

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Tübingen**

**Abteilung Kinderchirurgie und Kinderurologie mit Poliklinik**

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Fuchs**

**Vergleichende Analyse des peri- und postoperativen Verlaufs  
von Kindern mit abdominalen Tumoren mit und ohne  
Periduralkatheter**

**Inaugural-Dissertation**

**Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der**

**Medizinischen Fakultät**

**der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Stefanie Lang**

**aus Tübingen**

**2014**

**Dekan:**                    **Professor Dr. I.B. Autenrieth**  
1. Berichterstatter:    Professor Dr. S.W. Warmann  
2. Berichterstatter:    Professor Dr. R. Handgretinger

## ***Meiner Familie***

***“Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow.***

***The important thing is not to stop questioning.”***

Albert Einstein

Ergebnisse dieser Arbeit wurden in folgender Weise publiziert und präsentiert:

- Publikation:  
“Perioperative epidural analgesia in children undergoing major abdominal tumor surgery – a single center experience”  
Authors: SW. Warmann, S Lang, F Fiedeler, G Blumenstock, B Schlisio, M Kumpf, M Ebinger, G Seitz, J Fuchs: J Pediatr Surg, 2013, 49 (2014) 551–555.
- Oral presentation:  
“Additional epidural analgesia for major abdominal tumor surgery in Children”  
Presented at the 44th Annual Congress of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP), London, 05.-08.10.2012

**INHALTSVERZEICHNIS**

**1 EINLEITUNG..... - 7 -**

1.1 ALLGEMEINE ASPEKTE ..... - 7 -

1.2 ABDOMINALE SOLIDE TUMOREN DES KINDESALTERS ..... - 8 -

    1.2.1 *Neuroblastom*..... - 8 -

    1.2.2 *Nephroblastom*..... - 14 -

    1.2.3 *Lebertumoren*..... - 17 -

    1.2.4 *Rhabdomyosarkom*..... - 22 -

1.3 PERIOPERATIVE SCHMERZBEHANDLUNG ..... - 24 -

1.4 ALLGEMEINE PRINZIPIEN DER PERIDURALANÄSTHESIE ..... - 25 -

1.5 PRAKTISCHE DURCHFÜHRUNG DER PERIDURALANALGESIE ..... - 27 -

1.6 ZIELSETZUNG DER ARBEIT..... - 32 -

**2 MATERIALIEN UND METHODEN ..... - 33 -**

2.1 PATIENTEN UND EINSCHLUSSKRITERIEN ..... - 33 -

2.2 ANALGESIEKONZEPTE ..... - 33 -

    2.2.1 *Studiengruppe* ..... - 33 -

    2.2.2 *Kontrollgruppe*..... - 35 -

    2.2.3 *Schmerzskala* ..... - 35 -

2.3 SAMMLUNG PATIENTENORIENTIERTER DATEN (PDK-PROTOKOLLE, PFLEGEDOKUMENTATION, OP-BERICHTE) ..... - 36 -

2.4 DATENAUSWERTUNG ..... - 37 -

    2.4.1 *Bestimmung des operativen Schweregrades*..... - 37 -

    2.4.2 *PDK-assoziierte Daten* ..... - 38 -

    2.4.3 *Anästhesie- und OP-assoziierte Daten*..... - 38 -

    2.4.4 *Klinische Daten* ..... - 39 -

2.5 STATISTIK ..... - 41 -

**3 ERGEBNISSE..... - 42 -**

3.1 PATIENTENDATEN ..... - 42 -

    3.1.1 *Studiengruppe* ..... - 42 -

    3.1.2 *Kontrollgruppe*..... - 42 -

3.2 DIAGNOSEN UND OPERATIONEN..... - 42 -

3.3 SCHWEREGRADE DER OPERATIONEN ..... - 44 -

3.4 OPERATIONS-ASSOZIIERTE DATEN ..... - 44 -

    3.4.1 *Dauer der PDK-Anlage*..... - 44 -

    3.4.2 *Zeitpunkt der PDK-Anlage* ..... - 44 -

3.4.3	Liegezeit des PDK.....	- 44 -
3.4.4	PDK-assoziierte Komplikationen und Probleme.....	- 45 -
3.4.5	Einleitungszeit .....	- 45 -
3.4.6	Ausleitungszeit .....	- 45 -
3.4.7	Anästhesiezeit .....	- 46 -
3.4.8	Operationszeit .....	- 46 -
3.4.9	Zeit bis zur Extubation .....	- 46 -
3.4.10	Liegezeit auf der Intensivstation.....	- 47 -
3.5	SCHMERZSKALA .....	- 47 -
3.5.1	Schmerzlevel nach 24 Stunden .....	- 47 -
3.5.2	Schmerzlevel nach 72 Stunden .....	- 48 -
3.5.3	Piritramid- oder Morphingabe .....	- 49 -
3.6	KLINISCHE PARAMETER.....	- 50 -
3.6.1	Zeit bis zum vollständigen Kostenaufbau .....	- 50 -
3.6.2	Zeit bis zur vollständigen Mobilisation .....	- 50 -
3.6.3	Zeit bis zum ersten Stuhlgang.....	- 50 -
3.6.4	Zeit bis zur Entfernung des Blasenkatheters.....	- 51 -
3.6.5	Liegedauer.....	- 51 -
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>- 52 -</b>
4.1	ALLGEMEINES.....	- 52 -
4.2	EIGENE ERGEBNISSE .....	- 55 -
4.3	BEDEUTUNG DER PDK-ANALGESIE FÜR PÄDIATRISCH-ONKOLOGISCHE PATIENTEN .....	- 60 -
4.4	STELLENWERT IM VERGLEICH MIT DER INTERNATIONALEN LITERATUR.....	- 61 -
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>- 63 -</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>- 65 -</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>- 72 -</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>- 73 -</b>
8.1	STATISTISCHE AUSWERTUNGEN .....	- 73 -
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>- 78 -</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Allgemeine Aspekte

Die pädiatrische Onkologie konnte in den letzten Jahrzehnten bei betroffenen Kindern eine stetige Verbesserung der Überlebensraten erzielen. Insbesondere wurden diese einerseits durch die Etablierung prospektiver multizentrischer Behandlungsstudien erreicht sowie andererseits durch die Einführung und Weiterentwicklung einer kombinierten Therapie bestehend aus den Komponenten Chemotherapie, Chirurgie und Radiotherapie. Über die Jahre wurden die einzelnen Komponenten der Therapie kontinuierlich verbessert und ausgebaut. Beispielhaft sollen an dieser Stelle die Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation, die erweiterte Resektion und die Brachytherapie erwähnt werden. In Tabelle 1 ist die Häufigkeitsverteilung von soliden Tumoren im Kindesalter aufgezeigt.

<i>Tumorentität</i>	<i>Anteil [%]</i>
Neuroblastome	6-9
Weichteilsarkome und sonstige extraossäre Sarkome	5-7
Nierentumore	4-6
Maligne Knochentumore	4-6
Keimzelltumore	2,5-3,5
Retinoblastome	2-3
Lebertumore	0,7-1,2
Seltene solide Tumore (Schilddrüsenkarzinome, Nebennierenkarzinome)	1,1-1,7

*Tabelle 1: Häufigkeit extrakranieller solider Tumoren bei den malignen kindlichen Erkrankungen im Kindesalter in Prozent (1).*

Neben der Weiterentwicklung der konservativen Therapieansätze, durchlief die chirurgische Therapie andauernde Fortschritte, was zum einen als wesentlicher Beitrag

zu verbesserten Überlebensraten anzusehen ist, auf der anderen Seite jedoch durch erweiterte chirurgische Maßnahmen größere OP-Traumen induziert.

Durch diese Entwicklung rückt die perioperative Behandlung der Kinder in den Vordergrund. Ein zentraler Bestandteil der perioperativen Versorgung der Kinder bildet das Schmerzmanagement. Insbesondere die spezifische Anästhesie bei Kindern und die intensivmedizinische Betreuung nehmen hierbei eine Sonderstellung ein. Durch neue Erkenntnisse zum Schmerzempfinden bei Kindern sowie durch die Erkenntnis von meist erheblich ineffizient ausgeführte Schmerztherapien wurde die adäquate und optimierte Analgesie insbesondere in kinderchirurgischen Zentren eine elementare zu erfüllende Bedingung in der chirurgischen Therapie von pädiatrisch onkologischen Patienten (2).

Ein zunehmend verwendeter Ansatz zur Behandlung von perioperativem Schmerz stellt die Applikation analgetischer Substanzen über einen peridural eingelegten Katheter dar. Dieses Konzept wird komplettiert durch periphere Analgetika, welche nach einem festen Applikationsschema additiv gegeben werden. Dieses Schmerzkonzept wird in der kinderchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen seit 2008 konsequent umgesetzt.

Bisher setzten sich nur wenige Arbeiten mit der Analyse der periduralen Analgesie bei Kindern auseinander. Im onkochirurgischen Bereich gibt es bis dato keinerlei vergleichende Analyse.

## **1.2 Abdominale solide Tumoren des Kindesalters**

In Tabelle 1 ist die Häufigkeit der extrakraniellen soliden Tumoren im Kindesalter aufgelistet. In den folgenden Abschnitten sollen die für die vorliegende Studie wichtigsten Tumore besonders hervorgehoben und näher beschrieben werden.

### **1.2.1 Neuroblastom**

Mit einer Inzidenz von 1,3 : 100 000 und einem prozentualen Anteil von 8% an der Gesamtzahl der Tumoren im Kindesalter stellt das zu den embryonalen Tumoren gehörende Neuroblastom den häufigsten extrakraniell gelegenen soliden Tumor im Kindesalter dar. Mit einem Altersgipfel von 13 Monaten ist das Neuroblastom ein



Tumor des Säuglings- und Kleinkindesalters, zeigt aber hier keine Geschlechtspräferenz (3) (4), (5).

Lokalisation der Neuroblastome:

<i>Lokalisation</i>	<i>Häufigkeit in Prozent</i>
Abdominal-retroperitoneal im Bereich der Nebennieren	51%
Abdominal-retroperitoneal Extrarenal	26%
Dorsales Mediastinum	13%
Zervikal, pelvin, sakrokokzygeal	10%

*Tabelle 2: Topographische Verteilung der Neuroblastome (6)*

Symptomatisch werden die Neuroblastome, bedingt durch ihre unterschiedliche Lokalisation, auf verschiedene Art und Weise. Zu circa 50% sind sie vom Nebennierenmark ausgehend und können hier lokal infiltrativ zu einer Ummauerung des Ureters und daraus resultierend zu einer Hydronephrose führen. Weitere 30% der Neuroblastome gehen vom sympathischen Grenzstrang aus und werden im Abdomen als Tumor durch die Verdrängung anderer Strukturen und durch unspezifische Symptome wie allgemeine Abgeschlagenheit, Fieber und Gewichtsverlust auffällig (7).

Die Stadieneinteilung erfolgt nach den Kriterien des INSS (International Neuroblastoma Staging System), die das Metastasierungsverhalten, die Resektabilität, den Befall der den Tumor umgebenden Lymphknoten und die regionale Ausdehnung des Primärtumors, insbesondere die Mittellinienüberschreitung, berücksichtigen. Ein Sonderfall stellt das Stadium 4S dar, das sich auf das Säuglingsalter begrenzt und trotz Disseminationen in Knochenmark, Haut und Leber mit hohen Spontanremissionsraten einhergeht. Bei einem Knochenmarksbefall dürfen per definitionem zur Zuteilung zu diesem Stadium aber nicht mehr als 10% der Zellen maligne sein (3).

Ein neueres und speziell zum einheitlichen Vorgehen in der chirurgischen Therapie ausgelegtes System stellt das 2009 vorgestellte INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) dar. Im Vergleich zur INSS-Klassifikation beinhaltet es den entscheidenden Vorteil der prä-therapeutischen Risikostratifizierung gegenüber dem postoperativen Staging der INSS. Das INRGSS beinhaltet das Vorhandensein von IDRFs (Image Defined Risk Factors) wie die Infiltration der großen Gefäße wie Aorta, Vena Cava oder der Mesenterialgefäße, die schon in der präoperativen Diagnostik erkennbar sind und so zu einer risikoadaptierten Operationsplanung beitragen. Das System der INSS benötigt zur Stadieneinteilung dagegen Faktoren, die erst die Operation erbringen kann, wie beispielsweise das Resektionsausmaß (8), (3).

Zur weiteren Risikostratifizierung und genaueren international gültigen Behandlungsplanung werden die Patienten mit einem Neuroblastom bei der Diagnosestellung in Risikogruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko eingeteilt. Diese Zuteilung geschieht über molekulargenetische Marker wie dem MYCN-Status, dem Chromosom1p-Status, dem Tumorstadium und dem Alter des Patienten. Hierbei ist zu erwähnen, dass der MYCN-Status den wichtigsten biologischen Stratifizierungsfaktor darstellt, was bei einer bestehenden Amplifikation von MYCN die Prognose und damit auch die chirurgische Strategie entscheidend beeinflusst (9), (10). Die meisten Patienten werden bei Diagnosestellung der Hochrisiko-Gruppe zugeordnet (9).

Die Neuroblastomtherapie erfolgt hierzulande nach den Empfehlungen der Therapieoptimierungsstudien der GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie). Gemäß ihrer Risikostratifizierung wird in der Therapie der Neuroblastome ein multimodales Therapiekonzept verfolgt, das je nach Befund die chirurgische Resektion, die Chemotherapie und strahlentherapeutische Interventionen beinhaltet.

#### *Die Rolle der Chirurgie beim Neuroblastom*

Einerseits wird in der Regel mit der Biopsie die Diagnosestellung und Spezifizierung sowie andererseits mit der Resektion das therapeutische Vorgehen bestimmt und die Rolle der Chirurgie beim Neuroblastom definiert. Die Tumorbiopsie dient insbesondere zur Gewinnung von Material zur histologischen und biologischen Aufarbeitung des Tumors und trägt zur Stratifizierung und Festlegung des Therapieplanes bei.

Die eigentliche Tumorresektion abdomineller Neuroblastome erfordert präoperativ zur OP-Planung eine genaue Bildgebung, da insbesondere die abdominellen Mittellinien-Neuroblastome zumeist die großen abdominellen Gefäße der Mittellinie ummauern sowie mit parenchymatösen Organen und dem Zwerchfell verwachsen sein können, was eine einfache anatomische Resektion oft nicht möglich macht. Auf Grund dieser Charakteristika der Neuroblastome ist bei den Patienten der mittleren und Hochrisikogruppe eine neoadjuvante zytostatische Therapie von insgesamt 4-6 Zyklen erwägenswert, um das Verletzungsrisiko wichtiger Strukturen bei einer chirurgischen Resektion zu erniedrigen.

