15 Postoperative Schmerztherapie in der Herz- und Thoraxchirurgie

Th. Volk, T. Witzel

15.1 Schmerztherapie nach herzchirurgischen Eingriffen

Bereits präoperativ gehören Schmerzen neben der Dyspnoe zu charakteristischen Symptomen herzchirurgischer Patienten. Nach operativen Eingriffen kann die Intensität der Schmerzen als moderat bis stark erwartet werden. Außerdem besteht ein Risiko von etwa 30–50% für das Auftreten von chronischen Schmerzen nach herzchirurgischen Eingriffen, insbesondere nach Bypassoperationen (Lahtinen 2006; Kehlet 2006) (s. Kap. 2). Ursächlich für eingriffsbedingte Schmerzen werden vorwiegend die Sternotomie (ggf. laterale Thorakotomie), die Venenentnahme an den Extremitäten, die Perikardiotomie und die Thoraxdränagen angesehen. Obwohl direkte Vergleiche fehlen, wird eine mediane Sternotomie oft als weniger schmerzhaft beschrieben als beispielsweise die laterale Thorakotomie. Typischerweise nimmt die berichtete Schmerzintensität in den ersten postoperativen Tagen zunächst zu. Es wird vermutet, dass der durch die Inzisionen bestimmte Schmerzanteil dominiert, aber schnell abnimmt und danach der osteoartikuläre Schmerzanteil durch das thorakale Spreizmanöver zunimmt (Mueller 2000 a). Jüngere (< 60 Jahre) und möglicherweise auch weibliche Patienten geben höhere Maximalwerte für postoperative Schmerzen an. Die Präparation der A. mammaria interna stellt einen unabhängigen Risikofaktor für postoperative Thoraxschmerzen dar (Meehan et al. 1995) und scheint ebenfalls mit häufigeren Rippenbrüchen im Zusammenhang zu stehen (Mueller 2000 b; Gumbs 1991). Das Ziehen der Pleuradränagen wird von fast 50% der Patienten als die schmerzhafteste postoperative Erfahrung angegeben (Mimnaugh 1999). Eine insuffiziente postoperative Analgesie kann zu ungünstigen hämodynamischen, metabolischen und hämostatischen Effekten führen und möglicherweise bei diesen Hochrisikopatienten nach kardiochirurgischen Operationen den Krankenhausaufenthalt verlängern sowie Morbidität und Mortalität erhöhen (Mangano et al. 1992). Eine ausreichend gute postoperative Schmerztherapie kann wahrscheinlich nur durch die gemeinsame Anwendung verschiedener Substanzen und Therapietechniken im Rahmen eines multimodalen balancierten Analgesiekonzeptes erreicht werden. Welche Vorgehensweisen hierbei sinnvoll erscheint soll nachfolgend diskutiert werden.

Die Kombination verschiedener Analgetika oder Analgesietechniken im Rahmen eines multimodalen balancierten Analgesiekonzeptes ist für eine gute postoperative Schmerztherapie notwendig. Dabei gilt aber auch eine strenge Abwägung zwischen Risiko und Nutzen der einzelnen Konzepte.

15.1.1 Einsatz von Analgetika

Opioide

Zur Basistherapie nach herzchirurgischen Eingriffen gehört unzweifelhaft die Verabreichung von Opioiden. Eine Metaanalyse von Bainbridge et al. (2006) legt nahe, dass eine postoperative patientenkontrollierte Analgesie (PCA) im Vergleich zur Nurse-controlled-Analgesie (NCA) mit geringeren Schmerzen (7 mm) nach 48 Stunden dafür aber mit einem höheren Morphinverbrauch verbunden ist. Ein vermehrtes Auftreten von opioidbedingten

Pogatzki-Zahn u. a., Postoperative Schmerztherapie (ISBN 9783131435613) © 2007 Georg Thieme Verlag KG

Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Sedierung, Atemdepression) wurde dabei nicht festgestellt. Ob der Betrieb einer systemischen Opioid-PCA in Kombination mit einer Hintergrundinfusion die Effektivität der postoperativen Schmerztherapie verbessern kann wird kontrovers diskutiert (Guler et al. 2004; Dal et al. 2003). Aufgrund einer Zunahme opioidbedingter Nebenwirkungen (Macintyre et al. 2001), insbesondere einer möglichen Ateminsuffizienz, sollte auf die Anwendung einer Hintergrundinfusion bei der Opioid-PCA generell verzichtet werden und nur in Ausnahmefällen unter engmaschiger Kontrolle z.B. auf einer Intensiv- oder einer Überwachungsstation erfolgen (Sättigung-, CO_2- und Atemfrequenz-Monitoring). Alternatives Opioid für PCA-Konzepte ist das Remifentanil. Erste Untersuchungen mit Remifentanil-PCA zeigten eine gute postoperative Analgesie, beschränkten sich allerdings auf kleine Patientenzahlen und einen kurzfristigen Anwendungszeitraum (< 24 h). Krishnan et al. (2005) zeigten, dass eine Hintergrundinfusion von 0,07–0,08 μg/kg/min Remifentanil für die meisten Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff zu einer suffizienten Schmerzreduktion führt. Patientenkontrollierte Boli von 50 μg über 5 min appliziert (Sperrzeit 5 min) wurden nur selten abgerufen. Vor einem regelmäßigen Einsatz muss die Sicherheit und der klinische Nutzen erst noch durch weitere kontrollierte Studien bestätigt werden.

Der Einsatz der Opioid-PCA ist nach wie vor eine der wichtigsten Säulen im Bereich der postoperativen Schmerztherapie bei kardiochirurgischen Patienten.

tNSAID

In einer Metaanalyse bei über 1000 Patienten unter 70 Jahren, die sich einem kardio- bzw. thoraxchirurgischen Eingriff unterzogen, fanden Bainbridge et al. (2006) im Rahmen der begleitenden Verabreichung von verschiedenen tNSAID (Diclofenac, Ketorolac, Indomethacin), eine moderate Schmerzreduktion (9 mm; NRS 0–100) und eine Reduktion des Morphinverbrauchs (8 mg) nach 24 h. Ein Einfluss auf unerwünschte Nebenwirkungen wie perioperative Myokardinfarktraten, gastrointestinale Blutungen oder Nierenfunktionsstörungen wurde ebenso wenig beobachtet wie eine positive Beeinflussung respiratorischer Probleme, postoperativer Übelkeit und Sedierung.

