beta-endorphin levels in blood but not brain. *Nature* **270**:618-620.
102. **Roytblat, L., A. Korotkoruchko, J. Katz, M. Glazer, L. Greemberg, and A. Fisher.** 1993. Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth.Analg.* **77**:1161-1165.
103. **Samama, C. M., F. Clergue, J. Barre, A. Montefiore, P. Ill, and K. Samii.** 1997. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery. Arar Study Group. *Br.J.Anaesth.* **78**:660-665.
104. **Schenk, H. D., J. Radke, F. B. Ensink, L. Drobnik, D. Kettler, H. Sonntag, G. Hellige, and H. J. Bretschneider.** 1995. Interactions between renal and general hemodynamics in fentanyl, droperidol, ketamine, thiopental and in peridural anesthesia-animal studies. *Anaesthesiol.Reanim.* **20**:60-70.
105. **Schmidt, I.** 1994. Beta-Endorphin-immunoreaktives Material, Adrenocorticotropes Hormon und Cortisol im peri- und postoperativen Schmerzverlauf und Streßgeschehen. Dissertationsarbeit, Gießen.

106. **Schnitzler, M., M. J. Kilbride, and A. Senagore.** 1992. Effect of epidural analgesia on colorectal anastomotic healing and colonic motility. *Reg Anesth.* **17**:143-147.
107. **Schulze, S., O. Roikjaer, L. Hasselstrom, N. H. Jensen, and H. Kehlet.** 1988. Epidural bupivacaine and morphine plus systemic indomethacin eliminates pain but not systemic response and convalescence after cholecystectomy. *Surgery* **103**:321-327.
108. **Seeling, W., U. Bothner, B. Eifert, M. Rockemann, M. Schreiber, W. Schurmann, P. Steffen, and A. Zeininger.** 1991. Patientenkontrollierte Analgesie versus Epiduralanalgesie mit Bupivacain oder Morphin nach großen abdominellen Eingriffen. *Anaesthesist* **40**:614-623.
109. **Selye, H.** 1981. Geschichte und Grundzüge des Streßkonzepts, S. 163-187. In J. Nitsch (Hrsg.), *Streß, Theorien, Untersuchungen, Maßnahmen.* Huber, Bern, Stuttgart, Wien.
110. **Serpell, M. G., F. A. Millar, and M. F. Thomson.** 1991. Comparison of lumbar plexus block versus conventional opioid analgesia after total knee replacement. *Anaesthesia* **46**:275-277.
111. **Shir, Y., S. N. Raja, and S. M. Frank.** 1994. The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing radical prostatectomy. *Anesthesiology* **80**:49-56.
112. **Smith, R., G. M. Besser, and L. H. Rees.** 1985. The effect of surgery on plasma beta-endorphin and methionine- enkephalin. *Neurosci.Lett.* **55**:17-21.
113. **Stanton-Hicks, M. A.** 1975. Cardiovascular effects of extradural anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* **47 suppl**:253-261.
114. **Stein, C. and G. Mendl.** 1988. The German counterpart to McGill Pain Questionnaire. *Pain* **32**:251-255.

115. **Stein, C., M. J. Millan, T. S. Shippenberg, K. Peter, and A. Herz.** 1989. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation. Evidence for involvement of mu, delta and kappa receptors. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* **248**:1269-1275.
116. **Stubbs, D. F.** 1979. Visual analogue scales. *Br.J.Clin.Pharmacol.* **7**:124.
117. **Sugimoto, T., M. Takemura, A. Sakai, and M. Ishimaru.** 1987. Rapid transneuronal destruction following peripheral nerve transection in the medullary dorsal horn is enhanced by strychnine, picrotoxin and bicuculline. *Pain* **30**:385-393.
118. **Teschemacher, H. J., G. Koch, D. Kramer, and K. Wiedemann.** 1991. Beta-Endorphin-immunoreactive material in the plasma: What does it mean ? G.A. Distler and H. Beck (Hrsg.). Springer Verlag, Heidelberg.
119. **Thomas, T. A., J. E. Fletcher, and R. G. Hill.** 1982. Influence of medication, pain and progress in labour on plasma beta- endorphin-like immunoreactivity. *Br.J.Anaesth.* **54**:401-408.
120. **Thomas, T. A. and M. J. Griffiths.** 1982. A pain slide rule. *Anaesthesia* **37**:960-961.
121. **Tölle, T. R., J. M. Castro-Lopes, A. Coimbra, and W. Zieglgänsberger.** 1990. Opiates modify induction of c-fos proto-oncogene in the spinal cord of the rat following noxious stimulation. *Neurosci.Lett.* **111**:46-51.
122. **Traynor, C. and G. M. Hall.** 1981. Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. *Br.J.Anaesth.* **53**:153-160.
123. **Tverskoy, M., C. Cozakov, M. Ayache, E. L. Bradley, Jr., and I. Kissin.** 1990. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth.Analg.* **70**:29-35.
124. **Tverskoy, M., Y. Oz, A. Isakson, J. Finger, E. L. Bradley, Jr., and I. Kissin.** 1994. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth.Analg.* **78**:205-209.