Der Zugangsweg zur Resektion wird meist über eine quere Oberbauchlaparotomie gewählt und es wird versucht, nach vollständiger Erfassung der Ausdehnung des Tumors, ihn unter Erhalt der ummauerten Strukturen frei zu präparieren und zu entfernen. Dabei erfolgt eine Lymphadenektomie von makroskopisch auffälligen ipsi- und kontralateralen Lymphknoten (11).

Hinsichtlich des Einflusses der Radikalität der Operation auf die Prognose bei Hochrisiko-Tumoren bestehen unterschiedliche Meinungen. Ein Teil der wissenschaftlichen Autoren geht davon aus, dass eine inkomplette Resektion entsprechender Neuroblastome bei komplexer Ummauerung großer abdomineller Gefäße nicht mit schlechteren Überlebensraten einhergeht und gleichzeitig die Rate an postoperativen Komplikationen gering gehalten wird (12). Andererseits jedoch wurde gezeigt, dass Kinder über 12 Monaten mit lokalisiertem Tumor sehr wohl durch eine komplette Resektion des Neuroblastoms profitieren, auch wenn eine komplette Ummauerung großer Gefäße die Resektion erschwert und postoperative Komplikationen induziert werden könnten. Hierbei konnten niedrigere Raten an Tumorprogress sowie höhere Überlebensraten für Kinder nach komplexer Resektion gezeigt werden. Diese letztere Haltung scheint sich in jüngerer Zeit zunehmend durchzusetzen und auch die Abteilung Kinderchirurgie und – urologie Tübingen verfolgt dieses Therapiekonzept konsequent (13), (14). Zukünftig gilt es zu evaluieren, inwiefern IDRFs in die Prognose von lokalisierten Neuroblastomen mit einbezogen werden können (15).

Insbesondere bei der Resektion von Mittellinien-Neuroblastomen in fortgeschrittenem Stadium, welche große Gefäße wie die Vena Cava oder die Aorta umwachsen, stellt die

sorgfältige präoperative Diagnostik eine elementare Voraussetzung für das Gelingen der Resektion dar. Intraoperativ ist es mitunter schwierig die Grenze des Tumors, der oft die Tunica Adventitia der Gefäße infiltriert hat, zu ermitteln. Mitunter erfolgt die Präparation scharf von den Gefäßen weg. Bei einer solchen Vorgehensweise ist eine en-bloc-Exzision häufig nicht durchführbar und der Tumor muss zur Absetzung von den ummauerten Strukturen mittels „piecemeal“-Technik reseziert werden (11), (14).

Diese Problematik stellt einen der Gründe dar, warum schon intraoperativ die Möglichkeit von postoperativen Komplikationen bedacht und bewusst vorgebeugt werden muss: Typische Komplikationen sind Blutungen aus den großen abdominellen Gefäßen, renale Dysfunktionen auf Grund arterieller oder venöser Gefäßverletzung oder Thrombenbildung, eine Lymphleckage durch eine intraoperative Verletzung von Lymphgefäßen und als Spätkomplikation die Bridenbildung (11).

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Laparoskopie in der Chirurgie mit ihren Vorteilen des primär geringeren Operationstraumas sowie der geringeren Rehabilitationszeit und durch die sich ständig weiterentwickelnde Technik des Instrumentariums etabliert. Auch in der pädiatrischen Chirurgie ist die Laparoskopie als Operationsmethode bei bestimmten Operationen wie beispielsweise der Fundoplicatio oder der laparoskopischen Appendektomie mittlerweile Standard der Therapie. Jedoch existieren bisher zur Anwendung dieser Technik bei malignen soliden Tumoren, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien, noch keine ausreichenden Daten über die Vorteile, die Sicherheit der kompletten Resektion sowie aus ihren resultierenden Komplikationen gegenüber der offenen Technik. In nächster Zukunft gilt es diese durch multizentrisch angelegte prospektive Studien zu ermitteln (16), (17), (18). Eine mögliche Anwendung der minimal-invasiven Chirurgie ergibt sich bei den Nebennieren-Neuroblastomen, da entsprechende Erfahrungen mit vereinzelt Serien bei Erwachsenen mit kleinen Herden schon positive Ergebnisse lieferten und die minimal-invasive Chirurgie bei benignen Läsionen hier empfohlen wird (19). Jedoch ist bei den malignen Tumoren äußerste Vorsicht angezeigt, da die Anwendung der minimalinvasiven Chirurgie bei Nebennierentumoren, die differentialdiagnostisch teilweise nicht sicher abzugrenzen sind, mit einer höheren Letalität einhergeht. Bei Kindern betrifft dies insbesondere das Nebennierenrindengewebe. Insbesondere bei den Nebennieren-Neuroblastomen gilt es daher die Vorteile der minimal-invasiven Chirurgie in Langzeitstudien zu ermitteln (19).

Postoperativ erfolgt bei Patienten ab der mittleren Risikogruppe gemäß der Einteilung der NB 2004 Studie der GPOH eine Chemotherapie mit Induktions- und Konsolidierungstherapie. In der Hochrisikogruppe kann zudem eine myeloablative Therapie mit einer anschließenden Stammzelltransplantation nötig werden (9), (10), (20). Auch zeigten neuere Therapieansätze wie beispielsweise die Behandlung mit dem monoklonalen Anti-GD2-Antikörper gegen das Gangliosidmolekül GD2, das auf der Oberfläche von Neuroblastomzellen nachgewiesen wurde, in der Vergangenheit positive Ergebnisse. Dies und der vielversprechende Therapieansatz mit Inhibitoren der anaplastischen Lymphomkinase sowie der Aurora Kinase A gilt es zukünftig durch weitere Arbeiten zu untermauern (3), (9). Gemäß den Kriterien der INRC (International Neuroblastoma Response Group) erfolgen nach der chemotherapeutischen Behandlung eine Evaluation zum therapeutischen Ansprechen des Tumors und abhängig davon eine interdisziplinäre Re-Evaluation des Therapieplans.

Die Prognose bei erkrankten Patienten ist stark Stadien- und damit auch altersabhängig. Patienten unter einem Jahr und solche mit den Stadien I, II und IV-S haben eine signifikant bessere Prognose als Patienten in dem Krankheitsstadium III und IV. Für alle Stadien erfolgte aber durch die konsequente Erfassung und Behandlung im Rahmen der GPOH-Studien in den letzten Jahrzehnten eine Verbesserung der Überlebensraten Stadien übergreifend von 52% Anfang der 80er Jahre auf 75% bei Diagnosestellung zwischen 2000 und 2004 (3). Bei einer alleinigen Betrachtung der Hochrisikogruppe stagniert die 5-Jahres-Überlebensrate aber noch bei rund 40% (20).

Eine besondere Stellung hinsichtlich Therapie und Prognose in dieser Gruppe haben die Ganglioneurome, die histologisch bedingt zu den benignen Tumoren gerechnet werden. Sie bestehen hauptsächlich aus Schwann-Zell-Stroma und Ganglienzellen, die teils unreif und teils ausgereift sind. Sie stellen damit die reifste und mit circa 15% eine eher kleinere Untergruppe der Neuroblastome dar. Durch ihre Benignität ist bei ihnen die chirurgische Resektion als alleinige therapeutische Vorgehensweise ausreichend (3).

### 1.2.2 Nephroblastom

Das Nephroblastom (Wilms-Tumor) ist mit einer Inzidenz von 7 zu 1 000 000 einer der häufigsten bösartigen soliden Tumoren bei Kindern unter 15 Jahren und steht mit einem Anteil von 6% an der Gesamtzahl aller im Kindesalter vorkommenden Tumoren an 6. Stelle (21). Es besteht eine Mädchenwendigkeit und der Altersgipfel liegt zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr (5). Das Nephroblastom tritt gehäuft im Zusammenhang mit Syndromen wie zum Beispiel dem WAGR-Syndrom, dem M. Recklinghausen, dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom oder kongenitalen urogenitalen Fehlbildungen auf. Diese Syndrome stellen aber keine Voraussetzung für dessen Auftreten dar. Es kann uni- oder in etwa 5% der Fälle bilateral auftreten und manifestiert sich meist als schmerzloser, palpabler und zum Teil auch sichtbarer abdomineller Tumor. Bei etwa 10% der Fälle bestehen bei der Diagnosestellung Metastasen, welche am häufigsten die Lunge befallen (22).

Zur Stadieneinteilung werden verschiedene Systeme herangezogen. So etwa die SIOP-Klassifikation (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) anhand dessen hier die Therapie des Nephroblastoms aufgezeigt werden soll. Die Einteilung in die Stadien erfolgt nach der Ausbreitung des Tumors, nach der Überschreitung der Tumorkapsel, nach befallenen lokalen Lymphknoten, Fernmetastasen und einer etwaigen Bilateralität. Werden bei dem Patienten bei der Diagnosestellung Fernmetastasen gefunden, liegt ein Stadium IV vor. Bei einer Bilateralität wird der Tumor nach SIOP automatisch dem Stadium V zugeteilt (6). Eine andere Klassifikation ist das Staging System der National Wilms Tumor Study Group der USA, in dem die explizite Erfassung eines bilateralen Tumors fehlt und somit nur 4 verschiedene Stadien unterschieden werden (22).

Die Nephroblastomtherapie erfolgt hierzulande bei Kindern unter 6 Jahren mittels neoadjuvanter Chemotherapie, was zu einem präoperativen Downstaging, zur Reduktion der Blastem-haltigen Anteile der Tumore sowie zur Verringerung der sekundären Chirurgie führt. Darüber hinaus wird eine Reduktion von intraoperativen Tumorrupuren erreicht. Der Nutzen dieser präoperativen Behandlung wurde in neueren Studien bekräftigt (23). Kinder zwischen 6 und 16 Jahren erhalten wegen der unklaren Diagnose beziehungsweise wegen der Toxizität der Chemotherapie bei Neugeborenen eine primäre chirurgische Behandlung. Nach der Resektion werden die Patienten in der

SIOP- Systematik zur optimierten Risikostratifizierung einer Low-, Intermediär- und High-Risk Gruppe zugeteilt und so entsprechend therapiert (siehe Tabelle 2) (24).

<b><i>Risikogruppe</i></b>	<b><i>Histologischer Subtyp</i></b>
<b>Low-Risk Gruppe</b>	kongenitales mesoblastisches Nephrom Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom Komplett nekrotisches Nephroblastom
<b>Intermediär-Risk Gruppe</b>	Nephroblastom: epitheloider Typ Nephroblastom: Stroma-Typ Nephroblastom: gemischter Typ Nephroblastom Regressiver Typ mit fokaler Hyperplasie
<b>High-Risk Gruppe</b>	Nephroblastom: Blastem-Typ Nephroblastom mit diffuser Anaplasie

*Tabelle 3: Malignitätsgrade und Subtypen des Nephroblastoms nach SIOP (22).*

Eine besondere Stellung nehmen die bilateralen Nephroblastome ein bei denen, im Hinblick auf eine nierenerhaltende Resektion mit Erhalt von möglichst viel Nierenparenchym, die Dauer der präoperativen Chemotherapie individualisiert angepasst wird.

*Die Rolle der Chirurgie beim Nephroblastom*

Bei der chirurgischen Therapie ist das angestrebte Hauptziel die R0-Resektion und die Entfernung etwaiger Fernmetastasen, da davon die Prognose und das Langzeitüberleben der Patienten entscheidend bestimmt werden. In Abhängigkeit von der präoperativen Bildgebung und der intraoperativen Darstellung des Tumors erfolgt bei unilateraler Affektion die chirurgische Therapie durch eine Tumornephrektomie oder eine nierenerhaltende Tumorresektion. Bei bilaterlateralen Nephroblastomen wird möglichst

immer ein organerhaltendes Vorgehen angestrebt. Wobei sowohl eine einseitige Tumorenukleation mit kontralateraler Nephrektomie als auch eine beidseitige partielle Tumornephrektomie zur Anwendung kommen kann. Eine partielle Nephrektomie bei unilateralen Tumoren ist insbesondere bei der Infiltration von extrarenalen Strukturen oder des Nierenkelchsystems, bei einer intravasalen Tumorausdehnung, bei Zustand nach einer Ruptur oder Biopsie sowie bei einem multifokalen Tumor kontraindiziert. Präoperativ gesicherte, nach der Chemotherapie weiterhin im CT bestehende Metastasen, können je nach Lage, Anzahl und Erreichbarkeit sowohl mittels Bestrahlung als auch chirurgisch therapiert werden. Neuere Studien zeigen hier bei erfolgreicher Behandlung der Metastasen ein Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 80% in dieser Subpopulation (23). Neuere Studien zeigen, dass Merkmale der Tumorbiologie einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose von Lungenmetastasen bei einem bestehenden Nephroblastom haben. Damit wird die Bedeutung der Stadieneinteilung der Tumoren auf Grund ihres biologischen Verhaltens und der Stadium angepassten Therapie unterlegt (25), (26).

Eine gefürchtete und hinsichtlich ihrer Vorbeugung und Behandlung kontrovers diskutierte intraoperative Komplikation stellt die Tumorruptur dar. Generell gilt es eine Tumorruptur, bei der es zu einer Streuung der Tumorzellen kommt, zu vermeiden, da diese ein Upgrading darstellt, postoperativ eine Radiatio induziert und somit mit einer erheblich höheren Therapieintensität einhergeht (27).

Auch bei Nephroblastomen gibt es die Möglichkeit der Resektion mittels minimal invasiver Technik. Jedoch ist die Laparoskopie im Hinblick auf die Gefahr einer Tumorruptur kritisch zu sehen und bedarf einer individuellen präoperativen Risikoabwägung. Weiterhin ist die Suffizienz des Lymphknotensamplings bei der minimal invasiven Technik nicht klar. Derzeit wird die Rolle der minimal invasiven Chirurgie bei Wilmstumoren in einer Studie der SIOP Renal Tumor Study Group evaluiert (28).