Diesen begrenzten positiven Effekten auf den postoperativen Schmerz bei kardiochirurgischen Patienten stehen zumindest bei der **Langzeitapplikation** eine Vielzahl potenziell schwerwiegender **Nebenwirkungen** wie gastrointestinaler Störungen bis hin zu gastrointestinalen Blutungen, Nierenfunktionsstörungen, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Wundheilungsstörungen und kardiovaskuläre Komplikationen (Wolfe et al. 1999; Feldman et al. 1997; Strom et al. 1996) gegenüber. Die Risiken bei kurzfristiger perioperativer Anwendung sind nur unzureichend untersucht (Elia et al. 2005). Mehrere kleinere Studien fanden zwar bei jungen und nierengesunden Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen durch die kurzfristige Gabe von tNSAID keine Nierenfunktionsstörungen. Dies bestätigte auch eine entsprechende Cochrane-Metaanalyse an 18 randomisierten Untersuchungen (Lee et al. 2007). Allerdings hat sich das Spektrum der operativ zu versorgenden Patienten deutlich zu älteren Patienten und Patienten mit bestehenden Einschränkungen der Nierenfunktion verschoben, bei denen das Risiko von renalen Dysfunktionen im Zusammenhang mit der Einnahme von tNSAID erhöht ist (Mangano 1998). Im Gegensatz zur Gruppe der Coxibe (s. u.) wird das Risiko der traditionellen tNSAID (tNSAID) für das Auslösen kardiovaskulärer Komplikationen noch heftig diskutiert.

Allerdings konnten einige **neuere Untersuchungen** deutliche Hinweise dafür finden, dass auch tNSAID die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen erhöhen können:

- Krankenpflegerinnen, die tNSAID oder auch Acetaminophen mehr als 22 Tage/Monat einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Komplikation insbesondere, wenn sie rauchen. Eine geringere Einnahmehäufigkeit führte zu keiner kardiovaskulären Risikoerhöhung (Chan et. al. 2006).
- Die regelmäßige Einnahme von tNSAID und Rofecoxib, nicht aber von Celecoxib führte in einer in Dänemark untersuchten Bevölkerungsgruppe zu einem relativ erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt (Johnsen et al. 2005).
- Die regelmäßige Einnahme von Rofecoxib, Diclofenac und Ibuprofen, nicht aber von Celecoxib führte in einer in England untersuchten Bevölkerungsgruppe zu einem erhöhten relative Risiko für einen Myokardinfarkt (Hippisley-Cox u. Coupland 2005).

Pogatzki-Zahn u. a., Postoperative Schmerztherapie (ISBN 9783131435613) © 2007 Georg Thieme Verlag KG

- Die Einnahme von Ibuprofen hebt den kardioprotektiven Effekt von Aspirin auf und führte zu einer 2–3-fach erhöhten Inzidenz für ein akutes Koronarsyndrom. Dieser Effekt beruht auf einer Konkurrenz zwischen Ibuprofen und Aspirin um die gleiche Ansatzstelle am COX-1-Enzym. Die Verdrängung durch Ibuprofen führt zu einer inkompletten Thrombozytenaggregationshemmung und damit einer reduzierten Wirkung des Aspirins (Catella-Lawson et. al. 2001) (s. Kap. 4).
- Eine Metaanalyse aus 17 Case-Control-Studien und 6 Kohortenstudien zeigt unter der Einnahme von Rofecoxib, Diclofenac und Indomethacin ein erhöhtes relatives kardiovaskuläres Risiko, nicht aber unter der Einnahme von Celecoxib, Naproxen, Ibuprofen oder Piroxicam (McGettigan u. Henry 2006).
- Eine Metaanalyse aus 138 randomisierten kontrollierten Studien zeigt ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko für Diclofenac, nicht aber für Ibuprofen und Naproxen (Kearney et al. 2006).

Übereinstimmend wird vermutet, dass die Einnahme von Diclofenac oder Indomethacin zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse führt. Die Anwendung dieser Substanzen sollte daher bei kardiochirurgischen Patienten kritisch gesehen werden.

Der Einsatz von tNSAID ist bei kardiochirurgischen Patienten aufgrund der bestehenden Kontraindikationen deutlich eingeschränkt. Die Verabreichung von tNSAID sollte auf junge Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung und kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Vorerkrankungen nach kardiochirurgischen Eingriffen im Rahmen eines multimodalen balancierten Analgesiekonzeptes beschränkt bleiben und so kurz als möglich erfolgen.

COX-2-Hemmer

Der Einsatz von COX-2-Hemmern nach kardiochirurgischen Eingriffen ist zwar effektiv (Ott et al. 2003), war allerdings in einer Folgeuntersuchung unter Verwendung von Rofecoxib mit dem vermehrten Auftreten von zerebro- und kardiovaskulären Komplikationen verbunden (Nussmeier et al. 2005). Interessanterweise zeigt Celecoxib im Unterschied zu Rofecoxib kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (McGettigan u. Henry 2006; Hernandez-Diaz et al. 2006; Caldwell et al. 2006). Hinreichende Daten zur perioperativen Verabreichung dieser Substanz fehlen allerdings. Zusammenfassend bleiben die gleichen Kontraindikationen wie für tNSAIR und damit die gleiche Aussage auch für den Einsatz bei kardiochirurgische Patienten.

Eine analgetische Therapie mit COX-2-Hemmern kann perioperativ für die meisten Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen nicht empfohlen werden. Ausnahmen sind junge Patienten ohne Hypertonie, eingeschränkter Nierenfunktion oder kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. Vorerkrankungen. Hierbei sollte Celecoxib der Vorrang gegeben werden.

Paracetamol

Die orale Gabe von Paracetamol im Rahmen eines multimodalen Analgesiekonzeptes führt zwar zu einer moderaten Schmerzhemmung und Einsparung von Opioiden, nicht aber zu einer Reduktion opioidinduzierter Nebenwirkungen (Remy et al. 2005). Ähnliche Ergebnisse wurden auch durch die i.v. Applikation von Paracetamol (Propacetamol, Perfalgan) bei kardiochirurgischen Patienten erreicht.