125. **van Woudenberg, A. D., M. J. Metzelaar, A. A. van der Kleij, D. de Wied, J. P. Burbach, and V. M. Wiegant.** 1993. Analysis of proopiomelanocortin (POMC) messenger ribonucleic acid and POMC-derived peptides in human peripheral blood mononuclear cells: no evidence for a lymphocyte-derived POMC system. *Endocrinology* **133**:1922-1933.
126. **Vernico-Danellis, J. and J. P. Heybach.** 1983. Psychophysiological mechanisms regulating the hypothalamic pituitary-adrenal response to stress, S. 206-251. *In* H. Selye (Hrsg.), Guide to stress research. Van Nostrand Reinhold Company, New York.
127. **von Bormann, B., G. Sturm, D. Kling, H. H. Scheld, J. Boldt, and G. Hempelmann.** 1985. Die Bedeutung von endokrinen Steßparametern. *Anaesthesist* **34**:280-286.
128. **von Bormann, B., B. Weidler, R. Dennhardt, and G. Hempelmann.** 1983. Anästhesieverfahren und postoperative ADH-Sekretion. *Anaesthesist* **32**:177-179.
129. **von Bormann, B., B. Weidler, D. Kling, G. Sturm, H. H. Scheld, and G. Hempelmann.** 1983. Intubationsnarkose plus modifizierte Periduralanästhesie und endokrine Streßreaktion. *Reg Anaesth.* **6**:52-57.
130. **Wall, P. D.** 1988. The prevention of postoperative pain. *Pain* **33**:289-290.
131. **Weidler, B., B. von Bormann, H. Lennartz, R. Dennhardt, and G. Hempelmann.** 1981. Plasma-ADH-Spiegel als perioperativer Streß-Parameter. 1. Mitteilung. *Anasth. Intensivther.Notfallmed.* **16**:315-318.
132. **Wiebalck, A. and M. Zenz.** 1997. Neurophysiologische Aspekte von Schmerz und ihre Konsequenzen für den Anästhesisten. *Anaesthesist* **46 Suppl 3**:147-153.
133. **Wiklund, L.** 1980. The effect of symphatetic block on splanchnic and renal blood flow, S. 28-47. *In* H.J. Wüst and M. Zindler (Hrsg.), Neue Aspekte in der Regionalanaesthesie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
134. **Williams-Russo, P., N. E. Sharrock, S. B. Haas, J. Insall, R. E. Windsor, R. S. Laskin, C. S. Ranawat, G. Go, and S. B. Ganz.** 1996. Randomized trial of epidural

- versus general anesthesia: outcomes after primary total knee replacement. *Clin.Orthop.* 199-208.
135. **Woolf, C. J.** 1989. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br.J.Anaesth.* **63**:139-146.
136. **Woolf, C. J.** 1991. Central mechanisms of acute pain, S. 139-146. *In* M. R. Bond, C. J. Woolf, and J. E. Charlton (Hrsg.), Proceedings of the 6th World Congress on Pain. Amsterdam.
137. **Woolf, C. J. and M. S. Chong.** 1993. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth.Analg.* **77**:362-379.
138. **Woolf, C. J. and S. W. Thompson.** 1991. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* **44**:293-299.
139. **Woolf, C. J. and P. D. Wall.** 1986. Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *J.Neurosci.* **6**:1433-1442.
140. **Yamamura, T., K. Harada, A. Okamura, and O. Kemmotsu.** 1990. Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor? *Anesthesiology* **72**:704-710.
141. **Yeager, M. P., D. D. Glass, R. K. Neff, and T. Brinck-Johnsen.** 1987. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* **66**:729-736.
142. **Zenz, M., B. van den Berg, and E. van den Berg.** 1981. Plethysmographische Untersuchungen zur Sympathikusblockade nach Periduralanästhesie und periduraler Morphin-Analgesie. *Anaesthesist* **30**:70-73.