Bei Nephroblastomen prognostisch entscheidend sind das Ansprechen des Primärtumors auf die neoadjuvante Chemotherapie, das Vorhandensein von Fernmetastasen, das Ansprechen der Fernmetastasen auf die Chemotherapie und die komplette Resektion des Tumors mit Schaffung einer R0-Situation. Aktuelle multivariate Analysen der Studien unterstreichen die Notwendigkeit eines Lymphknotensamplings bei Tumorresektion



sowie die Korrelation zwischen Lymphknotenbefall und Rezidivrate bzw. Gesamtüberleben (29), (30). Wobei nach Godzinski et al. das Ansprechen des Tumolvolumens auf die neoadjuvante Chemotherapie keine Rückschlüsse auf einen etwaigen Lymphknotenbefall zuzulassen scheint (31).

Auf Grund seiner ausgesprochen guten Strahlenempfindlichkeit stellt die Strahlentherapie in der Behandlung des Nephroblastoms eine Option dar. Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung von effizienten Chemotherapieschemata vor allem durch die SIOP RTSG sowie von chirurgischen Techniken ist diese Option aber nur noch in ausgewählten lokalen Risikosituationen und bei der Behandlung von postoperativ weiterhin radiologisch sichtbaren pulmonalen Metastasen notwendig (32).

### 1.2.3 Lebertumoren

Obwohl die malignen Lebertumoren bei der Gesamtzahl aller im Kindesalter vorkommenden Tumorentitäten nur etwa 1-4% ausmachen, stellen sie bei den soliden intraabdominellen Tumoren die dritthäufigste Entität dar und reihen sich damit direkt hinter den Neuroblastomen und den Nephroblastomen ein. Betrachtet man die Gruppe der Lebertumoren näher, machen rund zwei Drittel die malignen Tumoren aus und ungefähr ein Drittel die benignen Tumore (33), (33), (34). Im Folgenden soll exemplarisch anhand der in dieser Studie vorkommenden leberspezifischen Entitäten auf diese heterogene Gruppe der Lebertumoren eingegangen werden.

#### 1.2.3.1 Hepatoblastom

Das Hepatoblastom stellt mit circa 50% den häufigsten malignen Lebertumor im Kindesalter dar, wobei der Tumor mit Zellen embryonalen Ursprungs zu 80-90% in den ersten 5 Lebensjahren auftritt. Das regelmäßig primär nicht resektable Hepatoblastom fällt meist durch unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, Anämie oder auch als palpabler Tumor im Oberbauch auf.

Bei der Stadieneinteilung unterscheidet man zwischen der prä-therapeutischen Einteilung mittels des PRETEXT-Systems (Pre-treatment-Extension) der SIOP zur Beurteilung der Tumorausdehnung und Risikostratifizierung sowie der postoperativen Einteilung, welche zum Beispiel durch die COG verwendet wird (35). Das PRETEXT-System mit den Stadien I bis IV und der Zuteilung der Läsion zu den 4 Lebersektoren

berücksichtigt bei der Einteilung auch das Vorhandensein von Metastasen, die Beteiligung der Vena Cava und der Vena Portae sowie eine extrahepatische Ausdehnung. Zur Stratifizierung erfolgt die Einteilung in eine Standard- und eine Hochrisikogruppe, die bei den unterschiedlichen Behandlungsprotokollen der COG (Children's Oncology Group), SIOP und GPOH im Detail voneinander abweicht (36). Trotz allem lässt sich die Hochrisikogruppe über die Kriterien Multifokalität, Invasion großer Gefäße, Nachweis von Metastasen, Lymphknotenbefall und niedrigem Alphafetoproteinspiegel (<100/l) definieren, die eine primär intensivere Chemotherapie erhalten. Patienten, die diese Kriterien nicht aufweisen, gehören zu der Gruppe der Standardrisikohepatoblastome.

Die Chemotherapie stellt eine wichtige Säule zur primären Behandlung des Hepatoblastoms sowie zum präoperativen Downstaging dar und ist beim Hepatoblastom in allen Stadien indiziert (37). In der Standardgruppe wird mittlerweile auch die Behandlung mit Cisplatin als Monotherapie empfohlen, da Studienergebnisse zeigen, dass eine Monotherapie sowie eine folgende chirurgische Resektion ausreichend sind und gleiche Überlebensraten wie bei einer Kombitherapie mit Cisplatin und Doxorubicin erreichen (38). Die Hochrisikogruppe erhält eine kombinierte Chemotherapie aus Cisplatin- und Doxorubicin-Zyklen (39), (40). Durch die zytostatische Therapie können 85% der primär nicht resektablen Hepatoblastome in Größe und Lage verändert werden, so dass eine Resektion möglich ist (33), (41).

Die zweite Säule der Hepatoblastomtherapie stellt die Tumorresektion dar, wobei eine komplette Resektion der wichtigste prognostische Faktor ist, der das Überleben der Kinder bestimmt (42). Patienten mit einem komplett resektablen Hepatoblastom zeigen Überlebensraten über 90%, wogegen Patienten mit bei Diagnosestellung schon metastasiertem Hepatoblastom lediglich Überlebensraten zwischen 20 und 50% haben (40), (37). Die SIOPEL-Gruppe (International Childhood Liver Tumour Strategy Group) postuliert hier eine radikale Chirurgie und eine intensiviertere Chemotherapie (23).

Eine zunehmend angewandte Therapieoption bei nicht resektablen Hepatoblastomen stellt die Lebertransplantation dar, die bei primärer Anwendung Überlebensraten von bis zu 85% zeigt (33), (43). Bei einer sekundären Transplantation nach einer inkompletten Resektion oder bei Progredienz des Tumors beträgt diese Rate nur noch maximal 35%

und verdeutlicht somit die Bedeutung der präoperativen Risikostratifizierung (44). Auch hier erfolgt zuerst bei allen Kandidaten eine neoadjuvante Chemotherapie nach Protokoll wenn eine primäre Lebertransplantation in Erwägung gezogen wird. (45). Die SIOPEL-Gruppe empfiehlt die primäre Lebertransplantation bei Hochrisiko-Hepatoblastomen im Stadium PRETEXT III und bei allen PRETEXT IV Tumoren.

### *1.2.3.2 Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC)*

Das HCC stellt im Kindesalter eine sehr seltene Entität mit einer Inzidenz von 0,5 bis 1,0 Fällen pro 1 000 000 dar und hat seinen Altersgipfel bei 10,0 bis 11,2 Jahren (34). Studien zeigten, dass etwa 33% der HCC auch im Kindesalter mit einer vorausgehenden Leberzirrhose durch beispielsweise das seltene Fanconi Syndrom oder einer kongenitalen Fehlbildung der Gallenwege assoziiert sind. Ein weitaus größerer Teil tritt anders als im Erwachsenenalter ohne vorausgehende Leberzirrhose auf, ist aber möglicherweise mit verschiedenen metabolischen Störungen wie Tyrosinämie assoziiert. Wegen der beobachteten biologischen Unterschiede geht man aber derzeit davon aus, dass das kindliche HCC zwischen dem HB und dem HCC bei Erwachsenen eine eigene Entität ausmacht.

Die Stadieneinteilung des HCC richtet sich weitgehend nach der des Hepatoblastoms. Derzeit liegt ein Fokus der wissenschaftlichen Analyse auf der Erforschung der Tumorbiologie in Abgrenzung zum Hepatoblastom und zum HCC bei Erwachsenen.

Die Therapie des HCC gestaltet sich schwierig, da die Diagnose oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt wird und Studien das Nutzen einer neoadjuvante Chemotherapie auf Grund der Chemotherapieresistenz des HCC kontrovers einschätzen. In einer aktuellen Behandlungsstudie wird im Moment eine Therapie mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib zusammen mit den Chemotherapeutika Cisplatin und Doxorubicin erprobt (34), (37), wobei primär resektable HCC ohne neoadjuvante Chemotherapie operiert werden. Die chirurgische Resektion richtet sich in Anlehnung an die des Hepatoblastoms, wobei bei einem HCC ein Sicherheitsabstand von mindestens 2cm angestrebt wird. Die zur Listung für eine Lebertransplantation bei Erwachsenen erstellten MILAN-Kriterien werden beim kindlichen HCC insbesondere wegen der zunehmenden Rolle der Organlebendspende mittlerweile kontrovers diskutiert. Für das HCC bei Kindern werden Überlebensraten nach einer Transplantation

von 60-80% erreicht. Weitere aus der Leberchirurgie bekannte Verfahren wie die arterielle Chemoembolisation oder die Radiofrequenzablation von einzelnen Leberherden, haben bisher keinen hohen Stellenwert und werden in der pädiatrischen Leberchirurgie als palliative Maßnahmen genutzt.

### *1.2.3.3 Die Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)*

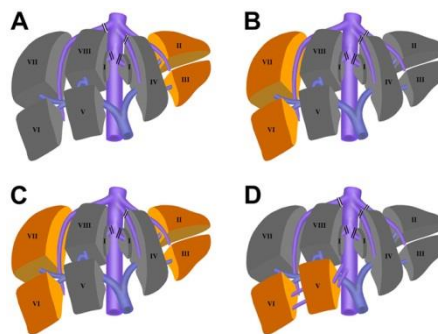
Diese Entität stellt einen benignen Lebertumor dar, der im Kindesalter mit einem ungefähr 2%igen Anteil an allen Lebertumoren insgesamt sehr selten ist und oft durch Zufall entdeckt wird (46). Er tritt zum Teil in Zusammenhang mit vaskulären Malformationen und Hämangiomen auf. Durch die relativ geringe Erfahrung mit FNH im Kindesalter werden von verschiedenen Autoren unterschiedliche Vorgehensweisen postuliert, die von einer Resektion der Läsion bis hin zu einer „wait-and-see“-Strategie reichen. Neuere Studien beschreiben ein Auftreten nach der Therapie von anderen malignen Erkrankungen. Das Auftreten der FNH ist insbesondere nach der Chemotherapie mit Alkylantien und nach der Bestrahlung der Leber (47) sowie simultan mit einem Hepatozellulären Karzinom gehäuft. Auch postulieren neuere Studienergebnisse das vermehrte Auftreten einer FNH als Spätkomplikation bei Patienten mit Neuroblastomen im Stadium IV, wofür ebenfalls die in der Chemotherapie eingesetzten Alkylantien verantwortlich gemacht werden (48). Daher wird von verschiedenen Gruppen eine Resektion befürwortet, nach der sich bei dieser Leberläsion eine exzellente Prognose zeigt (49), (34), (50).

### *Die Rolle der Chirurgie bei den Lebertumoren im Kindesalter*

Je nach Lokalisation und Ausmaß der zu entfernenden Leberläsion stehen verschiedene Möglichkeiten der Leberresektion zur Auswahl. Eine anatomische Resektion ist der atypischen Resektion ohne Berücksichtigung der Lebersegmente vorzuziehen, da hier eine niedrigere Rezidivrate nachgewiesen werden konnte (42), (37). In jüngerer Zeit wurde die Durchführung virtueller Bildgebungsverfahren im Rahmen der OP-Planung positiv evaluiert (51).

Der Zugangsweg erfolgt meist über eine quere oder inverse T-förmige Oberbauchlaparotomie. Bei gegebener Indikation kann zwischen einer Hemihepatektomie, einer erweiterten Rechtsresektion (Resektion der Segmente IV-VIII), einer erweiterten Linksresektion (Resektion der Segmente I-II & IV-VIII) sowie

einer Mesohepatektomie (Entfernung der Segmente Iva / IVb / V / VIII±I) zur Resektion von zentralen Lebertumoren gewählt werden (siehe Abbildung 1) (52). Die Mesohepatektomie bringt gegenüber der erweiterten Rechtsresektion ein geringeres Risiko für ein postoperatives Leberversagen mit sich (34). Bei Tumoren, die beide Leberlappen betreffen, ist eine erweiterte Links- oder Rechtsresektion möglich, wenn die Möglichkeit zum Belassen eines ausreichenden tumorfreien Lebersektors besteht. Eine Gefäßummauerung des Tumors beispielsweise der Vena Cava muss auch nicht unbedingt eine Indikation für eine primäre Lebertransplantation sein, wenn die Vene en-bloc reseziert und durch einen Gefäßersatz ausgetauscht werden kann (42). In Einzelfällen bei Ausfall sonstiger Optionen kann auch die Durchführung erweiterter atypischer Verfahren wie beispielsweise die atypische erweiterte Linksresektion bei Ummauerung der drei hepatischen Hauptvenen erfolgreich angewendet werden, wie von Superina et al. vorgeschlagen (53).



*Abbildung 1: Darstellung der verschiedenen Möglichkeiten einer Leberteileresektion (A: erweiterte Rechtsresektion, B: erweiterte Linksresektion, C: Mesohepatektomie, D: erweiterte atypische Linksresektion) (54)*

#### 1.2.4 Rhabdomyosarkom

Mit einer Inzidenz von 5 zu 1 000 000 bei Kindern unter 15 Jahren stellt das Rhabdomyosarkom das häufigste Weichteilsarkom dar, dessen Altersgipfel zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr sowie dem 12. und 16. Lebensjahr liegen (5).

Rhabdomyosarkome im abdominellen Bereich sind meist in der Blase oder in der Prostata lokalisiert und sind histologisch gesehen zu 71% dem embryonalen, zu 20% dem botryoiden und zu nur 2% dem alveolären Typ zuzuordnen. Da die Rhabdomyosarkome eine heterogene Gruppe darstellen und ihre resultierende Behandlungsstrategie aus diesem Grund unterschiedlich ist, soll im Folgenden nur auf die abdominellen Rhabdomyosarkome eingegangen werden. Das klassische im Abdomen vorkommende embryonale Rhabdomyosarkom ist bei der Stadieneinteilung nach der internationalen Rhabdomyosarkom-Klassifikation zur Gruppe mit intermediärer Prognose zu zählen. Der botryoide Typ ist zu den Rhabdomyosarkomen mit günstiger Prognose zu zählen und der selten abdominell vorkommende alveoläre Typ gehört der Gruppe mit ungünstiger Prognose an (55).

Im Rahmen der Cooperativen-Weichteilsarkom-Studie der GPOH werden die Rhabdomyosarkome durch eine Kombination aus Chemotherapie, operativer Resektion und Strahlentherapie behandelt. Kriterien zur Einteilung in Risikogruppen stellen hier insbesondere der prä- und postoperative TN-Status, das Alter der Patienten, die Lokalisation des Tumors und der histologische Subtyp dar. In Abhängigkeit von dieser Einteilung sowie auf Grund der unterschiedlichen Präsentation der einzelnen Rhabdomyosarkome werden die Reihenfolge der Therapieoptionen und ihre genauere Durchführung festgelegt (56; 57).