Eine kurzfristige Einnahme hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf die plasmatische Gerinnung, ab 2 g können allerdings thrombozytäre Funktionen gehemmt sein (Munsterhjelm et al. 2005). Der Einfluss einer regelmäßigen Paracetamoleinnahme auf kardiovaskuläre Risiken ist bisher weitgehend unbekannt. Allerdings besteht eine dosisabhängige Verbindung zwischen der Einnahme von Paracetamol und der Entwicklung einer Niereninsuffizienz, einem unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen. Außerdem konnten mittlerweile verschiedene Untersuchungen zeigen, dass sowohl die kurzfristige als auch die längerfristige Einnahme von Paracetamol das Risiko für eine Hypertonie erhöht. Chan et al. (2006) konnten zeigen, dass die regelmäßige Einnahme von tNSAID als auch von Paracetamol (Einnahme der Substanzen an mehr als 22 Tagen/Monat) zu einer moderaten, aber signifikanten Erhöhung kardiovaskulärer Komplikationen führt. Weitere Untersuchungen sind allerdings notwendig, um den klinischen Stellenwert dieser Ergebnisse und die Sicherheit von

Paracetamol bei kardiovaskulären Risikopatienten einschätzen zu können.

Insgesamt ist der klinische Nutzen für die postoperative Schmerztherapie bei kardiochirurgischen Patienten gering. Weitere groß angelegte Studien müssen die Sicherheit von Paracetamol bei kardiovaskulären Risikopatienten bestätigen und den Nutzen einer i. v. Paracetamolgabe für die postoperative Schmerztherapie bei kardiochirurgischen Eingriffen untersuchen.

15.1.2 Dränagenentfernung

Schmerzen bei der Entfernung der Thoraxdränagen können sehr groß sein und hängen möglicherweise auch vom Typ, vom Durchmesser und der Lage der verwendeten Dränage ab. Es wurden zwar zahlreiche Studien unter Verwendung von beispielsweise Lokalanästhetika, Propofol, Lachgas, Isofluran, COX-2-Hemmern oder Opioiden bis hin zu Relaxationsübungen und Musik durchgeführt. Leider war die jeweilige Studienqualität oftmals unzureichend, eine relevante Reduktion der Schmerzwerte nicht vorhanden oder auch die verwendeten Substanzen mittlerweile nicht mehr verfügbar (Bruce et al. 2006; Singh u. Gopinath 2005). Daher scheint auch hierfür ein multimodaler Ansatz sinnvoll zu sein (Akrofi 2005).

Für die Entfernung der Thoraxdränage ist eine Kombination aus der Infiltration mit Lokalanästhetika und der antizipierenden Gabe von Opioiden zu empfehlen.

15.1.3 Rückenmarknahe Analgesieverfahren

In einer Umfrage der Society of Cardiovascular Anesthesiologists gaben 7% der klinisch tätigen Anästhesisten an, thorakal-epidurale Analgesieverfahren (TEA) im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe einzusetzen (Goldstein et al. 2001). Unzweifelhaft sind rückenmarknahe Verfahren analgetisch effektiver als andere Formen der Schmerztherapie nach kardiochirurgischen Eingriffen (Liu et al. 2004). Eine Metaanalyse zur Verwendung der TEA für koronarchirurgische Eingriffe (1178 Patienten) fand keine Unterschiede in der Rate postoperativer Todesfälle (0,7% TEA vs. 0,3% AA) oder Myokardinfarkte (2,3% TEA vs. 3,4% AA), wohl aber eine Risikoreduktion für das Auftreten postoperativer Rhythmusstörungen (48%) und pulmonaler Komplikationen (59%) (Liu et al. 2004; Tziavrangos u. Schug 2006). Allerdings führt die Anwendung der TEA im Vergleich zur patientenkontrollierten systemischen Opioidtherapie bei kardiochirurgische Patienten zu keiner Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes. Obwohl zahlreiche Vorteile bei der Verwendung rückenmarknaher Analgesieverfahren wie eine hervorragende Analgesie, Stressreduktion, sympathische Blockade, kürzere Beatmungsphasen und eine respiratorische Funktionsverbesserung beobachtet werden konnten, fehlen bisher kontrollierte Untersuchungen über eine Verbesserung des Patientenoutcome und über eine Beurteilung des Risiko-Nutzen Effektes durch TEA bei kardiochirurgischen Eingriffen. Diesen möglichen Vorteilen stehen neben neuronalen Verletzungen, Rückenschmerzen, lokalen Infektionen, epiduralen Abszessen und unerwünschten Blutdruckabfällen die spinale Kompression durch Ausbildung eines epiduralen Hämatoms mit möglichen dramatischen Komplikationen (Chaney et. al. 2006) gegenüber. Eine mathematische Analyse anhand von 4583 Patienten die im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs an der Herz-Lungen-Maschine und damit verbundener systemischer Antikoagulation vorher einen Epiduralkatheter erhielten errechneten Ho et al. (2000) ein maximales Risiko für die Ausbildung eines epiduralen Hämatoms von 1:1500 (minimales Risiko 1:150.000). In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse beschreiben Ruppen et al. (2006) das maximale Risiko für ein epidurales Hämatom bei kardiochirurgischen Eingriffen mit maximal 1:1700. Das Risiko für transiente neurologische Defizite betrug 1:1700 und für bleibende neurologische Komplikationen 1:4600. Damit läge das Risiko von kardiochirurgischen Patienten unter kompletter Antikoagulation für die Ausbildung eines epiduralen Hämatoms deutlich über der Inzidenz bei Patienten die sich anderen Eingriffen unterziehen (s. Tab. 15.**1**).

Zusammenfassend konnte bisher für die Anwendung der TEA bei kardiochirurgischen Patienten keine Verbesserung der Mortalität und des Patientenoutcome beobachtet werden. Eine mögliche Ursache ist sicher die häufig nicht ausreichende Patientenanzahl in den Studien um eine Aussage über

Pogatzki-Zahn u. a., Postoperative Schmerztherapie (ISBN 9783131435613) © 2007 Georg Thieme Verlag KG

Tabelle 15.1 Inzidenz epiduraler Hämatome im Rahmen der perioperativen Epiduralanästhesie

Eingriff	Inzidenz	Autoren
Orthopädie	1:3100–3600	Moen et. al. 2004; Schroeder et. al. 1998
geburtshilfliche Epiduralanästhesie	1:168 000–200 000	Moen et. al. 2004; Ruppen et. al. 2006
kardiochirurgische Eingriffe unter Herz-Lungen-Maschine	1:1500–1700 (errechnete max. Inzidenz)	Ruppen et. al. 2006
Gesamtinzidenz	1:150 000–1:220 000	Vandermeulen et. al. 1997 Pogatzki-Zahn et. al. 2007

ein verhältnismäßig seltenes aber dramatisches Ereignis wie der Patientenmortalität zu machen. Außerdem unterziehen sich immer mehr ältere Patienten mit unterschiedlichen schwerwiegenden Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz, kognitiver Dysfunktion, höhergradiger Herzinsuffizienz oder pulmonaler Einschränkungen einem kardiochirurgischen Eingriff. Die Bedeutung der vielen unterschiedlichen Vorerkrankungen und Organdysfunktionen könnte dazu führen, dass möglicherweise der positive Effekt einer optimalen postoperativen Analgesie nur eine untergeordnete Rolle für das Patientenoutcome spielt (Chaney 2006).