143. **Zimmermann, M.** 1996. Psychologische Schmerztherapie, S. 59-104, *In:*H.D. Basler, C. Franz, B. Kröner-Herwig, H.P. Rehfisch, and H. Seemann (Hrsg). Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.

## 8. Anhang

### 8.1. Tabellen

#### 8.1.1. VAS-Werte

	VAS-Werte Placebo-Gruppe	VAS-Werte Verum-Gruppe
MZP 1	31 ± 17	32 ± 14
MZP 3	31 ± 19	6 ± 7
MZP 4	0 ± 0	1 ± 4
MZP 5	40 ± 16	38 ± 13
MZP 6	44 ± 15	35 ± 13
MZP 7	38 ± 17	29 ± 12
MZP 8	24 ± 12	22 ± 11
MZP 9	14 ± 11	12 ± 11

Tab. 1: Mittelwert ± Standardabweichung der VAS-Werte der untersuchten Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten

#### 8.1.2. Herzfrequenz

	Herzfrequenz Placebo-Gruppe	Herzfrequenz Verum-Gruppe
MZP 1	74 ± 10	79 ± 11
MZP 3	80 ± 11	81 ± 10
MZP 4	83 ± 18	87 ± 11
MZP 5	83 ± 11	84 ± 7
MZP 6	85 ± 11	86 ± 16
MZP 7	84 ± 14	84 ± 8
MZP 8	81 ± 6	81 ± 7
MZP 9	80 ± 8	80 ± 6
MZP 10	79 ± 10	81 ± 7
MZP 11	81 ± 1	81 ± 6

Tab .2: Mittelwerte ± Standardabweichung der Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] der untersuchten Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten

### 8.1.3. Arterieller Mitteldruck

	Art. Mitteldruck Placebo-Gruppe	Art. Mitteldruck Verum-Gruppe
MZP 1	103 ± 12	104 ± 13
MZP 3	102 ± 13	104 ± 17
MZP 4	92 ± 10	91 ± 14
MZP 5	94 ± 11	94 ± 9
MZP 6	93 ± 9	96 ± 12
MZP 7	92 ± 7	96 ± 7
MZP 8	93 ± 6	95 ± 6
MZP 9	96 ± 5	95 ± 4
MZP 10	95 ± 4	90 ± 7

Tab. 3: Mittelwerte ± Standardabweichung des arteriellen Mitteldrucks [mmHg] der untersuchten Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten

### 8.1.4. Kapilläre Sauerstoffsättigung

	Kapilläre Sauerstoffsättigung Placebo-Gruppe	Kapilläre Sauerstoffsättigung Verum-Gruppe
MZP 1	98 ± 2	98 ± 2
MZP 3	98 ± 1	98 ± 1
MZP 4	98 ± 2	98 ± 1
MZP 5	98 ± 1	98 ± 1
MZP 6	98 ± 1	99 ± 1
MZP 7	98 ± 1	98 ± 1
MZP 8	98 ± 1	98 ± 1
MZP 9	98 ± 1	99 ± 1
MZP 10	98 ± 1	99 ± 1
MZP 11	99 ± 0	99 ± 1

Tab. 4: Mittelwerte ± Standardabweichung der kapillären Sauerstoffsättigung [%] der untersuchten Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten

### 8.1.5. Ropivacainverbrauch

	Ropivacainverbrauch Placebo-Gruppe	Ropivacainverbrauch Verum-Gruppe
<b>MZP 4</b>	191,9 ± 43,4	191,4 ± 38,5
<b>MZP 5</b>	217,1 ± 30,2	210,5 ± 19,0
<b>MZP 6</b>	262,9 ± 24,0	248,1 ± 7,8
<b>MZP 7</b>	361,0 ± 21,2	325,2 ± 11,7
<b>MZP 8</b>	428,6 ± 27,1	354,3 ± 16,7
<b>MZP 9</b>	462,9 ± 19,3	374,8 ± 10,5
<b>MZP 10</b>	474,8 ± 7,3	381,9 ± 12,7
<b>MZP 11</b>	475,7 ± 0	385,2 ± 4,1