Beim Rhabdomyosarkom der Blase und der Prostata, das 10-15% aller Rhabdomyosarkome ausmacht, sind primär lediglich eine Tumorbiopsie und Maßnahmen zur Umgehung von Harnabflussstörungen indiziert. Eine mutilierende Resektion sowie eine primäre Prostatektomie ist zu vermeiden. Nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie wird abhängig von dem Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie und abhängig von der Infiltration weiterer Strukturen die Entscheidung zur lokalen Strahlentherapie oder zur chirurgischen Therapie gefällt.

*Die Rolle der Chirurgie beim Rhabdomyosarkom*

Die Reihenfolge der Therapiemodalitäten mit der Entscheidung zur primären Resektion oder zur vorherigen Biopsie ist stark abhängig von der Entität des Tumors und von dem deklarierten Subtyp. Die Resektion kann hier primär nicht mutilierend oder sekundär erfolgen.

Um chirurgisch das Hauptziel einer R0-Resektion zu erreichen, stehen vielfältige Möglichkeiten wie eine partielle Blasen- und Trigonumresektion mit Transverso-uretero-ureteostomien oder eine komplette Blasen-Prostata-Resektion zur Verfügung. Bei Verfehlen einer Erhaltung der Blase ist eine Blasenersatzplastik und suprapubischer Harnableitung (z.B. mittels Mitrofanoff-Einlage) in Erwägung zu ziehen. Der Zugangsweg wird meist über die Kombination eines transabdominellen und perinealen oder transsymphysären Zugangs gewählt. Sollte aber eine postoperative Radiotherapie indiziert sein, ist die primär rekonstruktive Methode kontraindiziert, um eine Gefährdung des Operationsergebnisses durch Strahlenschäden zu vermeiden. In solchen Fällen kann die temporäre, inkontinente Methode zur Harnableitung mittels Ileum-Conduit notwendig sein.

Durch die stetige Verbesserung der präoperativen Risikoeinschätzung, der damit verbundenen exakteren Stadienzuteilung und der Therapie von Patienten mit Rhabdomyosarkomen seit der Fallregistrierung durch die Intergroup Rhabdomyosarcoma Study 1972, zu dessen Zeitpunkt die Überlebensrate der Kinder noch unter 25% lag, konnten die Überlebensraten Stadien abhängig auf über 70% gesteigert werden (58), (59), (5). Begünstigende prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben sind bei dieser Entität ein jüngeres Erkrankungsalter, das Ansprechen auf die Chemotherapie mit einer kompletten Remission und folgender Erhaltungstherapie (23).

### 1.3 Perioperative Schmerzbehandlung

Die Festlegung des Verfahrens der perioperativen Schmerzbekämpfung erfolgt meist am Tag vor der geplanten Operation durch die Prämedikationsvisite. Dabei müssen dem Patienten, den Bezugspersonen und dem Anästhesisten die Operation, die voraussichtliche Dauer der Operation und der Operationsablauf bekannt sein (60).

Im Allgemeinen besteht ab dem Alter von 12 Monaten die Möglichkeit einer pharmakologischen Prämedikation in Form eines Benzodiazepins wie Midazolam, das sich durch seine sedierende und anxiolytische Komponente als ideale Prämedikation bewährt hat. Dies wird in der Pädiatrie meist oral oder rektal appliziert. Eine intranasale oder intravenöse Applikation ist möglich, aber nicht zur Prämedikation gebräuchlich.

Zur Anästhesie des Hautbereichs zur Anlage eines peripheren Venenzugangs kann vor der Narkoseeinleitung ein EMLA-Pflaster mit einer Creme auf mögliche Venenpunktionsstellen angewendet werden, die die Lokalanästhetika Lidocain und Prilocain freisetzt. Meist wird im Zuge der präoperativen Kontrolle der Blutwerte den Patienten bereits ein peripherer Zugang gelegt, der zur Narkoseeinleitung genutzt wird (60), (61).

#### *Intraoperative Schmerztherapie*

Die intraoperative Schmerztherapie erfolgt trotz der zusätzlichen Anlage eines PDK meist intravenös über ein Opioid, gebräuchlich ist in der Anästhesiologie des Universitätsklinikums Tübingen das Opioid Sufentanil. Es ist ein stark wirksames Opioid mit einer im Vergleich zu Morphin 1000fach höheren analgetischen Potenz und wird auf Grund seiner kurzen Halbwertszeit gerne zur Narkoseeinleitung und zur Narkoseaufrechterhaltung verwendet (62).

#### *Nicht-Opioid-Analgetika*

In der Kinderheilkunde gängige Nicht-Opioid-Analgetika sind Paracetamol, Ibuprofen und Novalgin: Sie können in Kombination mit Opioiden eingesetzt werden, eignen sich sowohl intraoperativ als auch postoperativ zur zusätzlichen Schmerzkontrolle, da sie intravenös, oral oder als Suppositorium gegeben werden können. Zu beachten ist hier die frühzeitige Applikation die häufig schon sinnvoll zu Anfang der Operation ist oder postoperativ bei sich anbahnenden Schmerzen. Dabei erfolgt die Applikation von

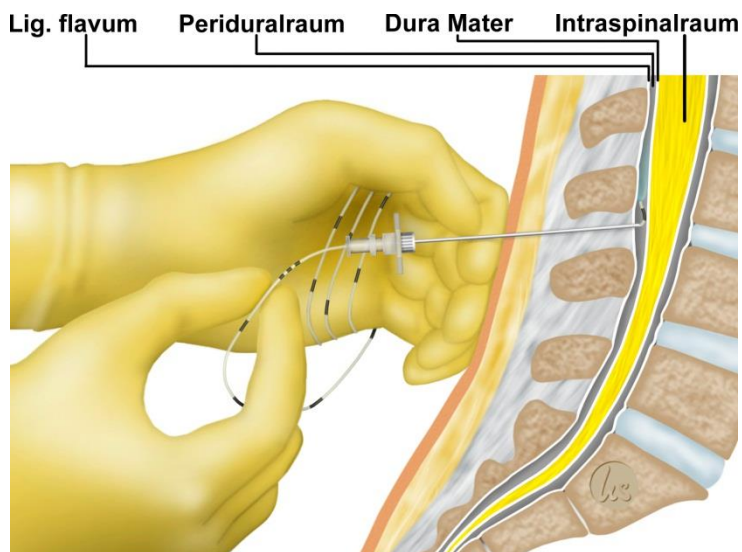


sowohl Paracetamol als auch Ibuprofen in einer Dosierung von 10-15mg/kg/KG in der Regel im Abstand von 8h (63), (61).

#### **1.4 Allgemeine Prinzipien der Periduralanästhesie**

Im Bereich der Wirbelsäule befindet sich der Periduralraum zwischen der Dura mater und dem äußeren Durablatt und wird dorsal durch das Ligamentum flavum begrenzt. Er beinhaltet die Wurzeln der Spinalnerven, Gefäße sowie Fett- und Bindegewebe (siehe Abbildung 2). Dieser Raum kann über allen Abschnitten der Wirbelsäule punktiert werden. Um eine Analgesie bei Eingriffen im Oberbauch zu erreichen wird meist der Periduralraum auf thorakaler Ebene gewählt (64), (65). (Zur Technik der Periduralpunktion siehe Kapitel 2.2.1)

Das injizierte Lokalanästhetikum wirkt indirekt durch Diffusion durch die Dura mater auf die spinalen Wurzeln und durch seine Ausbreitung durch die Foramina intervertebralia auf die paravertebralen Nerven. Die Kaskade bei der Injektion erfolgt zuerst über die Blockade von Sympathikus- und Temperaturfasern, darauf folgen die Blockade von Schmerz, Berührung und letztendlich die Blockade der Motorik. Im Gegensatz zur Spinalanästhesie ist bei der periduralen Anästhesie insbesondere die motorische Blockade nicht vollständig, was postoperativ eine Kontrolle der Lage des PDK für den Anästhesisten erleichtert und eine frühzeitige Mobilisation des Patienten trotz PDK möglich macht. Bei der Periduralanästhesie erfolgt die Ausbreitung des Lokalanästhetikums, das für eine ausreichende Analgesie mehrere Segmente blockieren muss, unabhängig von der Lage des Patienten über 6-8 Segmente und zeigt in diesem Punkt einen entscheidenden Unterschied zur Spinalanästhesie (64), (66).



*Abbildung 2: Anatomische Darstellung der Anlage eines PDK mit Bezeichnung der Räume im Rückenmark*

Am häufigsten wird bei der Periduralanästhesie als Lokalanästhetikum das isobare Ropivacain (Naropin® 0,2%: max. 2-2,5mg/kg (65)) eingesetzt, das gegenüber anderen Lokalanästhetika die Vorteile einer geringeren Kardiotoxizität, einer kürzeren Wirkungsdauer und einer geringeren motorischen Blockade zeigt. Dies bewirkt vor allem postoperativ eine geringere Rate an neurologischen Komplikationen und ermöglicht die Fortführung der kontinuierlichen Blockade über mehrere Tage (67), (62).

Durch die Zugabe eines Opioids wird die intraoperative Analgesie verstärkt, der Dosisbedarf des Lokalanästhetikums verringert und eine Toleranzentwicklung verhindert (68), (69). Meist wird dafür das schon intraoperativ zur Aufrechterhaltung der systemischen Narkose genutzte Opioid Sufentanil in der Dosierung 0,4µg/ml eingesetzt. Es ist darauf zu achten, dass eine Maximaldosierung nicht überschritten wird, da durch den Ceiling-Effekt die analgetische Wirkung nicht verbessert werden kann, sondern nur die Rate der Nebenwirkungen gesteigert wird (64).

## 1.5 Praktische Durchführung der Periduralanalgesie

Bei einem Teil insbesondere der älteren Patienten ab etwa 10 Jahren wird der Periduralkatheter vor Einleitung der Vollnarkose wach und in sitzender Position angelegt. Der Vorteil hierbei ergibt sich aus der Position des Patienten und der daraus resultierenden besseren Beurteilbarkeit der Lage der Dornfortsätze. Durch die uneingeschränkte Bewusstseinslage können zudem Sensibilitätsausfälle durch eine mögliche Fehlanlage schon bei der Anlage erfasst werden. Bei dem weitaus größeren Teil, insbesondere den jüngeren Patienten, der Studiengruppe wird der Periduralkatheter in Vollnarkose und in seitlicher Positionierung gelegt (siehe Abbildung 3). Bei Kindern unterhalb des 8. Lebensjahres wird Katheter aus Sicherheitsgründen von sakral eingebracht und nach thorakal vorgeschoben.

Die Technik der PDK-Anlage zeigt hier bei je unterschiedlicher Lagerung des Patienten keine wesentlichen Unterschiede.

Die Punktionsstelle wird im Hinblick auf das zu analgesierende OP-Gebiet durch den Anästhesisten ausgewählt und kann, falls nötig, mittels einer sonographischen Darstellung der Räume des Rückenmarks näher verifiziert werden (siehe Abbildung 3).

Da die operativen Eingriffe in der Regel im Oberbauch stattfinden, wird der PDK zumeist thorakal angelegt. Die Punktionsstelle und das angrenzende Hautareal werden jetzt unter sterilen Kautelen großflächig desinfiziert und mit einem sterilen Lochtuch abgedeckt. Nun wird die Punktionsstelle durch den Anästhesisten bestimmt und mittels einer größen-adaptierten Tuohy-Nadel, in einem Einstichwinkel von 60° punktiert (siehe Abbildung 4 & 5). Der Periduralraum wird mittels der „Loss of Resistance“-Methode aufgefunden. Hierbei wird die Punktionsnadel bis zum Ligamentum interspinale vorgeschoben. Der Vorschub der Punktionsnadel kann ebenfalls mittels Sonographie kontrolliert werden (siehe Abbildung 4).

Der Mandrin wird jetzt entfernt und die Kanüle wird mittels einer mit NaCl 0,9% gefüllten Spritze weiter unter Druck eingeführt. Ein plötzliches Nachlassen des Widerstandes zeigt an, dass das Ligamentum Flavum durchstoßen ist und man sich im Periduralraum befindet. Nach der negativen Aspirationsprobe von Blut oder Liquor zum Ausschluss einer intravasalen oder intraspinalen Lage, wird eine Testdosis Naropin 0,375 % appliziert, um mögliche Veränderungen der Kreislaufparameter zu registrieren.

Verläuft alles regulär, kann der PDK ungefähr 3-4 cm durch die Punktionskanüle in kranialer Richtung vorgeschoben werden (siehe Abbildung 5). Nach erneuter Lagetestung des Katheters durch einen Aspirationsversuch und einer Injektion einer weiteren Testdosis kann der Bakterienfilter und die zuführende Injektionsleitung angeschlossen und ein steriler Wundverband angelegt werden (siehe Abbildung 6). Die Lage des PDK kann gegebenenfalls mittels einer Sonographie überprüft werden (siehe Abbildung 6).

Abbildung 3:



A

B

*A: Lagerung des Patienten in Seitenlage mit Markierung der Punktionsstelle (bei thorakaler Punktion)*

*B: Sonographische Darstellung des Rückenmarks mit seinen Räumen*

Abbildung 4:



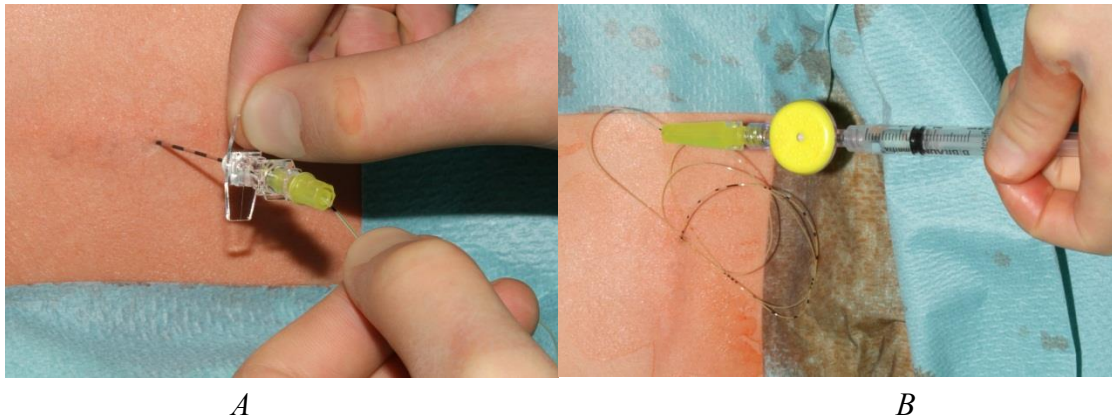
A

B

*A: Punktion des Rückenmarks auf thorakaler Ebene*

*B: Sonographische Darstellung der Punktion des Rückenmarks auf sakraler Ebene bei der Anlage des PDK*

Abbildung 5:



*A: Einführen des PDK*

*B: PDK mit Eintrittsstelle*

Abbildung 6:



*A: Liegender mit einer Platte fixierter und steril abgedeckter PDK direkt nach der Punktion*

*B: Sonographische Darstellung des Rückenmarks mit einliegendem Periduralkatheter*

Kontraindikationen für eine Anlage eines PDK sind die strikte Ablehnung des Patienten, Gerinnungsstörungen, eine lokale oder systemische Entzündung und Allergien gegen Lokalanästhetika.