Demgegenüber ist dieses Verfahren mit potenziell schwerwiegenden Risiken verbunden, die dringend dafür sprechen im Rahmen der TEA für kardiochirurgische Eingriffe bei Eingriffen unter Herz-Lungen-Maschine und damit verbundener ausgeprägter Antikoagulation folgende Sicherheitsvorkehrungen einzuhalten (Horlocker et. al. 2003; II. ASRA Consensus Conference):

- Die Durchführung der TEA sollte nur an ausgewiesenen Zentren durchgeführt werden.
- Vor der epiduralen Punktion muss der Patient eine normale Gerinnungsaktivität aufweisen.
- Vermeidung von Mehrfachpunktionen; bei traumatischer Punktion oder „bloody tap“ muss der Eingriff um 24 Stunden verschoben werden.
- Anlage am Vortag des geplanten Eingriffs (mindestens aber 1 Stunde vor der Heparingabe).
- Die Entfernung des Katheters darf erst nach Normalisierung der Gerinnung beim Patienten erfolgen.
- Der Patient ist engmaschig neurologisch zu überwachen.
- Sicherstellung der Möglichkeit zum umgehenden Einsatz diagnostischer Verfahren (MRT), falls Hinweise für das Auftreten eines Hämatoms detektiert werden.

Eine endgültige Empfehlung für die Anwendung der TEA bei kardiochirurgischen Patienten kann erst nach einer Risiko-Nutzen-Analyse im Rahmen einer großen Studie getroffen werden. Bis dahin sollte die Anwendung dieses Verfahren nur speziellen Zentren vorbehalten bleiben und unter strengen Sicherheitsvorkehrungen durchgeführt werden.

15.1.4 Selektive Blockaden

Interkostale (Dowling et al. 2003), parasternale oder paravertebrale Blockaden (Dhole et al. 2001) sowie Wundinfiltrationen mit Lokalanästhetika (White et al. 2003; McDonald et al. 2005) führen zu einer Verminderung postoperativer Schmerzen und können einen wichtigen Bestandteil im Rahmen einer balancierten multimodalen Analgesie bei kardiochirurgischen Patienten darstellen (s. u.).

Konzept zur postoperativen Schmerztherapie

Kardiochirurgische Patienten sind häufig ältere Patienten, die an verschiedenen Organfunktionseinschränkungen leiden. Außerdem erfolgen viele Eingriffe unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mit maximaler Antikoagulation. Daher ist eine strenge Risiko-Nutzen-Abwägung im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie besonders wichtig. Zentrales Behandlungskonzept akuter Schmerzen

nach kardiochirurgischen Eingriffen ist zunächst eine opioidbasierte Analgesie am besten als **patientenkontrolliertes Verfahren** (i.v. PCA):

- **i.v. PCA mit Piritramid:** 1,5 mg Bolus mit 5 min Sperrzeit ohne Basalrate
- **i.v. PCA mit Morphin:** 0,015 mg/kg Morphinbolus und 10–15 min Sperrzeit ohne Basalrate (ggf. Morphin-„Loading-Dose" bei Sternumverschluss mit 0,15 mg/kg)
- **i.v. PCA mit Tramdol:** 0,2 mg/kg Tramadolbolus und 10–15 min Sperrzeit; ggf. Basalrate von 0,15 mg/kg/h; ggf. „Loading-Dose" bei Sternumverschluss mit 2 mg/kg.

Bei Patienten im höheren Alter, z.B. > 70 Jahren, bei Patienten mit Lebererkrankungen oder Patienten im reduzierten Allgemeinzustand muss die Opioiddosierung verringert werden (s. Kap. 5). Unter Beachtung entsprechender Nebenwirkungen kann als Nichtopioidanalgetikum Paracetamol eingesetzt werden, obwohl der klinische Nutzen eingeschränkt ist. Metamizol könnte eine Alternative darstellen, allerdings muss besonders bei der i.v. Applikation (> 30 min Kurzinfusion 1 g Metamizol) auf Blutdruckabfälle geachtet werden. Patienten < 70 Jahre ohne Nierenfunktionsstörungen, Hypertonie oder kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Erkrankungen können auch mit tNSAID (bevorzugt Ibuprofen oder Naproxen) oder COX-2-Hemmern (bevorzugt Celecoxib) behandelt werden; im kardiochirurgischen Patientengut wird dies aber eine kleine Minderheit von Patienten sein. Alternativ zur opioidbasierten i.v. PCA oder nach Beendigung der i.v. PCA kann die postoperative Schmerztherapie mit einem oralen Opioidkonzept fortgeführt werden (s. Kap. 5). Entsprechende Therapiemöglichkeiten sind z.B.:

- 2×10–20 mg/d Oxycodon (Oxygesic) oder
- 2×10/5 mg/d Oxycodon/Naloxon (Targin).

Die Anwendung der hochthorakalen Epiduralanalgesie ist nicht zuletzt aufgrund des durch die Antikoagulation erhöhten epiduralen Blutungsrisiken umstritten und kann aufgrund fehlender Ergebnisse für eine Verbesserung des Patientenoutcomes nicht als Routinemethode für die postoperative Analgesie bei kardiochirurgischen Patienten empfohlen werden. Allenfalls kann die thorakale Epiduralanalgesie in bestimmten Zentren unter eng definierten Richtlinien (s.o.) angewandt werden.