Tab. 5: Mittelwerte ± Standardabweichung der verbrauchten Ropivacainmenge [mg] der untersuchten Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten

### 8.1.6. PCA – Bolianforderungen

	Boli gefordert Placebo-Gruppe	Boli gefordert Verum-Gruppe	Boli gegeben Placebo-Gruppe	Boli gegeben Verum-Gruppe
<b>MZP 5</b>	3,3 ± 4,1	2,3 ± 2,5	2,5 ± 3	1,9 ± 1,9
<b>MZP 6</b>	10,1 ± 7,9	7,6 ± 3,9	7,1 ± 5,4	5,7 ± 2,7
<b>MZP 7</b>	24,2 ± 13,7	16,6 ± 5,2	16,9 ± 7,5	13,3 ± 3,9
<b>MZP 8</b>	32,1 ± 16,7	20,4 ± 6,3	23,7 ± 10,2	16,3 ± 5,5
<b>MZP 9</b>	36,6 ± 18,9	22,8 ± 7,8	27,1 ± 12,2	18,3 ± 6,6
<b>MZP 10</b>	38,0 ± 19,4	23,8 ± 9,4	28,2 ± 12,9	19,1 ± 7,8
<b>MZP 11</b>	38,2 ± 19,4	24,4 ± 9,9	28,4 ± 12,9	19,4 ± 8,2

Tab. 6: Mittelwerte ± Standardabweichungen von geforderten und gegebenen Boli [Anzahl] der untersuchten Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten

### 8.1.7. Hämoglobinkonzentration

	Hämoglobinkonzentration Placebo-Gruppe	Hämoglobinkonzentration Verum-Gruppe
<b>MZP 1</b>	12,8 ± 1,6	13,6 ± 1,4
<b>MZP 4</b>	9 ± 1	10 ± 1,2
<b>MZP 6</b>	10,1 ± 1,6	10,5 ± 1,5
<b>MZP 7</b>	9,9 ± 1,3	10,2 ± 1,4
<b>MZP 9</b>	9,8 ± 1,3	10,4 ± 1,4
<b>MZP 11</b>	10,7 ± 1,4	11 ± 1,2

Tab. 7: Mittelwerte ± Standardabweichungen von der Hämoglobinkonzentration [g/dl] der untersuchten Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten

### 8.1.8. Hämatokritwerte

	Hämatokritwerte Placebo-Gruppe	Hämatokritwerte Verum-Gruppe
<b>MZP 1</b>	38 ± 4	41 ± 4
<b>MZP 4</b>	27 ± 3	30 ± 4
<b>MZP 6</b>	30 ± 5	31 ± 4
<b>MZP 7</b>	29 ± 3	30 ± 3
<b>MZP 9</b>	29 ± 3	31 ± 4
<b>MZP 11</b>	32 ± 5	33 ± 4

Tab. 8: Mittelwerte ± Standardabweichungen von den Hämatokritwerten [%] der untersuchten Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten.

### 8.1.9. ACTH-Konzentration

	<b>ACTH-Konzentration Placebo-Gruppe</b>	<b>ACTH- Konzentration Verum-Gruppe</b>
<b>MZP 1</b>	70,5 ± 207,2	42,7 ± 41,0
<b>MZP 3</b>	70,9 ± 87,3	53,4 ± 60,0
<b>MZP 4</b>	73,0 ± 95,3	58,7 ± 77,7
<b>MZP 5</b>	41,3 ± 40,1	99,3 ± 85,2
<b>MZP 6</b>	76,6 ± 153,5	126,4 ± 290,3
<b>MZP 7</b>	20,7 ± 25,4	24,7 ± 40,8
<b>MZP 8</b>	10,9 ± 7,5	14,6 ± 11,3
<b>MZP 9</b>	12,6 ± 6,9	21,4 ± 39,8
<b>MZP 10</b>	10,8 ± 5,2	19,5 ± 24,5
<b>MZP 11</b>	7,2 ± 0,4	20,7 ± 24,5

Tab. 9: Mittelwerte ± Standardabweichung der ACTH-Konzentration [pg/ml] der untersuchten Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten

### 8.1.10. Cortisolkonzentration

	<b>Cortisolkonzentration Placebo-Gruppe</b>	<b>Cortisolkonzentration Verum-Gruppe</b>
<b>MZP 1</b>	15,4 ± 12,2	17,1 ± 12,3
<b>MZP 3</b>	29,3 ± 22,7	16,9 ± 9,7
<b>MZP 4</b>	130,8 ± 31,1	65,4 ± 16,6
<b>MZP 5</b>	40,6 ± 38,6	44,6 ± 32,3
<b>MZP 6</b>	83,8 ± 24,1	39,0 ± 44,4
<b>MZP 7</b>	21,5 ± 11,6	25,5 ± 21,9
<b>MZP 8</b>	16,9 ± 10,1	17,5 ± 9,2
<b>MZP 9</b>	23,3 ± 31,0	17,7 ± 7,2
<b>MZP 10</b>	14 ± 11,2	19,5 ± 20,3
<b>MZP 11</b>	24,9 ± 18	21,4 ± 18,3

Tab. 10: Mittelwerte ± Standardabweichung der Cortisolkonzentrationen [µg/ml] der untersuchten Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten.

### 8.1.11. $\beta$ -Endorphin-immunoreaktives Material-Konzentration

	$\beta$ -Endorphin immunoreaktives Material – Placebo-Gruppe	$\beta$ -Endorphin immunoreaktives Material – Verum-Gruppe
MZP 1	2,53 $\pm$ 11,62	1,17 $\pm$ 5,38
MZP 3	2,84 $\pm$ 7,15	3,86 $\pm$ 7,26
MZP 4	3,49 $\pm$ 8,23	2,83 $\pm$ 7,40
MZP 5	0,24 $\pm$ 1,1	3,85 $\pm$ 8,92
MZP 6	7,88 $\pm$ 26,11	8,45 $\pm$ 26,46
MZP 7	0	0
MZP 8	0,72 $\pm$ 3,31	0
MZP 9	4,33 $\pm$ 15,7	1,01 $\pm$ 3,24
MZP 10	0	1,1 $\pm$ 5,03
MZP 11	0	0

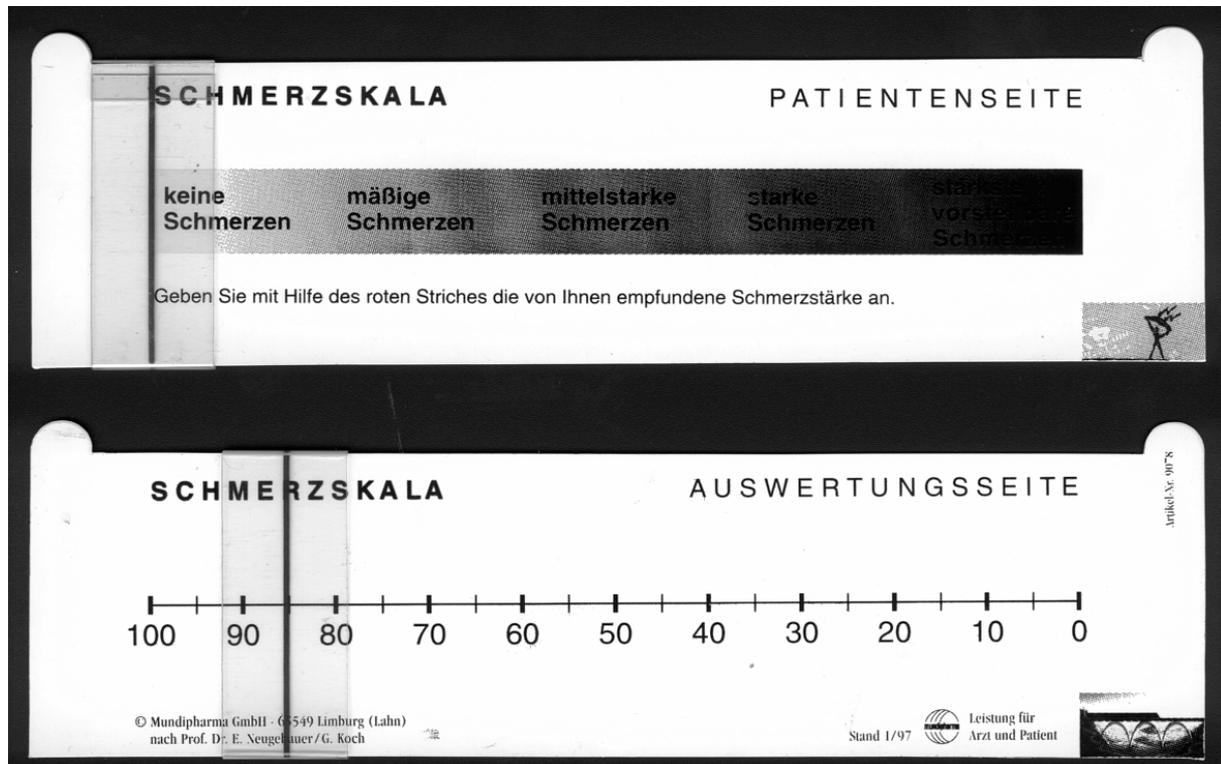
Tab. 11: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung des  $\beta$ -Endorphin immunoreaktiven Materials [fmol/Ansatz] der untersuchten Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten.