Postoperativ ist die Kontrolle auf Symptome einer Lokalinfektion, einer Leckage am Katheter, eines Periduralhämatoms mit Gefahr einer Querschnittsymptomatik und neurologischer Ausfälle von entscheidender Bedeutung. Zusätzlich wird die anästhetische Ausbreitung und ihre Wirkung regelmäßig über die Testung der sensorische Blockade mittels Kältestimuli und der motorischen Blockade mittels Bromage-Skala überprüft (siehe Tabelle 4).

<b>Grade</b>	<b>Einteilung</b>
Grad 0	Beugung in Knie und Fußgelenk komplett möglich
Grad 1	Beugung in Kniegelenk gerade noch möglich, Beugung im Fußgelenk vollständig möglich
Grad 2	keine Beugung im Knie, jedoch vollständige Beugung im Fußgelenk
Grad 3	keine Bewegung im Knie und Fußgelenk möglich

*Tabelle 4: Bromage-Skala zur Kontrolle der anästhetischen Wirkungsausbreitung (70)*

Bei der Anlage und Entfernung des PDK muss laut Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. bei einer „low dose“ Gabe von unfraktioniertem Heparin in dem zeitlichen Intervall von 4 Stunden vor der Intervention die Gabe des Heparins ausgesetzt und die Gerinnungsparameter bestimmt werden (71), (72).

## **1.6 Zielsetzung der Arbeit**

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Effektivität der Periduralanalgesie im klinischen Alltag sowohl perioperativ als auch postoperativ zu erfassen, ihre Risiken abzuschätzen sowie eine objektiv greifbare Reduktion des Schmerzausmaßes bei diesen Patienten nachzuweisen.

Diese Effektivität soll in einer vergleichenden Analyse in Bezug zur klinischen perioperativen Analgesie ohne peridurale Komponente gesetzt werden.



## **2 Materialien und Methoden**

### **2.1 Patienten und Einschlusskriterien**

Die vorliegende Studie wurde als retrospektive Analyse in der Abteilung für Kinderchirurgie und Kinderurologie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

In die Studiengruppe wurden Patienten bis zu einem maximalen Alter von 16 Jahren eingeschlossen, die zwischen Juli 2008 und Januar 2012 auf Grund eines Tumors im Abdomen operiert wurden und die zur perioperativen Analgesie einen periduralen Schmerzkatheter erhielten. 3 Studienpatienten, deren infauste Prognose durch die Operation nicht beeinflusst werden konnte und die bei nicht beeinflussbarer Prognose kurz nach der Operation in eine heimatnahe Klinik verlegt wurden oder verstarben, wurden nicht in die Auswertung mit eingeschlossen.

Als Kontrollgruppe diente eine historische Patientengruppe, welche entsprechende Operationen aus denselben Indikationen zwischen April 2002 und Juni 2008 jedoch ohne peridurale Schmerztherapie erhalten hatte. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen herzustellen, wurde die Kontrollgruppe individuell nach Grunderkrankung, dem Ausmaß des chirurgischen Eingriffs, sowie dem Patientenalter und Geschlecht zur Studiengruppe gematcht.

Die vorliegende Studie wurde mit Beschluss vom 20. Juni 2011 durch die Ethikkommission der Universität Tübingen (Projektnummer 348 / 2011 A) genehmigt.

### **2.2 Analgesiekonzepte**

#### **2.2.1 Studiengruppe**

Zunächst soll im folgenden Abschnitt auf das Schmerzkonzept bei Verwendung einer periduralen Analgesie eingegangen werden. Perioperativ wurde den Patienten zum Teil nur eine Testdosis des 0,375 prozentigen Naropin® (Ropivacain) injiziert, was 375 mg pro ml entspricht. Der Katheter wurde bei diesen Patienten erst zur postoperativen Phase mit analgetisch wirksamen Medikamenten versorgt. Zum Teil wurde der PDK aber auch schon mit Naropin 0,375 % befahren, das für die postoperative Phase auf Naropin 0,2 % umgestellt wurde. Nach Ermessen des zuständigen Anästhesisten und bei

voraussichtlich intensiverem Schmerzausmaß wurde bei einem Teil der Patienten zusätzlich Sufentanil in der Dosierung 0,4µg pro ml zugegeben.

Über den PDK wurde postoperativ stets Naropin 0,2 % als kontinuierliche Infusion appliziert. Das Analgesiekonzept in der Studiengruppe sah weiterhin die zusätzliche feste Gabe der peripher wirksamen Analgetika Paracetamol (45mg/kg/KG/d) und Metamizol (45mg/kg/KG/d) in vierstündigem Wechsel vor. Durch das Pflegepersonal wurde das Schmerzlevel kontinuierlich re-evaluiert und die Schmerzkontrolle durch entsprechende Maßnahmen wie zum Beispiel die vorzeitige Gabe eines der peripher wirksamen Analgetika optimiert. Bei durch peripher wirksame Analgetika nicht beherrschbaren Schmerzspitzen wurde zusätzlich das zentral wirksame Piritramid (Dipidolor®, 0,05mg/kg/KG) intravenös gegeben. Das Schmerzlevel der Patienten wurde durch den zuständigen Schmerzdienst in Absprache mit den Patienten, deren Eltern bzw. Bezugspersonen und dem Pflegepersonal mindestens einmal täglich und bei Bedarf auch mehrmals täglich eingeschätzt, gegebenenfalls wurde die PDK-Laufrate angepasst. Diese konnte sowohl bei konventionell nicht beherrschbaren Schmerzen erhöht als auch im Laufe der postoperativen Phase erniedrigt werden.

Die Entfernung des PDK wurde ab dem 3. postoperativen Tag angestrebt, sofern die Schmerzkontrolle zu diesem Zeitpunkt suffizient war. Vor der Entfernung wurde mit einem Auslassversuch das Zurechtkommen des Patienten ohne peridurale Analgesie getestet. Verliefe dieser Auslassversuch zufriedenstellend und waren die Gerinnungsparameter des Patienten, die zeitnah vor der Entfernung getestet wurden, im Normbereich, wurde der PDK durch den zuständigen Schmerzdienst entfernt. Sofern durchgeführt, wurde die postoperative Heparinisierung leitliniengetreu nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (72) 4 Stunden vor der geplanten Entfernung des Katheters beendet und frühestens 1 Stunde nach der Entfernung wieder begonnen.

Der im Rahmen der PDK-Versorgung zur Prophylaxe einer Blasenentleerungsstörung regulär angelegte transurethrale Blasenkatheter konnte bei fehlenden sonstigen Indikationen nach der PDK-Entfernung ebenfalls entfernt werden.

### 2.2.2 Kontrollgruppe

Das Schmerzkonzept der Kontrollgruppe sah die Applikation der peripher wirksamen Analgetika Paracetamol (45mg/kg/KG/d), Ibuprofen (30mg/kg/KG/d) oder Metamizol (45mg/kg/KG/d) bedarfsorientiert oder nach festem Schema vor. Sofern nicht ausreichend wurde zusätzlich Piritramid als Dauerperfusion (0,3-0,5mg/kg/KG/d) oder in patientenkontrollierter Analgesie (PCA) mit selbstständiger Bolusgabe durch den Patienten oder dessen Bezugsperson verabreicht. Alternativ zu Piritramid wurde bei Kindern unter 6 Monaten Morphin in der Dosierung 0,24mg/kg/d und bei Kindern von 6 bis 24 Monaten in der Dosierung 1,2-2,4mg/kg/d als Dauerinfusion verabreicht. Auf eine PCA-Pumpe wurde auf Grund des durch ihr niedriges Alter fehlenden Verständnisses in dieser Gruppe verzichtet.

### 2.2.3 Schmerzskala

Die Stärke der postoperativen Schmerzen wurde durch Selbst- oder durch Fremdeinschätzung (Pflegepersonal, Eltern oder andere Bezugspersonen) mindestens dreimal täglich mittels der Numerischen Ratingskala (NRS) mit den Zahlenwerten von 1 bis 10 quantifiziert (siehe Abbildung 7). Bei dieser Skala steht der Zahlenwert 0 für keinen Schmerz und 10 für stärksten, unerträglichen Schmerz. Gegebenenfalls wurde auch die altersangepasste, auf Skizzen basierende Smiley-Analogskala (SAS) zur Selbsteinschätzung verwendet (siehe Abbildung 7) (73). Die Fremdeinschätzung wurde vorgenommen bei Kindern, die sich auf Grund ihres Alters, einer eingeschränkten mentalen Ausdrucksmöglichkeit oder ihres Bewusstseinszustandes nicht selbst äußern konnten.

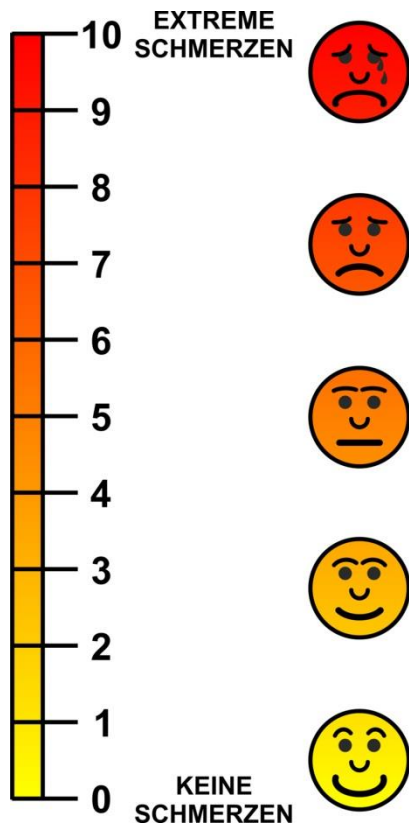


Abbildung 7: Numerische Rating-Skala und Smiley-Skala

Zur objektivierten Auswertbarkeit der Schmerzausschaltung wurden in der vorliegenden Studie die Zeitpunkte 24 Stunden und 72 Stunden nach Operation ausgewertet.

### **2.3 Sammlung patientenorientierter Daten (PDK-Protokolle, Pflegedokumentation, OP-Berichte)**

Die PDK-assoziierten Patientendaten wurden aus EDV-basierten Protokollen zentral von der Schmerzambulanz (Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin) des Universitätsklinikums Tübingen ausgelesen und erfasst. Darüber hinaus konnten Anästhesie-relevante Daten der Patienten direkt den digitalisierten Patientenakten entnommen werden.

Die zur Erstellung der Studie im Sinne der Fragestellung relevanten Angaben des OP-Verlaufes wurden aus den jeweiligen OP-Berichten entnommen.

Klinische Daten wie die Zeit auf der Intensivstation oder die Zeit bis zur Entfernung einer liegenden Wunddrainage, des einliegenden Blasenkatheters oder die Zeit bis zur vollständigen Mobilisation und bis zum vollständigen Kostenaufbau wurden den jeweiligen Patientenakten entnommen.

Die erfassten und ausgewerteten Daten werden im Folgenden näher spezifiziert.

## **2.4 Datenauswertung**

### **2.4.1 Bestimmung des operativen Schweregrades**

Durch eine Klassifizierung des Operations-Schweregrades wurde das durch die Operation gesetzte Trauma zur Vergleichbarkeit der Studiengruppe mit der Kontrollgruppe objektiviert. Die folgende Grad-Einteilung wurde verwendet:

Grad I: Tumorwachstum intraperitoneal innerhalb einer Kapsel ohne Infiltration sonstiger Organe oder Gewebe oder eine Ummauerung von Gefäßen. Minimal-invasive Verfahren wurden per definitionem dem Grad I zugerechnet. Ein Beispiel für diesen Grad wäre die Resektion eines unkomplizierten suprarenalen Neuroblastoms.

---

Grad II: Der Tumor wächst innerhalb eines parenchymatösen Organs, ist jedoch durch eine einfache anatomische Resektion oder eine komplette Entfernung des Organs zu entfernen. Ein Beispiel für Grad II wäre die offene Tumornephrektomie bei unilateralem Wilms-Tumor oder die unkomplizierte Resektion eines Lebertumors.

---

Grad III: Es besteht ein organübergreifendes Wachstum, eine Infiltration des Tumors von sonstigen Organen und/oder Gewebe oder eine Ummauerung von abdominalen Gefäßen. Die Tumorentfernung erfordert eine aufwändige Präparation, gegebenenfalls verbunden mit aufwendigen rekonstruktiven Maßnahmen und es bestehen zumindest teilweise keine eindeutigen Grenzen. Ein Beispiel für Grad III wäre die Resektion eines Rhabdomyosarkoms der Blase mit rekonstruktivem Blasenersatz oder die Resektion eines Gefäß-ummauernden Mittellinien-Neuroblastom.

## 2.4.2 PDK-assozierte Daten

### 2.4.2.1 Dauer der PDK-Anlage

Es wurde die Gesamtzeit in Minuten erfasst, die nötig war, um den PDK im Rahmen der Narkoseeinleitung von der Punktion bis zum Ende der Fixierung zu legen. Hierbei wurden eventuell benötigte Mehrfachversuche mitberücksichtigt.

### 2.4.2.2 Zeitpunkt der Anlage

Bei dem Zeitpunkt der Anlage des PDK wurde unterschieden zwischen der Anlage beim wachen Patienten vor der Intubation und beim narkotisierten Patienten nach der Intubation.

### 2.4.2.3 Liegezeit des PDK

Ermittelt wurde die Gesamtzeit in Tagen, über die die Patienten mit PDK versorgt waren (von der Anlage bis zur Entfernung des PDK).

### 2.4.2.4 PDK-assozierte Komplikationen

Erfasst wurden alle PDK-assozierten Komplikationen und Probleme, die während der Liegezeit des PDK auftraten.