15.2 Schmerztherapie nach thoraxchirurgischen Eingriffen

Schmerzzustände nach thoraxchirurgischen Eingriffen sind häufig äußerst intensiv und werden durch Überdehnung der Interkostalgelenke, Frakturen von Rippen und Schädigung der Interkostalnerven im Rahmen operationsinduzierter Gewebetraumatisierung oder Quetschung, Überdehnung und/oder Ischämie durch z.B. Rippenspreizer ausgelöst (Bendetti et al. 1998). Zusätzlich entstehen ipsilaterale Schulterschmerzen wahrscheinlich aufgrund des Gewebetraumas im Mediastinum sowie am Zwerchfell und Perikard mit nozizeptiver Leitung über den N. phrenicus sowie durch die spezielle Seitenlagerung (Mac et al. 2005).

Folgen starker thorakaler postoperativer Schmerzen sind reduzierte Atemexkursionen, fehlende Möglichkeiten effektiver Hustenstöße und eingeschränkte Möglichkeiten der Patientenmobilisierung. Schlussendlich führen diese massiven Einschränkungen zur Ausbildung von Atelektasen, Sekeretretention, Pneumonie und möglicher respiratorischer Insuffizienz. Zusätzlich weisen Patienten, die sich einem thoraxchirurgischen Eingriff unterziehen, häufig kardiopulmonale Vorerkrankungen auf und bergen daher ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen. Außerdem führt die Thorakotomie bei 20–60% der Patienten zu chronisch-persistierenden postoperativen Schmerzen (Kehlet 2006; Pluijms et al. 2006) definiert als Schmerzen, die im Bereich der Operationsnarbe mehr als 2–3 Monate bestehen bleiben und sich als Dysästhesie oder brennende, stechende neuropathische Schmerzen ausbilden. Die Ursache für die hohe Inzidenz chronischer postoperativer Schmerzen bei Thorakotomien ist bisher unklar. Es wird allerdings vermutet, dass es im Rahmen des operativen Eingriffs zu Verletzungen unterschiedlicher neuronaler Strukturen kommen kann (z.B. Verletzung der Nn. intercostales durch Quetschung), die schließlich zu neuropathischen Schmerzen führen.

Folgende weitere Faktoren können die die Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen nach thoraxchirurgischen Eingriffen begünstigen (Gottschalk et al. 2006; Pluijms et al. 2006):

- Ängstlichkeit
- Depressionen

Pogatzki-Zahn u. a., Postoperative Schmerztherapie (ISBN 9783131435613) © 2007 Georg Thieme Verlag KG

- vorangegangene Operationen
- junges Alter
- weibliches Geschlecht
- starke postoperative Schmerzen
- großer operativer Eingriff
- bestehende Schmerzen vor dem Eingriff
- Analgetikakonsum.

Da chronische Schmerzen nach einer Thorakotomie auch ein Hinweis auf pathologische Prozesse im Bereich des Operationsgebietes (z. B. Drahtruptur, Fremdkörper, Lungenherniation) sein kann, sollte eine entsprechende Therapie in Kooperation mit dem Operateur erfolgen.

Ziel des perioperativen Managements ist daher eine optimale postoperative Analgesie, die eine frühzeitige Mobilisierung, die optimale Ausschöpfung der pulmonalen Funktionen, die Reduktion perioperativer Stressfaktoren und insgesamt das Wohlbefinden des Patienten gewährleistet. Eine adäquate perioperative Analgesie könnte möglicherweise auch dazu beitragen, das Auftreten chronischer, postoperativer Schmerzen zu verringern.

Die in Tabelle 15.**2** aufgeführten Operationen können über unterschiedliche Zugangswege/Operationstechniken durchgeführt werden (kollare Inzision, parasternale Inzision, Thorakoskopie, Thorakotomie und Sternotomie). In Bezug auf die postoperative Schmerzintensität spielen nicht nur das Ausmaß der Operation und individuelle Faktoren eine Rolle, sondern in großem Maße der Zugangsweg bzw. die Operationstechnik (s. Kap. 22). Aus diesem Grund ist es für die Reduktion der postoperativen Komplikationen von großer Relevanz sowohl schonende Operationsmethoden anzuwenden als auch das Management der postoperativen Analgesie aufeinander abzustimmen.

Tabelle 15.**2** Häufige thoraxchirurgische Eingriffe und zu erwartende Schmerzintensität (S 3-Leitlinie 2007 „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“)

Zugangsweg	Operation	Zu erwartende Schmerzintensität
kollare Inzision (Kocher-Kragenschnitt)	• Mediastinoskopie • kollare, transzervikale Resektion von Mediastinaltumoren	gering
parasternale Inzision	• anteriore Mediastinostomie	gering
Thorakoskopie	• Pleurarbiopsie • Pleurodese • Pleurektomie • Sympathektomie • Lungenresektion – Enukleation – Keilseketion – Lobektomie – Pneumektomie • Resektion von Mediastinaltumoren	gering bis mittel bei Eingriffen an der Pleura (partiell oder totale Pleurektomie) mittel bis hoch
Thorakotomie • anterolateral • lateral • posterolateralaxillär • total	• alle extraanatomischen und anatomischen Lungenresektionen, ggf. in Kombination mit Resektionen an Nachbarorganen (z. B. Brustwandresektionen) • Resektion von Mediastinaltumoren	mittel bis hoch, insbesondere bei Eingriffen am knöchernen Thorax
Sternotomie • total • partiell • Clamshell	• Zugangsweg zum Mediastinum • bei simultanen bilateralen Lungenresektionen (z. B. Lungenmetastasenresektion, Lungenvolumenreduktion)	mittel bis hoch

Pogatzki-Zahn u. a., Postoperative Schmerztherapie (ISBN 9783131435613) © 2007 Georg Thieme Verlag KG

15.2.1 Chirurgische Möglichkeiten zur Reduktion der postoperativen Schmerzintensität

Ähnlich den Erfahrungen in der Abdominalchirurgie führen minimalinvasive Techniken auch in der Thoraxchirurgie zu einer Reduktion der postoperativen Schmerzintensität (Mulder 1993). Ist eine thorakoskopische Operation nicht möglich, hat der Zugangsweg einen entscheidenden Einfluss auf die Schmerzen nach dem Eingriff. Wie Hazelrigg et al. (1991) zeigen konnten, führt der muskelschonende Zugang (die Mm. latissimus dorsi und serratus anterior werden mobilisiert und nicht wie bei dem posterolateralen Zugang durchtrennt) zu weniger Schmerzen bei erhaltener Schulterkraft. Der Vergleich eines anteroaxillären Zugangsweges mit einem posterolateralen zeigte lediglich am ersten Tag einen Unterschied bezüglich der postoperativen Schmerzen, jedoch eine deutlich geringere Inzidenz von chronischen Schmerzsyndromen in der anteroaxillären Gruppe (Nomori et al. 1997). Auch die Anwendung intrakostaler Nähte zum Verschluss der Thorakotomie hat wie von Cerfolio et al. (2003) beschrieben einen positiven Einfluss auf das Ausmaß der postoperativen Schmerzen.