### 8.1.12. $\beta$ H-Endorphin (1-31)

	$\beta$ H-Endorphin (1-31) Placebo-Gruppe	$\beta$ H-Endorphin (1-31) Verum-Gruppe
MZP 1	7,14 $\pm$ 16,8	4,13 $\pm$ 13,18
MZP 3	7,46 $\pm$ 15,6	6,87 $\pm$ 16,92
MZP 4	4,35 $\pm$ 12,35	4,42 $\pm$ 17,58
MZP 5	1,54 $\pm$ 23,46	1,85 $\pm$ 14,15
MZP 6	4,22 $\pm$ 22,3	5,25 $\pm$ 21,3
MZP 7	5,16 $\pm$ 22,3	2,39 $\pm$ 11,0
MZP 8	5,21 $\pm$ 17,0	4,10 $\pm$ 13,0
MZP 9	4,27 $\pm$ 15,0	3,35 $\pm$ 3,0
MZP 10	2,24 $\pm$ 20,0	1,27 $\pm$ 10,0
MZP 11	0	0,49 $\pm$ 10,0

Tab. 12: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung des  $\beta$ H-Endorphins [fmol/Ansatz] der untersuchten Gruppen zu den einzelnen Meßzeitpunkten.

## 8.2. Abbildung einer VAS-Skala



Beispiel einer Visuellen Analogskala mit Vorder- und Rückseite

### 8.3. Patientenumfragebogen

Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin  
 Universitätsklinikum Gießen Rudolf-Buchheim-Str. 7 35385 Gießen

An  
 N.N.

**Abteilung Anaesthesiologie  
 und Operative Intensivmedizin**

**Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann**  
 Rudolf-Buchheim-Str. 7  
 D-35385 Gießen

Tel.: 0641 / 99 - 44400  
 Fax: 0641 / 99 - 44409

25. Oktober 2004

Sehr geehrte Frau .....

**Sie haben im Rahmen der Operation Ihrer Hüft-Prothese an einer Studie teilgenommen, deren Ziel eine Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie war. Für die Teilnahme an dieser Untersuchung danken wir Ihnen sehr herzlich. Um eine abschließende Beurteilung der Fragestellung vornehmen zu können, bitten wir Sie, die folgenden Fragen möglichst genau zu beantworten.**

#### Fragebogen zur Beurteilung der postoperativen Analgesie

- 1.) Bitte geben Sie auf einer Skala von 1 bis 10 an, wie stark die Schmerzen derzeit in der operierten Hüfte sind (1 entspricht keinerlei Schmerzen, 10 entspricht maximal starke Schmerzen)

a.) in Ruhe ( 1...2...3...4...5...6...7...8...9...10) (bitte ankreuzen)  
 b.) bei Belastung ( 1...2...3...4...5...6...7...8...9...10) (bitte ankreuzen)

- 2.) Haben sich die Schmerzen in der operierten Hüfte

a.) stark verbessert  
 b.) leicht verbessert  
 c.) nicht verändert  
 d.) leicht verschlimmert  
 e.) stark verschlimmert ?

- 3.) Bitte geben Sie auf einer Skala von 1 bis 10 an, wie Sie mit der Schmerztherapie nach der Operation zufrieden waren ( 1 entspricht vollste Zufriedenheit, 10 entspricht maximale Unzufriedenheit).