## 2.4.3 Anästhesie- und OP-assozierte Daten

### 2.4.3.1 Einleitungszeit

Unter der Einleitungszeit wurde die Gesamtzeit in Minuten ermittelt, die das Anästhesieteam für die Vorbereitung der Patienten zur geplanten Operation brauchte. Diese Zeit beinhaltete die Maßnahmen vom Eintreffen des Patienten im Vorraum des Operationsaals bis zur Beendigung der für die Operation notwendigen Lagerung des Patienten auf dem OP-Tisch im Operationssaal und schloss die Intubation der Patienten, das Legen der individuell benötigten Zugänge (periphere Venenverweilkanüle, zentraler Venenkatheter, Blasenkateter, arterielle Zugang und PDK) ein.

#### *2.4.3.2 OP-Zeit*

Die OP-Zeit in Minuten gibt den Zeitraum vom Hautschnitt durch den Operateur bis zur Beendigung der Operation mit Setzen der abschließenden Hautnaht an.

#### *2.4.3.3 Ausleitungszeit*

Unter der Ausleitungszeit in Minuten ist die Zeit zu verstehen nach Beendigung der Operation durch den Operateur, bis der Patient entweder extubiert und suffizient selbst atmend in den Aufwachraum verlegt werden konnte oder noch intubiert transportbereit für den Weg zur Intensivstation war.

#### *2.4.3.4 Anästhesiezeit*

In diesem Parameter wurde die Gesamtzeit der Anästhesie als Summe aus Einleitungszeit und Ausleitungszeit ermittelt.

#### *2.4.3.5 Zeit bis zur Extubation*

Hier wurde Zeit in Stunden erfasst, während der der Patient postoperativ durch mechanische Ventilation beatmet wurde.

#### *2.4.3.6 Liegedauer auf der Intensivstation*

Dieser Parameter beinhaltet die Gesamtzeit in Tagen, die benötigt wurde, um Patienten, die nach der Operation auf der Intensivstation betreut werden mussten, durch eine postoperative Stabilisierung der Kreislauf- und Atmungsverhältnisse zur Verlegung auf eine periphere kinderchirurgische Station vorzubereiten.

### **2.4.4 Klinische Daten**

#### *2.4.4.1 Zeit bis zum kompletten Nahrungsaufbau*

Es wurde die Zeit in Tagen ermittelt, die die Patienten bis zum Abschluss des postoperativen Kostenaufbaus benötigten. Patienten die auf Grund einer operativen

Lymphgefäßverletzung oder einer postoperativen Komplikation wie einer Pankreatitis nicht bis zur Vollkost aufgebaut werden konnten, wurden in diesem Punkt nicht berücksichtigt.

#### *2.4.4.2 Zeit bis zur vollständigen Mobilisation*

Über die Dokumentationskurven der Pflege wurde die Zeit in Tagen bis zum Erreichen der vollständigen postoperativen Mobilisierung ermittelt, was genauer gesagt das Aufstehen vom Bett ohne Kreislaufprobleme und das Bewältigen einer kurzen Gehstrecke im Patientenzimmer ohne Hilfe bedeutete.

#### *2.4.4.3 Zeit bis zum ersten Stuhlgang*

Für diesen Parameter wurde ebenfalls über die Pflegedokumentation die Zeit in Tagen ermittelt bis zum ersten postoperativen Stuhlgang.

#### *2.4.4.4 Zeit bis zur Entfernung des Blasenkatheters*

Hier wurde unter zur Hilfenahme der Pflegedokumentationskurven die Zeit in Tagen ermittelt bis zur Entfernung des transurethral einliegenden Blasenkatheters.

#### *2.4.4.5 Krankenhaus-Liegedauer*

Ermittelt wurde hier die Gesamtdauer des Aufenthalts in Tagen, bis die Patienten nach dem operativen Eingriff entlassen werden konnten. Patienten, die aus medizinischen sowie familiären Gründe in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden, wurden in diesem Punkt nicht berücksichtigt.



## **2.5 Statistik**

Die erhobenen und in einer Excel-Tabelle erfassten Daten wurden durch das Biometrische Institut der Universitätsklinik Tübingen ausgewertet. Die meisten beobachteten Zielgrößen waren rechtsschief verteilt, so dass die Daten vor der weiteren Auswertung logarithmisch transformiert wurden. Unter diesen Umständen wurde der Zwei-Stichproben-t-Test auf die logarithmierten Daten angewendet, und die Ergebnisse wurden als geometrische Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervall berichtet. Alle Auswertungen wurden mit dem statistischen Softwarepaket JMP<sup>®</sup>, Version 9.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde für alle Daten mit einem p-Wert < 0,05 angenommen.

### **3 Ergebnisse**

Sämtliche statistisch relevante Ergebnis-Auflistungen sind im Anhang (7.1) zusammengefasst.

#### **3.1 Patientendaten**

##### **3.1.1 Studiengruppe**

Die Studiengruppe umfasste 40 Patienten. Davon waren 22 Patienten männlich und 18 Patienten weiblich und zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich 55,8 Monate alt (Konfidenzintervall 41,6-74,9). Das mittlere Körpergewicht in der Studiengruppe betrug 19,3 kg (Konfidenzintervall 15,9-23,5) und die mittlere Körpergröße 111,4 cm (Konfidenzintervall 102,7-120,9).

##### **3.1.2 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe beinhaltete 44 Patienten. Diese größere Anzahl an Patienten in der Kontrollgruppe entstand dadurch, dass für 4 Patienten 2 Matching-Partner einbezogen wurden. Davon waren 27 Patienten männlich und 17 weiblich und zum Operationszeitpunkt durchschnittlich 39,0 Monate alt (Konfidenzintervall 28,8-52,8). Im Mittelwert betrug das Körpergewicht in dieser Gruppe 15,9 kg (Konfidenzintervall 13,7-18,6) und die mittlere Körpergröße 102,4 cm (Konfidenzintervall 94,4-111,0).

Die beiden Gruppen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in den klinischen Daten im Hinblick auf das Alter ( $p=0,09$ ), das Körpergewicht ( $p=0,55$ ) und die Körpergröße ( $p=0,12$ ).

#### **3.2 Diagnosen und Operationen**

Bei den zu operierenden Tumoren stellten die von dem Nierenparenchym ausgehenden Tumoren die größte Gruppe dar. Eine weitere häufig vorkommende Entität war die Gruppe der Neuroblastome, wobei Neuroblastome der Mittellinie häufiger auftraten als Nebennieren-Neuroblastome. Im Mittelfeld der Häufigkeitsverteilung befanden sich Hepatoblastome, Rhabdomyosarkome, Phäochromozytome und Ganglioneurome. Zu

den eher seltener vorkommenden Entitäten zählten das Hepatozelluläre Karzinom, die Fokale Noduläre Hyperplasie in der Leber sowie Keimzelltumoren (Tabelle 4).

<i><b>Tumorart</b></i>	<i><b>Studiengruppe</b></i>	<i><b>Kontrollgruppe</b></i>	<i><b>Gesamtzahl</b></i>
<b>Ganglioneurom</b>	2	3	5
<b>Rhabdomyosarkom</b>	4	4	8
<b>Neuroblastom Mittellinie</b>	9	6	15
<b>Neuroblastom Retroperitoneal</b>	4	6	10
<b>Phäochromozytom</b>	3	3	6
<b>Nephroblastom davon</b>	8	12	21
<b>Unilateral</b>	7	11	18
<b>Bilateral</b>	1	1	2
<b>Nephroblastom</b>	1	1	2
<b>Fokale Noduläre Hyperplasie</b>	2	1	3
<b>Hepatoblastom</b>	4	5	9
<b>Hepatozelluläres Karzinom</b>	3	0	3
<b>Keimzelltumor</b>	0	3	3
<b>Gesamtzahl</b>	40	44	84

*Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der operierten Tumorarten*

### **3.3 Schweregrade der Operationen**

Bei den Operationen der Studiengruppe zeigte sich einmal der Schweregrad I, 19-mal der Schweregrad II und 20-mal der Schweregrad III. In der Kontrollgruppe gab es 9 Operationen mit dem Schweregrad I, 22 Operationen mit dem Schweregrad II und 13 Operationen mit dem Schweregrad III. Hinsichtlich des operativen Schweregrades unterschieden sich die Gruppen statistisch signifikant zugunsten eines größeren OP-Traumas bei den Patienten der Studiengruppe ( $p=0,018$ ).

### **3.4 Operations-assoziierte Daten**

#### **3.4.1 Dauer der PDK-Anlage**

Im Mittel dauerte das Legen des PDK bei den Patienten der Studiengruppe 10,0 Minuten lang mit einer Konfidenzintervall von 8,8-11,5 Minuten.

#### **3.4.2 Zeitpunkt der PDK-Anlage**

In der Studiengruppe wurden 8 PDK vor der Intubation beim noch wachen Patienten gelegt und 32 PDK beim intubierten, sedierten Patienten. Zwischen diesen beiden Patientengruppen zeigte sich kein Unterschied bei der Auswertung der PDK-Daten.

#### **3.4.3 Liegezeit des PDK**

Durchschnittlich betrug die PDK-Liegezeit 3,9 Tage mit einer Verteilung von 3,1-4,8 Tagen. In der Liegezeit des PDK konnte kein Unterschied zwischen den Patienten festgestellt werden, deren PDK schon während der Operation mit analgetisch wirksamen Medikamenten befahren wurde und den Patienten, die erst postoperativ Analgesie über den PDK bekamen. In 6 Fällen wurde der PDK vorzeitig entfernt: Davon kam es in vier der Fälle auf Grund einer nicht korrekten Lage zu einer insuffizienten Analgesie. In zwei der Fälle kam es zu einer akzidentellen Entfernung des Katheters bei einem Verbandswechsel oder sonstiger Manipulation.

### 3.4.4 PDK-assozierte Komplikationen und Probleme

Es traten keine PDK-assozierten Komplikationen auf (keine Blutung / Nachblutung, keine allergische Reaktion auf über den PDK applizierte Medikamente, keine neurologischen Auffälligkeiten).

### 3.4.5 Einleitungszeit

Die mittlere Einleitungszeit in der Studiengruppe betrug 51,2 Minuten (Konfidenzintervall 45,7-57,2). Dem gegenüber stand die Einleitungszeit der Kontrollgruppe, die im Mittel 32,0 Minuten betrug (Konfidenzintervall 26,6-38,5). Die Einleitungszeit in der Studiengruppe war damit signifikant länger ( $p < 0,001$ ) als in der Kontrollgruppe (Abb. 8).

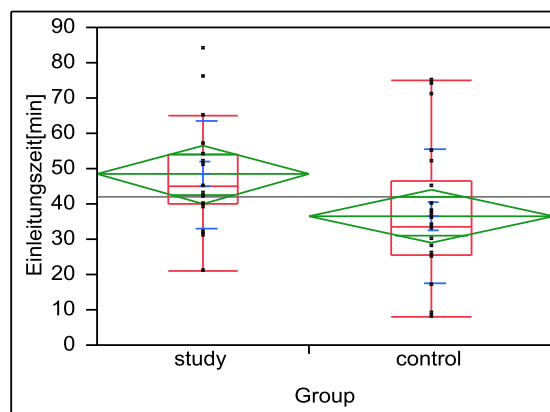


Abbildung 8: Darstellung der Einleitungszeit der Studiengruppe und der Kontrollgruppe in Minuten

### 3.4.6 Ausleitungszeit

In der Studiengruppe dauerte es durchschnittlich 11,1 Minuten, das Kind nach der Operation auszuleiten (Konfidenzintervall: 8,6- 14,4 Minuten) In der Kontrollgruppe lag die Ausleitungszeit bei 12,6 Minuten (Konfidenzintervall: 10,3-15,3 Minuten). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren hierbei nicht statistisch signifikant ( $p=0,45$ ).

### 3.4.7 Anästhesiezeit

Die gesamte Anästhesiezeit belief sich in der Studiengruppe im Mittel auf 65,3 Minuten (Konfidenzintervall 59,0-72,3) und in der Kontrollgruppe auf 47,7 (Konfidenzintervall 41,6-54,7) Minuten. Mit einem p-Wert von  $<0,001$  zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe.

### 3.4.8 Operationszeit

Die mittlere Operationszeit betrug 4,7 Stunden (Konfidenzintervall 4,1-5,4) in der Studiengruppe und 2,8 Stunden (Konfidenzintervall 2,4-3,3) in der Kontrollgruppe. Der Unterschied in der OP-Dauer war zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p<0,001$ , Abb. 9).

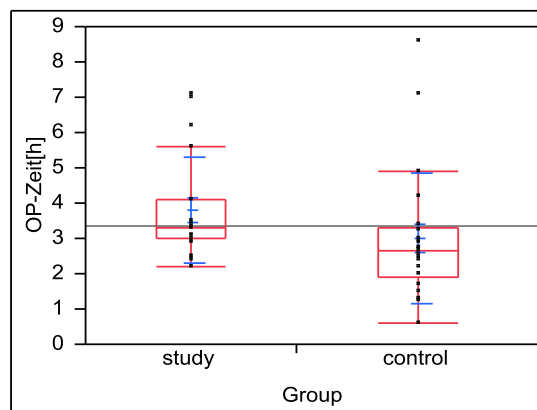


Abbildung 9: Darstellung der OP-Zeit in Minuten im Vergleich der beiden Gruppen

### 3.4.9 Zeit bis zur Extubation

Im Mittel wurden die Patienten der Studiengruppe postoperativ nach 5,9 Stunden (Konfidenzintervall: 4,3- 8,0 Stunden) extubiert, die Patienten der Kontrollgruppe nach 4,2 Stunden (Konfidenzintervall: 3,0-5,9 Stunden). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der postoperativen Beatmungsdauer war hierbei nicht statistisch signifikant ( $p=0,14$ ).

### 3.4.10 Liegezeit auf der Intensivstation

Die Patienten der Studiengruppe verbrachten durchschnittlich 1,4 Tage auf der Intensivstation (Konfidenzintervall: 1,0-2,0 Tage) bei den Patienten der Kontrollgruppe waren es 0,9 Tage (Konfidenzintervall: 0,6- 1,3 Tage). Die beiden Gruppen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Liegezeit der Patienten auf der Intensivstation ( $p= 0,7$ ).

## 3.5 Schmerzskala

### 3.5.1 Schmerzlevel nach 24 Stunden

In der Kontrollgruppe betrug das Schmerzlevel zum ersten der beiden erfassten Zeitpunkte im Mittel 2,9 Punkte mit einem Konfidenzintervall von 2,2 bis 3,6 Punkten. In der Kontrollgruppe betrug dieser Wert im Mittel 3,6 Punkte mit einem Konfidenzintervall von 2,9 bis 4,2 Punkten. Die erfassten Schmerzlevel in der Studiengruppe waren somit geringer, jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant ( $p=0,15$ , Abb. 10).