15.2.2 Systemische Analgesie

Für die Therapie moderater Schmerzen sowohl direkt postoperativ als auch nach Abklingen der akuten Phase eignen sich konventionelle tNSAID, COX-2-Hemmer, Paracetamol, Metamizol und niedrig potente Opioide.

Paracetamol und tNSAID scheinen als hilfreich für die Therapie der ipsilateralen Schulterschmerzen nach Thorakotomie zu sein (Gottschalk et al. 2006). Stärkere Schmerzen sollten, sofern ein regionales Verfahren nicht zu Anwendung kommt, mittels i. v. PCA oder als Kurzinfusion mit hochpotenten Opioiden behandelt werden.

Der Einsatz von Alpha-2-Agonisten, Ketamin und Gabapentin/Pregabalin nach thoraxchirurgischen Eingriffen ist Gegenstand aktueller Untersuchungen und kann daher nicht abschließend bewertet werden.

Patienten mit postoperativ geringen Schmerzen (z. B. thorakoskopische Diagnostik) sind häufig mit Nichtopioidanalgetika ausreichend therapiert (S 3-Leitlinie 2007 „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“).

15.2.3 Regionale Analgesieverfahren

Die **thorakale Epiduralanalgesie (TEA)** gilt als der Goldstandard für die Therapie postoperativer Schmerzen nach einer Thorakotomie. Mehrere Untersuchungen konnten eindrucksvoll zeigen, dass die epidurale Analgesie der i. v. patientenkontrollierten Analgesie an Effektivität und Wirksamkeit im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie deutlich überlegen ist (Block et al. 2003; Wu et. al. 2005) Der Einfluss einer TEA auf das kardiovaskuläre System hängt von vielen Faktoren ab (Blutvolumen, Gleichgewichtslage des autonomen Nervensystems, systemisch applizierte Anästhetika, Lokalanästhetika etc.). Auch die Höhe der TEA spielt eine wichtige Rolle. So führt eine tiefe thorakale Epiduralanalgesie (Th 5–L 4) in erster Linie zu einer Vasodilatation der Beckenorgane und unteren Extremitäten, während eine hohe thorakale Epiduralanalgesie (Th 1–Th 5) unter anderem über eine Blockade der afferenten und efferenten sympathischen Nerven des Herzens Einfluss auf die Kontraktilität, die Herzfrequenz, die Auswurffraktion, den Sauerstoffverbrauch sowie auf den Tonus der Koronararterien nimmt und die Stressreaktion mindert (Waurick u. Van Aken 2005). Die deutliche Schmerzreduktion durch eine TEA bedingt, dass Patienten postoperativ tiefer durchatmen, besser Sekret mobilisieren und bei der Physiotherapie besser mitarbeiten können. Hierdurch wird die Rate postoperativer Komplikationen wie Atelektasen, Hypoxie und pulmonale Infektionen deutlich gesenkt (Ballantyne et al. 1998). Ebenso zeigen retrospektive Analysen einen Mortalitätsvorteil bei der Verwendung der TEA (Wu et al. 2006; Licker et al. 2006). Bei der kontinuierlichen TEA ist die Kombination eines Lokalanästhetikums mit einem Opioid der alleinigen Opioidgabe oder der alleinigen Lokalanästhetikagabe überlegen (Wu et al. 2005; Macias et al. 2002). Erste Untersuchungen (Senturk et al. 2002; Tiipana et al. 2003) weisen darauf hin, dass eine epidurale Analgesie auch die Inzidenz chronisch persistierender Schmerzen nach Thorakotomie senken kann.

Pogatzki-Zahn u. a., Postoperative Schmerztherapie (ISBN 9783131435613) © 2007 Georg Thieme Verlag KG

Allerdings verbindet die TEA (Tab. 15.**3**) auch signifikante Risiken wie Hypotension und neurologische Schäden durch epiduralen Abszesse oder Hämatome. Bei Patienten unter persistierender Antikoagulation oder mit Sepsis sollte daher auf die Anlage eines thorakalen Epiduralkatheters verzichtet werden (s. Kap. 7).

Die thorakale Epiduralanalgesie (TEA) ist das Verfahren der ersten Wahl bei thoraxchirurgischen Eingriffen, bei denen eine hohe Schmerzintensität erwartet wird (S 3-Leitlinie 2007 „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen"). Die Katheter sollten bis zum Entfernen der Thoraxdränage genutzt werden. Vor Beendigung der Katheterverfahren muss überlappend mit einer systemischen Analgesie (z. B. Nichtopioidanalgetika) begonnen werden.

Alternativ zur TEA wird aufgrund der einfachen Durchführbarkeit und der geringen Komplikationsrate **die paravertebrale Nervenblockade** als Regionalanalgesieverfahren für thoraxchirurgische Eingriffe eingesetzt.