1...2...3...4...5...6...7...8...9...10 (bitte ankreuzen)

4.) Würden Sie bei einer ähnlichen Operation das für sie gewählte Schmerzbehandlungsverfahren erneut wählen ?

- a.) ja
- b.) nein

5.) Traten im Verlauf der Untersuchung irgendwelche unangenehmen Nebenwirkungen auf? Falls ja, welche ?

6.) Wie beurteilen Sie das funktionelle Ergebnis der Hüft – Operation (Beweglichkeit im Hüftgelenk) ?

- a.) sehr gut
- b.) gut
- c.) befriedigend
- d.) unbefriedigend
- e.) mangelhaft

7.) Raum für Bemerkungen:

Bei Rückfragen:

Dr. Joachim Klasen  
Tel.: 0641-9944401  
Mail: [Joachim.Klasen@chiru.med.uni-gießen.de](mailto:Joachim.Klasen@chiru.med.uni-gießen.de)

Marco Haas  
Mail : [Marco.Haas@web.de](mailto:Marco.Haas@web.de)

## 8.4. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon, Syn. : Vasopressin
ASA	American Society of Anesthesiologists
BSA	Bovine Serum Albumin
$\beta$ -E-IRM	$\beta$ -Endorphin-immunoreaktives Material
cpm	counts per minute
CSE	Kombinierte Spinal- und Epiduralanästhesie
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
GABA	Gammaaminobuttersäure
HF	Herzfrequenz
HWZ	Halbwertszeit
i.m.	intramuskulär
IRMA	Immunoradiometrischer Assay
i.v.	intravenös
IVF	In-vitro-Fertilisation
l	Liter
MAP	arterieller Mitteldruck
Min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
MPQ	McGill Pain Questionnaire
MZP	Meßzeitpunkt
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	Normal Rabbit Serum
NSAID	Nonsteroidal antiinflammatory drugs
PCA	Patient-controlled-analgesia
PDA	Periduralanästhesie

PEG	Polyethylenglykol
POMC	Proopiomelanocortin
RIA	Radio-Immuno Assay
RR	Blutdruck
SD	Standardabweichung
STH	Somatotropes Hormon (syn. Wachstumshormon)
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentraler Venenkatheter
ZNS	Zentrales Nervensystem
$\gamma$ -MSH	$\gamma$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon

## 8.5. Lebenslauf

Marco Haas

Birkenweg 2  
61206 Wöllstadt

### Persönliche Daten:

Geboren: 12. Juni 1975 in Friedberg/Hessen  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: Ledig  
Konfession: Römisch Katholisch  
Eltern: Norbert Haas, Technischer Angestellter  
Marita Haas, geb. Wex, Kaufmännische Angestellte

### Schulbildung:

1981 – 1985: Fritz-Erler-Schule, Wöllstadt (Grundschule)  
1985 – 1994: Augustinerschule, Friedberg (Gymnasium)  
1995 – 1997: Bethmannschule, Frankfurt (Berufsschule)

### Berufsausbildung:

1994 – 1995: Ausbildung zum Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz in Friedberg  
1995 – 1997: Ausbildung zum Bankkaufmann bei der HypoVereinsbank in Bad Homburg

### Studium:

10/1997 – 4/2004: Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen

## 8.6. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hempelmann bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Durchführung der Promotionsarbeit in der Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. J. Klasen für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Dissertation, für unermüdliches Korrekturlesen und die kompetente wissenschaftliche Beratung bedanken.

Frau Weber und den anderen Mitarbeiterinnen des anaesthesiologischen Labors danke ich für die kompetente Unterstützung bei der Bestimmung der laborchemischen Parameter.

Ich danke Herrn Prof. Dr. H.J. Teschemacher, der die Bestimmung der  $\beta$ -Endorphine nach seiner Methodik in seinem Labor ermöglichte und mir stets beratend zur Verfügung stand, auch seinen Mitarbeitern für die tatkräftige Hilfe, insbesondere Herrn Dr. H. Harbach und Frau Dickkopf.

Für die Beratung und Durchführung des statistischen Anteils möchte ich mich bei Herrn Dr. Boedecker vom Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Frau Susanne Graf für die geduldige und ermunternde Unterstützung während meiner vielen Abende in der orthopädischen Klinik.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben.

„ Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“