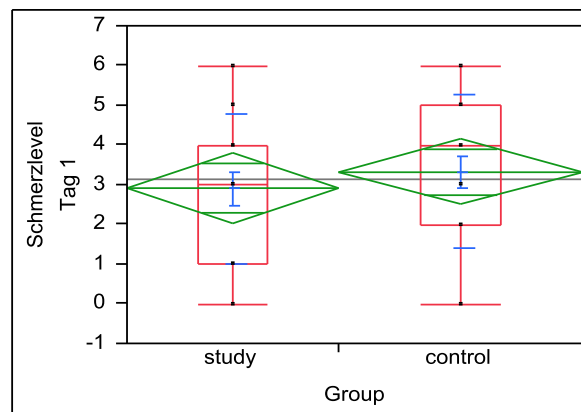


Abbildung 10.: Darstellung des Schmerzlevels am ersten postoperativen Tag im Vergleich der beiden Gruppen

Vergleich der Patienten mit Operationen mit Schmerzlevel II:

Wegen der außerordentlichen Bedeutung dieser Werte für die Auswertung im Sinne der Fragestellung, wurden die Analysen der Schmerzlevel an diesem Punkt erweitert.

Bei der ausschließlichen Betrachtung solcher Patienten der beiden Gruppen mit einer OP des Schweregrades II betrug das Schmerzlevel nach 24 Stunden in der Studiengruppe im Mittel 2,89 Punkte (Konfidenzintervall von 2,0 bis 3,8) und in der Kontrollgruppe im Mittel 3,32 Punkte (Konfidenzintervall von 2,5 bis 4,6,  $p=0,48$ ).

Vergleich der Patienten mit Operationen mit Schmerzlevel III:

Bei der ausschließlichen Betrachtung von Patienten beider Gruppen mit einer Operation des Schweregrades III betrug das Schmerzlevel nach 24 Stunden in der Studiengruppe im Durchschnitt 2,74 Punkte (1,6 bis 3,8) und in der Kontrollgruppe 3,85 Punkte (2,6 bis 5,1,  $p=0,17$ ) Punkten.

Bei der vorliegenden Datenlage wären die Unterschiede zwischen beiden Gruppen signifikant ab einer Gruppengröße von 130 Patienten für Grad II bzw. von 100 Patienten für Grad III.

### 3.5.2 Schmerzlevel nach 72 Stunden

Zum zweiten Abfragezeitpunkt nach 72 Stunden betrug das Schmerzlevel in der Studiengruppe 1,0 Punkte (0,5 bis 1,5) und in der Kontrollgruppe 1,7 Punkte (1,1 bis 2,2). In Analogie zu den Auswertungen nach 24 Stunden waren die registrierten Werte in der Studiengruppe niedriger, die Unterschiede erreichten jedoch nicht statistische Signifikanz ( $p=0,09$ , Abb. 11).



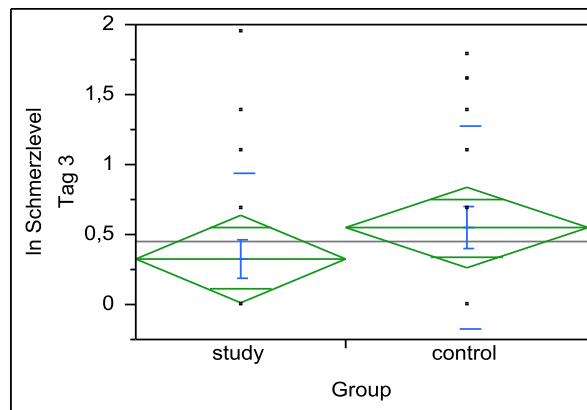


Abbildung 11: Vergleich des Schmerzlevels der beiden Gruppen nach 72 Stunden postoperativ

Bei der ausschließlichen Auswertung von Patienten mit einer Operation des Schweregrades II betrug der Schmerzlevel nach 72 Stunden im Durchschnitt 0,74 Punkte in der Studiengruppe (0,0 bis 1,5) 1,27 Punkte in der Kontrollgruppe (0,5 bis 2,1,  $p=0,32$ ).

Bei der ausschließlichen Betrachtung von Patienten mit einer Operation des Schweregrades III betrug das Schmerzlevel nach 72 Stunden durchschnittlich 1,11 Punkte in der Studiengruppe (0,4 bis 1,9) und 2,3 Punkte (0,9 bis 3,6,  $p=0,1$ ) in der Kontrollgruppe.

### 3.5.3 Piritramid- oder Morphingabe

In der Studiengruppe benötigten 45% (18 von 40) der Patienten Piritramid oder Morphin zusätzlich zum festgelegten Analgesie-Konzept. In der Kontrollgruppe benötigten 82% (36 aus 44) der Patienten Piritramid oder Morphin in Form einer PCA-Pumpe oder einer Dauerinfusion. Der Mehrbedarf dieser Analgetika in der Kontrollgruppe war statistisch signifikant ( $p<0,001$ ). Zur genaueren Evaluation dieser Beobachtung wurden die Patienten der Schweregradgruppe II und III in einem weiteren Schritt getrennt analysiert.

Betrachtung der Patienten mit einer Operation vom Schweregrad II:

Von den Patienten mit einer Operation vom Schweregrad II erhielten in der Studiengruppe 26% (5 von 19 Patienten) zusätzlich Piritramid oder Morphin, in der Kontrollgruppe waren es 77% (17 von 22 Patienten,  $p=0,001$ ).

Betrachtung der Patienten mit einer Operation vom Schweregrad III:

Von den Patienten, bei denen die Operation mit einem Schweregrad III eingeordnet wurde, erhielten in der Studiengruppe 60% (12 von 20) zusätzlich Piritramid oder Morphin, in der Kontrollgruppe waren es 92% (12 von 13,  $p=0,042$ ).

### **3.6 Klinische Parameter**

#### **3.6.1 Zeit bis zum vollständigen Kostaufbau**

Die Kinder der Studiengruppe waren im Mittel nach 3,9 Tagen vollständig Kost aufgebaut (Konfidenzintervall: 3,1 bis 4,9 Tage). In der Kontrollgruppe war der Kostaufbau nach 3,6 Tagen vollständig vollzogen (Konfidenzintervall: 2,9 bis 4,6 Tage). Die Unterschiede waren hierbei nicht statistisch signifikant ( $p=0,66$ ).

#### **3.6.2 Zeit bis zur vollständigen Mobilisation**

In der Studiengruppe waren die Patienten durchschnittlich nach 4,7 Tagen aus dem Bett mobilisiert (Konfidenzintervall: 3,9 bis 5,7 Tage). Im Vergleich dauerte es in der Kontrollgruppe 3,7 Tage bis zur vollständigen Mobilisation (Konfidenzintervall: 3,0 bis 4,9 Tage). Auch in diesem Punkt waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant ( $p=0,1$ ).

#### **3.6.3 Zeit bis zum ersten Stuhlgang**

Die Kinder der Studiengruppe hatten durchschnittlich nach 2,1 Tagen zum ersten Mal nach ihrer Operation spontan Stuhlgang (Konfidenzintervall: 1,6 bis 2,8 Tage). In der Kontrollgruppe belief sich diese Zeit auf im Mittel 2,3 Tage (Konfidenzintervall: 1,9 bis 2,7 Tage). Mit einem  $p=0,73$  waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant.

### 3.6.4 Zeit bis zur Entfernung des Blasenkatheters

Der Blasenkatheter wurde bei den Patienten der Studiengruppe nach 4,4 Tagen entfernt (Konfidenzintervall: 3,5 bis 5,5 Tage). Bei Kindern in der Kontrollgruppe sofern vorhanden, wurde dieser nach 2,7 Tagen entfernt (Konfidenzintervall: 1,9 bis 3,6 Tage). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in dieser Hinsicht waren statistisch signifikant ( $p=0,009$ ).

### 3.6.5 Liegedauer

Durchschnittlich betrug die Zeit des stationären Aufenthaltes bei Patienten der Studiengruppe 11,7 Tage (Konfidenzintervall 10,2-13,5). Die Patienten der Kontrollgruppe wurden im Mittel nach 10,8 Tagen (Konfidenzintervall 9,3 bis 12,6) entlassen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen in dieser Hinsicht waren nicht statistisch signifikant ( $p=0,43$ ).

---

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeines

Die Chirurgie stellt einen essentiellen Bestandteil der Therapie bei Kindern mit soliden Tumoren im Abdomen dar. Zwar sind die meisten dieser Tumoren in der Regel gut chemosensibel, dennoch sind nicht-chirurgische Verfahren beim Verbleib von Resttumor keine alleinige Therapieoption. Der inkomplette Rückgang der Tumoren durch eine konservative Therapie impliziert somit bei der Mehrzahl der Kinder eine chirurgische Resektion. In einigen Konstellationen sowie bei bestimmten Tumorentitäten ist die chirurgische Therapie sogar der wichtigste prognostische Faktor (30), (42). Die Weiterentwicklung von chirurgischen Verfahren in jüngerer Zeit verbesserte nicht nur die Überlebenschancen des Einzelnen, sie macht die Arbeit der Operateure auch deutlich anspruchsvoller und kann im Einzelfall ein größeres Operationstrauma zufügen.

Natürlich ist nicht nur die chirurgische Resektion alleinig für eine adäquate sowie patientenorientierte perioperative Versorgung und deren resultierenden Therapieerfolg verantwortlich. Der Erfolg basiert vielmehr aus einem Zusammenspiel der Chirurgie mit verschiedenen begleitenden Fachbereichen wie der Radiologie, der Intensivmedizin und der Anästhesiologie. Besonders hervorzuheben ist hier die perioperative schmerztherapeutische Betreuung. Eine neuere Entwicklung in diesem Bereich ist die Analgesie mittels PDK, die sich zum Schmerzmanagement bei erwachsenen Patienten schon seit längerer Zeit etabliert hat (74). Im Bereich der pädiatrischen Schmerztherapie gewinnt diese Art der Analgesie zunehmend an Bedeutung. Eine systematische Aufarbeitung dieser Form, insbesondere bei Kindern nach einer Tumorresektion im Abdomen, ist aber bisher noch nicht erfolgt.

Für die Aufarbeitung des Schmerzkonzepts der kontinuierlichen Periduralanalgesie ist zunächst die Abwägung ihrer Vorteile sowie ihrer Nachteile nötig. Insbesondere sollen hier die Vorteile anhand der Gegenüberstellung mit der Spinalanästhesie und der intravenösen Opioidtherapie aufgezeigt werden. Gleichzeitig sollen Komplikationsraten und Risiken bei dieser Art der Therapie in die Aufarbeitung miteinbezogen werden.

Beginnend mit dem wichtigsten Effekt der Periduralanalgesie, der Schmerzreduktion, findet diese durch eine Unterbrechung der Schmerzweiterleitung statt. Somit wird zwar

nicht die Schmerzentscheidung verhindert, sondern auf zentraler Ebene seine Weiterleitung, was den Vorteil der direkten, lokalisierten Wirkung eines Analgetikums hat im Gegensatz zu einer systemischen intravenösen, oralen sowie analen nicht fokussierten Applikation eines Analgetikums (75).

Die Periduralanalgesie scheint sich durch die Blockade der Weiterleitung von nozizeptiven Signalen an das ZNS zusätzlich zur perioperativen Analgesie positiv auf die Verbreitung des chirurgischen Stress auszuwirken, was eine verminderte Ausschüttung von Stresshormonen wie Kortisol und Katecholaminen zur Folge hat. Nebenbei scheint dies zu einem verbesserten Outcome beizutragen, da chirurgischer Stress einen negativen Effekt auf die postoperative Morbidität und Mortalität hat. Wolf AR et al zeigten, dass dieser Effekt bei einer Fortführung der PDA über mindestens 12-24 Stunden postoperativ weiter anhält (76). Vergleichend mit der Spinalanalgesie ist die motorische Blockade nicht vollständig, was das Risiko von neurologischen Komplikationen verringert (71).

Die Periduralanalgesie zeigt im direkten Vergleich mit intravenös applizierten Opioiden nicht die bekanntlich häufig auftretenden unerwünschten Wirkungen wie Atemdepression, Sedierung, Darmparalyse mit Übelkeit und Erbrechen sowie Juckreiz.

Das Auftreten einer eingeschränkten Atemfunktion eventuell mit Bewusstseinsbeschränkung wird in verschiedenen Studien unterschiedlich gewertet, konnte aber meist nur zu einem geringen Prozentsatz (67) oder nie beobachtet werden (77), was sich vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern durch stabilere Kreislaufverhältnisse in der Möglichkeit einer früheren oralen Nahrungsaufnahme niederschlägt (78).

Weiter zeigte sich in einer jüngeren Studie eine früher aufgenommene Darmfunktion und ein geringeres Risiko von Leckagen an Darmanastomosen sowie von Obstipation, welche durch den erhöhten intestinalen Muskeltonus bei der Gabe von Opioiden auftritt (79).

Neuere Erkenntnisse postulieren den positiven Einfluss von Lokalanästhetika auf das Immunsystem, in dem sie die Zunahme der Natürlichen Killerzellen stimulieren. Des Weiteren hat das in Tübingen verwendete Ropivacain gegenüber Bupivacain den Vorteil, dass bei längerer Gabe keine Akkumulation im Plasma erfolgt (80). Im Gegensatz

---

zu einer Opioidtherapie, die bei onkologischen Patienten oft mit einem längerem Krankheitsverlauf assoziiert ist, kommt es bei einer Behandlung mit Lokalanästhetika nicht zu einer Toleranzentwicklung (81).

Neben den aufgezeigten Vorteilen der Periduralanalgesie birgt sie aber auch Gefahren und Risiken bei ihrer Anwendung, die in folgendem Abschnitt kritisch betrachtet werden sollen

Durch die Injektion eines Lokalanästhetikums wie beispielsweise Ropivacain in ein gefäßreiches Gebiet, besteht insbesondere eine erhöhte Gefahr einer Sympathikusblockade, bei der es zu hämodynamisch relevanten Komplikationen wie einem Blutdruckabfall sowie einem venösen Pooling mit folgender Abnahme des venösen Rückstroms und Abnahme des Herzzeitvolumens mit relativer Hypovolämie kommen kann (62).