Bei der **paravertebralen Analgesie** wird ein Lokalanästhetikum durch Bolusinjektion oder durch kontinuierliche Applikation via Katheter in den paravertebralen Raum injiziert und die dort liegenden Spinalnerven direkt nach ihrem Austritt aus den Foramina intervertebralia blockiert (Tab. 15.**4**). Die Spinalnerven enthalten in diesem Abschnitt sowohl die axonalen Fasern der ersten sympathischen Neurone als auch die sensomotorischen Fasern, die die Brustwand versorgen. In einer kürzlich erschienen Metaanalyse zeigten Davies et al. (2006), dass die paravertebrale Blockade bei einer ähnlich guten Analgesie im Vergleich zur TEA eine verbesserte pulmonale Funktion und ein deutlich reduziertes Nebenwirkungsprofil aufwies. Die Anlage eines paravertebralen Katheters (Th3–Th7 für Thorakotomie/Thorakoskopie) kann präoperativ durch Punktion oder intraoperativ unter direkter Sicht durch den Operateur erfolgen. Bisher wurden unterschiedliche Lokalanästhetikadosierungen verwendet, wobei Bupivacain 0,25–0,5 % oder Ropivacain 0,3–0,5 % einen ausreichend guten analgetischen Effekt besitzen (Navlet et al. 2006; Karmakar et al. 2001). Sowohl die kontinuierliche paravertebrale Gabe von Bupivacain als auch von Ropivacain 0,5 % führte zu keinen toxischen Plasmaspiegeln (Marret et al. 2005; Karmakar et al. 2001). Die Kombination der Lokalanästhetika mit Opioiden scheint keinen Vorteil zu bieten – allerdings werden für eine endgültige Bewertung weitere randomisierte kontrollierte Studien benötigt (Navlet et al. 2006; Perttunen et al. 1995). Bisher gibt es keine Anwendung der paravertebralen Blockade als patientenkontrolliertes Verfahren, sondern nur als kontinuierliche Applikation von Lokalanästhetika via Paravertebralkatheter.

Die paravertebrale Blockade stellt nach entsprechender Schulung eine viel versprechende Alternative zur TEA bei thoraxchirurgischen Eingriffen dar (S 3-Leitlinie 2007 „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen"). Allerdings müssen noch offene Fragen bezüglich einer optimalen Lokalanästhetikadosierung und eines Applikationskonzeptes sowie dem Einfluss auf chronische postoperative Schmerzen nach thoraxchirurgischen Eingriffen beantwortet werden.

Tabelle 15.**3** Behandlungskonzept einer patientenkontrollierten TEA (Zugabe von Fentanyl 3–5 µg/ml oder Sufentanil 0,5–0,75 µg/ml)

Substanz	Konzentration	Bolus (PCA)	Sperrzeit	Infusionsrate
Bupivacain	0,125–0,175 %	2 ml	20 min	5–10 ml/h
Ropivacain	0,2 %	2 ml	20 min	5–10 ml/h

Tabelle 15.**4** Behandlungskonzepte für paravertebralen Analgesie

Substanz	Dosierung (%)	Bolusgabe (intraoperativ)	Infusionsrate
Bupivacain	0,25–0,5	Erwachsene: 15–20 ml (max. 150 mg) Kinder: 0,5 ml/kg	Erwachsene: 0,1 ml/kg/h Kinder: 0,25 ml/kg/h
Ropivacain	0,3–0,5	Erwachsene: 15–20 ml (max. 250 mg)	Erwachsene: 0,1 ml/kg/h

Pogatzki-Zahn u. a., Postoperative Schmerztherapie (ISBN 9783131435613) © 2007 Georg Thieme Verlag KG

Eine weitere Möglichkeit ist die **Blockade der Interkostalnerven.** Hierbei sind ausschließlich die motorischen und sensorischen Anteile der Spinalnerven betroffen. Diese Form der Nervenblockade kann eingesetzt werden, wenn eine TEA oder eine paravertebrale Blockade nicht möglich sind. Eine Einmalinjektion ist grundsätzlich effektiv und kann auch intraoperativ leicht durchgeführt werden (Gottschalk et al. 2006; Detterbeck 2005). Für eine länger andauernde Analgesie ist es möglich, einen Katheter transkutan in eine extrapleurale Tasche nahe den Interkostalnerven einzulegen (Sabanathan et al. 1988; Carabine et al. 1995). Allerdings ist die Effektivität der Schmerzhemmung durch eine Blockade der Interkostalnerven der TEA unterlegen (Wurnig et al. 2002; Debreceni et al. 2003).

Die **intrapleurale Applikation** von **Lokalanästhetika** wirkt schwach und ist unzuverlässig, sodass die Anwendung dieser Methode nicht empfohlen werden kann (Riegler 1996).

Die **Kryoablation interkostaler Nerven** zur postoperativen Analgesie ist anderen Verfahren unterlegen und mit einer erhöhten Inzidenz chronischer Schmerzen und Neuralgien verbunden (Brichon et al. 1994; Müller 1989).

Die **transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)** führt zu einer Modulation der Schmerzverarbeitung auf Rückenmarkebene und hat sich bei einer geringen bis mittleren Schmerzintensität, z. B. nach thorakoskopischen Eingriffen sowohl in Kombination mit systemischen Analgetika als auch allein als nützlich erwiesen (Benedetti et al. 1997; Bjordal et al. 2003; Erdogan et al. 2005).

Sollten epidurale oder paravertebrale Analgesietechniken nicht möglich sein, können periphere Nervenblockaden zur Analgesie der Brustwand eingesetzt werden, z. B. Blockade der Interkostalnerven oder lokale Wundinfiltration. Sowohl die intrapleurale Applikation von Lokalanästhetika als auch neuroablative Verfahren (z. B. Kryoablation) können zur postoperativen Schmerztherapie nach thoraxchirurgischen Eingriffen nicht empfohlen werden (S 3-Leitlinie 2007 „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“).

Stufenschema zur Behandlung postoperativer Schmerzen bei thoraxchirurgischen Eingriffen (Abb. 15.1)

Bei den Empfehlungen in Abbildung 15.**1** ist zu beachten, dass bei Patienten mit einer bestehenden eingeschränkten pulmonalen Funktion und bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren für die Ausbildung chronischer postoperativer Schmer-

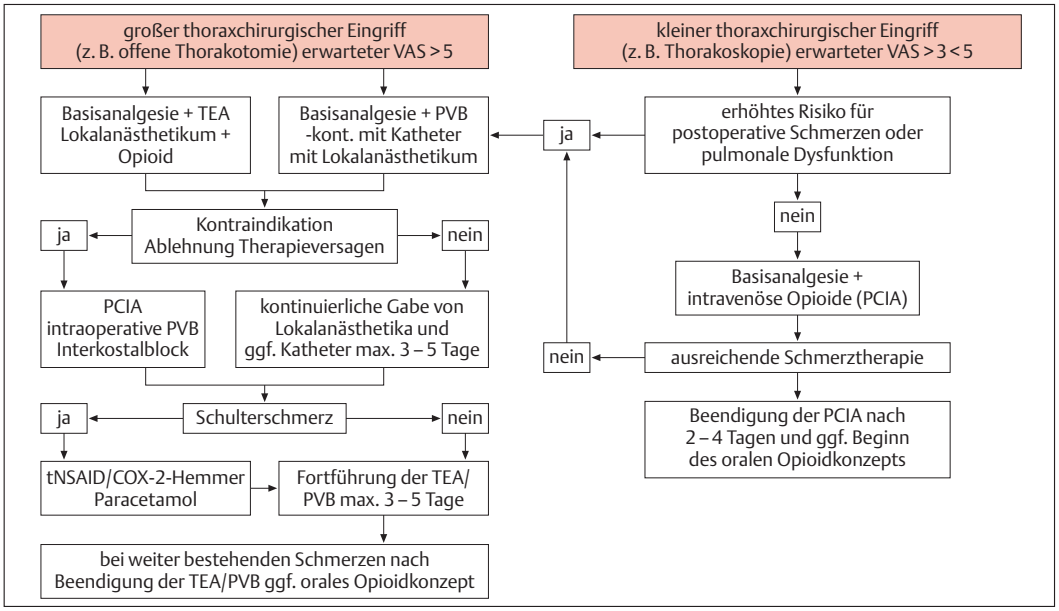

Abb. 15.**1** Stufenschema zur Behandlung postoperativer Schmerzen bei thoraxchirurgischen Eingriffen (TEA = thorakal-epidurale Analgesie, PVB = paravertebrale Blockade).

Pogatzki-Zahn u. a., Postoperative Schmerztherapie (ISBN 9783131435613) © 2007 Georg Thieme Verlag KG

zen auch bei kleineren, vermeintlich schmerzarmen thoraxchirurgischen Eingriffen die Wahl für ein regionales Analgesieverfahren (thorakale Epiduralanalgesie oder thorakale paravertebrale Blockade) fallen sollte. Natürlich muss beim Auftreten starker postoperativer Schmerzen – wie bei anderen operativen Eingriffen – in Kooperation mit dem Operateur ein chirurgisches Problem ausgeschlossen werden.

Die epidurale PCA bzw. i. v. PCA kann mit einem Nichtopioidanalgetikum als Basismedikation wie Paracetamol oder tNSAID kombiniert werden. Nach Beendigung der epiduralen PCA oder i. v. PCA kann bei Patienten mit weiter bestehenden Schmerzen ein orales Opioidkonzept (s. Kap. 5) mit einem mittelstarken bzw. starken Opioid (z. B. Oxygesic) fortgesetzt werden. Eine kurzfristige Analgesie mit einem oralen oder i. v. Opioid für die Entfernung der Thoraxdränagen ist ebenfalls angebracht.

- Bei schmerzarmen Eingriffen ist die Gabe eines Nichtopioidanalgetikums oder eines mittelstark wirksamen Opioids ausreichend.
- Bei Eingriffen mit NRS > 3 bzw. > 5 kann neben einer Basisanalgesie mit einem Nichtopioidanalgetikum (Paracetamol, ggf. NSAID aber Kontraindikationen beachten) eine patientenkontrollierte Opioidgabe oder ein patientenkontrolliertes regionales Analgesieverfahren eingesetzt werden.

Kernaussagen

Bei der Wahl des optimalen Analgesieverfahrens nach thorax- und kardiochirurgischen Eingriffen müssen immer die spezifische Kosten-Nutzen-Relation und die lokalen Gegebenheiten beachtet werden.

Aspekte wie Erfahrung im Umgang mit dem Verfahren, ausreichende strukturelle Voraussetzungen für die Durchführung (z. B. patientenkontrolliert versus kontinuierlicher Laufrate), die Nachsorge (z. B. Akutschmerzdienst) und das Monitoring (z. B. ausreichend geschultes Personal auf peripheren Stationen) spielen eine ebenso wichtige Rolle wie die Evidenz der Wirksamkeit.

Idealerweise sollte das Vorgehen im perioperativen Schmerzmanagement der Patienten klinikintern in Absprache mit allen beteiligten Disziplinen (Chirurgie, Anästhesie, Schmerztherapie, Physiotherapie) anhand eines Stufenschemas festgelegt, bekannt und auch dem Patienten gegenüber gut kommuniziert sein.

Literatur

Akrofi M, Miller S, Colfar S, Corry PR, Fabri BM, Pullan MD, Russell GN, Fox MA. A randomized comparison of three methods of analgesia for chest drain removal in postcardiac surgical patients. Anesth Analg 2005; 100(1): 205–209.

Bainbridge D, Martin JE, Cheng DC. Patient-controlled versus nurse-controlled analgesia after cardiac surgery – a meta-analysis. Can J Anaesth 2006; 53(5): 492–499.

Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. Anesth Analg 1998; 86(3): 598–612.

Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Giobbe R, Mancuso M, Ruffini E and Maggi G. Control of postoperative pain by transcutaneous electrical nerve stimulation after thoracic operations. Ann Thorac Surg 1997; 63(3): 773–776.

Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, Amanzio M, Bergamasco L, Casadio C, Cianci R, Giobbe R, Oliaro A, Bergamasco B, Maggi G. Neurophysiologic assessment of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 841–847.

Bjordal JM, Johnson MI, Ljunggreen AE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain. Eur J Pain 2003; 7(2): 181–188.

Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan J A Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. JAMA 2003; 290(18): 2455–2463.

Brichon PY, Pison C, Chaffanjon P, Fayot P, Buchberger M, Neron L, Bocca A, Verdier J und Sarrazin R. Comparison of epidural analgesia and cryoanalgesia in thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1994; 8(9): 482–486.

Bruce EA, Howard RF, Franck LS. Chest drain removal pain and its management: a literature review. J Clin Nurs. 2006; 15(2): 145–154.

Buvanendran A, Kroin JS, Kerns JM, Nagalla SNK, Tuman KJ. Characterization of a new animal model for evaluation of persistent postthoracotomy pain. Anesth Analg 2004; 99: 1453–1460.

Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. J R Soc Med 2006; 99(3): 132–140.

Carabine UA, Gilliland H, Johnston JR. McGuigan J. Pain relief for thoracotomy. Comparison of morphine requirements using an extrapleural infusion of bupivacaine. Reg Anesth 1995; 20(5): 412–417.

Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med. 2001; 20; 345(25): 1809–1817.

Pogatzki-Zahn u. a., Postoperative Schmerztherapie (ISBN 9783131435613) © 2007 Georg Thieme Verlag KG