Des Weiteren kann es als Folge der Periduralanästhesie zu Blasenatonie oder zur ausbleibenden Relaxierung des Blasensphinkters kommen. Dieser postoperativen Komplikation, die gehäuft bei der Analgesie mittels eines PDK auftreten kann, wird im Rahmen der Narkoseeinleitung durch die Einlage eines Blasenkatheters vorgebeugt (68).

Die bei der Gabe von Opioiden schon lange bekannten und oben aufgeführten Nebenwirkungen konnten in mehreren Arbeiten auf die der Periduralanalgesie beigefügten Opioide zurückgeführt werden (68). So zeigte auch Ivani G, dass bei der Periduralanalgesie durch den Einsatz eines beigefügten Opioids unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Atemdepression auftreten können (67). Ob dies jedoch durch die intraoperative Manipulation am Zwerchfell von Seiten des Operateurs oder durch beigefügte Opioide verursacht war, war nicht zu klären. Eindeutig können peridural applizierten Lokalanästhetika für entsprechende Nebenwirkungen nicht verantwortlich gemacht werden (82). Trotz allem sollten pädiatrische Patienten mit einem PDK mittels Monitoring auch postoperativ engmaschig überwacht werden (67). Zusätzlich ist zu erwähnen, dass unerwünschte Wirkungen beim Vergleich aller eingesetzten Opioide häufiger bei dem Einsatz von Morphin auftreten als beim Einsatz des im Universitätsklinikum Tübingen eingesetzten epidural applizierten Sufentanil (68).

Komplikationen können sowohl bei der Anlage als auch in der postoperativen Phase beim kontinuierlichen Applizieren der Analgetika über den PDK entstehen. Mögliche Risiken bei der Anlage des PDK wie die intravasale Injektion, eine Duraperforation sowie eine intraspinale Injektion wurden in verschiedenen Studien in seltenen Fällen beschrieben (68), (77). Ihr Auftreten ist, insbesondere bei sehr kleinen Patienten, stark von der Erfahrung des Anästhesisten abhängig und die Methode sollte somit nur von in diese Technik eingewiesenen Anästhesisten durchgeführt werden (76), (77). Es zeigte sich auch eine Reduktion der Komplikationsrate bei der Anlage des PDK durch das systematische Evaluieren der Kriterien für eine korrekte Lage wie zum Beispiel die Methode des „Loss of Resistance“, die negative Liquoraspiration, eine Ultraschall-gesteuerte Punktion sowie die Kontrolle der Lage durch eine nachfolgende Sonographie (83), (84).

Verschiedene Studien in jüngster Zeit konnten das Auftreten von Komplikationen postoperativ beim Einlegen eines PDK nicht bestätigen. Es zeigten sich in einer retrospektiven Studie keine Fälle von dauerhaften neurologischen Ausfällen, Hämatomen sowie keine lokalen Infektionen (68). Zusätzlich ist anzumerken, dass die lokale Infektionsrate bei Anlage eines PDK im lumbalen sowie thorakalen Bereich im Vergleich zu einer sakralen Injektion niedriger zu sein scheint. Dies wird in der erhöhten Kontamination durch Urin und Stuhl im sakralen Bereich begründet (69).

Die Antikoagulation sowie Gerinnungsstörungen von Patienten stellten auf Grund der oben beschriebenen Risiken wie zum Beispiel ein Epiduralhämatom immer eine Kontraindikation zur Anlage eines PDK dar (68).

Zusammenfassend wird die Methode des Schmerzmanagements über einen Periduralkatheter in verschiedenen Studien als eine sehr sichere, komplikationsarme Methode mit allgemein hoher Patientenzufriedenheit angesehen (85), (86). Dies konnte auch in jüngster Zeit bei pädiatrischen Patienten nachgewiesen werden (87), (88).

#### **4.2 Eigene Ergebnisse**

In unserer retrospektiv angelegten Studie wurde das Schmerzkonzept der Periduralanalgesie bei dem ausgewählten Patientenkollektiv von Kindern mit abdominalen Tumoren im Hinblick auf die postoperative Adaptation und ein

---

eventueller Nutzen im klinischen Alltag mit einer historischen Kontrollgruppe, die keine Periduralanalgesie erhielt, verglichen.

Die Komposition der Kontrollgruppe wurde aus anschließenden Gründen wie folgt gewählt. Angesichts der Grunderkrankung sowie der individuellen Vorgehensweise schied eine prospektive kontrollierte Studie aus, die nicht zuletzt aus ethischen Gründen nicht zu realisieren ist. In der kinderchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen, die als kinder-onkologisches Referenzzentrum der GPOH gilt, wird seit nunmehr einem Jahrzehnt eine große Anzahl an Kindern mit den in der Studie auftretenden Diagnosen operiert. Diese Tatsache ermöglichte das Durchführen einer retrospektiven Studie mit einer Studien- und einer Kontrollgruppe. Die historische Kontrollgruppe wurde in der vorliegenden Weise gewählt, damit weitgehend gleiche Patienten verglichen werden können. Zusätzlich wurde die Methode der Paargematchten Analyse gewählt, damit möglichst wenige Variable zwischen den zu vergleichenden Patienten unterschiedlich sind und der Faktor der Analgesie mittels PDK zum entscheidenden Unterscheidungsmerkmal wird. Zur weiteren Reduktion der Variablen wurde bei 4 Patienten ein doppeltes Matching durchgeführt, was die Erklärung der Differenz der Gruppengrößen (40 Patienten in der Studiengruppe zu 44 Patienten in der Kontrollgruppe) liefert.

Die signifikant längere Einleitungszeit in der Studiengruppe bestätigt die Erwartung eines deutlich intensiveren OP-Traumas mit der Voraussetzung einer deutlich längeren Vorbereitungszeit des Patienten auf die Operation. So betrug der Zeitunterschied in der Einleitungszeit bei den beiden Gruppen etwa 20 Minuten. Im Mittel wurde für die Anlage des PDK 10 Minuten gebraucht, was die Erklärung für die Hälfte der zusätzlichen Zeit liefert. Die restlichen 10 Minuten wurden im Hinblick auf die zu erwartende intensivere Überwachung und Nachbetreuung meist der Anlage eines ZVK, eines arteriellen Zugangs zur invasiven Blutdruckmessung sowie der Anlage eines Blasenkatheters gewidmet.

Dagegen stellte bei Patienten mit Operationen des Schweregrades I, die den größeren Teil der Kontrollgruppe ausmachten, bei einer zu erwartenden Nachbetreuung auf einer peripheren Station ohne intensivere Überwachung ein peripherer Zugang eine ausreichende Vorbereitung auf die postoperative Phase dar. Dies zeigt sich in der insgesamt niedrigeren Einleitungszeit der Kontrollgruppe. Zusätzlich wird dieses



---

Ergebnis durch die insgesamt höhere Anzahl an Operationen der Schweregrade II und III in der Studiengruppe unterlegt.

Die Schweregradverteilung, die sich in der erfassten jüngeren Gruppe der Analyse statistisch signifikant höher zeigt, kann mit der Entwicklung der pädiatrischen Onkochirurgie im Allgemeinen sowie mit der Durchführung der Studie an einem Referenzzentrum für pädiatrisch-onkologische Chirurgie im Speziellen begründet werden. So stieg die Anzahl der Patienten mit komplexer Tumorausdehnung am hiesigen Zentrum in jüngerer Zeit stetig an, bei deren ein aufwändigeres intraoperatives Präparieren notwendig ist, was wieder zu einem höheren OP-Trauma führt.

Dieser Standpunkt wird zusätzlich durch die signifikant längere Operationszeit als Beleg für das größere Operationstrauma in der Studiengruppe unterstützt. Als weiteren Anhaltspunkt für ein prinzipiell größeres OP-Trauma ist die Zahl der operierten Rezidive anzusehen, die mit einem Index von 9 zu 3 in der Studiengruppe deutlich höher war.

Auch stellt die Leberchirurgie auf Grund des erhöhten Blutungsrisikos sowie der Gefahr der Verletzung von die Leber umgebenden, wichtigen Strukturen wie Aorta und Vena Cava inferior die Induktion einer aufwändigeren Präparation und somit ein per se höheres OP-Trauma dar. Auch hier stellt die Studiengruppe mit insgesamt 9 zu 5 Tumoren in der Kontrollgruppe die höhere Zahl an behandelten Lebertumoren.

Die fehlende Signifikanz im Vergleich der Schmerzlevel in den beiden Gruppen ist in mehreren Ursachen begründet. Zum einen wurde auch in der Kontrollgruppe eine zum damaligen Zeitpunkt möglichst optimale Schmerztherapie durchgeführt. Das niedrigere Schmerzlevel in der Studiengruppe ist durch die signifikant höheren Operationstraumen mit potenziell größeren postoperativen Schmerzen trotz allem als relevanter Unterschied zu bewerten. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass in der Kontrollgruppe mehr Patienten mit einem Operationsschweregrad I erfasst sind, die dadurch bedingt ein niedrigeres Schmerzlevel haben. Auch kann bei der retrospektiven Analyse ein Bias bei der Schmerzeinschätzung und Schmerzerfassung durch verschiedene Personen nicht ausgeschlossen werden. Dies gilt es in einer prospektiven Analyse zukünftig weiter zu erörtern.

---

Zum anderen wurde ein relativ kleines Patientenkollektiv untersucht, dem die fehlende Signifikanz zusätzlich verschuldet ist. Eine durchgeführte statistische Berechnung zur Erfassung der Größe des Patientenkollektivs, die mit den hier erhobenen Werten zu statistischer Signifikanz eines niedrigeren Schmerzlevels in der Studiengruppe führen würde, wurde zum ersten Erhebungszeitpunkt nach 24 Stunden mit 130 Patienten je Gruppe berechnet. Beim Erhebungszeitpunkt nach 72 Stunden wären für eine statistische Signifikanz 100 Patienten je Gruppe nötig.

Auch bei näherer Betrachtung der klinischen Daten lässt sich eine verbesserte Adaptation der Patienten in der postoperativen Phase nicht durch eine Signifikanz beweisen. Bezieht man aber auch hier das signifikant größere OP-Trauma und die damit aufwändigere postoperative Regenerationsphase der Studiengruppe mit ein, zeichnet sich die Effizienz der Periduralanalgesie durch tendenziell ähnliche Werte in den beiden Gruppen in der statistischen Analyse ab. Sowohl die Zeit bis zur Extubation, die Zeit bis zum vollständigen Kostenaufbau, die Liegezeit auf der Intensivstation, die Zeit bis zur kompletten Mobilisierung sowie die Gesamtliegezeit sind zwischen beiden Gruppen gleich, obwohl das chirurgische Trauma in der Studiengruppe signifikant größer war.

Die statistischen Werte der Liegedauer des Blasenkatheters können in der Diskussion der nachzuweisenden Effizienz der Periduralanalgesie außen vor gelassen werden, da dieser zur Verhinderung eines postoperativen Harnstaus als Teil des Schmerzkonzepts gelegt und erst nach der Entfernung des PDK gezogen wurde.

Generell ist der Aspekt der Effizienz der PDK-assoziierten Analgesie auf Grund des retrospektiven Charakters der Studie schwer zu erfassen. Jedoch ist ein subjektiver Benefit zu erkennen, was die klinischen Daten und die Schmerzlevel der Patienten verdeutlichen. Die perioperative Schmerzbewältigung mittels PDK ermöglicht eine schnellere Therapie und bettet sich so optimal in das onkologische Therapiekonzept ein, was zu einer früheren Fortsetzung weiterer nach Protokoll vorgesehener therapeutischer Maßnahmen wie einer adjuvanten Chemotherapie oder einer Radiatio führt.

Zukünftig ist hier eine prospektive Erfassung der Schmerzbehandlung mittels PDK indiziert, um insbesondere die Rolle des PDK in oben genannten Aspekten weiter abzuklären und zu quantifizieren. Hier ist besonders die Einsparung von Opiaten zu untersuchen, deren unerwünschte Wirkungen wie eine Darmatonie so ausbleiben und somit

eine frühere Mobilisation sowie ein forciertes Kostenaufbau ermöglicht wird. Im vorliegenden Vergleich wurden in der Studiengruppe signifikant weniger Opioid-Analgetika appliziert.

Gemäß der Leitlinie der WHO zur Therapie perioperativer Schmerzen fügt sich das Schmerzkonzept der kontinuierlichen Periduralanalgesie in eine Schmerztherapie nach einem festen Schema ein, um eine Eskalation der Schmerzen durch eine zuwartende therapeutische Haltung und eine Schmerzmittelgabe erst bei Bedarf zu vermeiden (89). Hierdurch kann der Erhalt des Schmerzlevels auf einem stets niedrigen Niveau gewährleistet werden. Zusätzlich wurde auf die Gabe von peripher wirksamen Analgetika zu der teils mit Opioiden angereicherten Periduralanalgesie geachtet, was sich ebenfalls in dem Stufenschema der WHO begründet.

Es traten bei keinem Patienten der Studiengruppe neurologische Komplikationen auf und nur ein geringer Teil der Patienten erhielt durch eine inkorrekte Lage des Katheters eine insuffiziente Analgesie. Dies lässt den Schluss zu, dass die Periduralanalgesie selbst bei kleineren Patienten eine sichere Methode des Schmerzmanagements darstellt.

Die Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung der individuellen Therapieplanung insbesondere bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. Dies schließt neben einer interdisziplinären aufeinander abgestimmten Betreuung des Patienten, ebenso eine konsequente präoperative Planung ein. Das Schmerzmanagement sollte immer ein zentraler sowie ein präoperativ ausführlich besprochener Bestandteil der Therapie sein, der kinderanästhesiologischen Experten vorbehalten sein sollte. Die postoperative Mitbetreuung zur Kontrolle eines adäquaten Schmerzmanagements sollte durch einen akuten Schmerzdienst unter anästhesiologischer Leitung durchgeführt werden, wie es am Universitätsklinikum Tübingen schon erfolgt. Demnach stellt das Konzept eine optimale Möglichkeit der Betreuung dar. Dazu begleitend ist das aus Ärzten und Pflegepersonal bestehende Team einer Station ein essentieller Bestandteil, um die tägliche Versorgung des Patienten adäquat abzudecken und als Verbindungsglied zu dem Schmerzdienst zu fungieren.

Trotz allem gilt es zukünftig die Bedeutung der PDK-Analgesie im Rahmen der kinderchirurgischen Tumorchirurgie durch eine prospektive Analyse zu evaluieren, um retrospektiv nicht vermeidbare Bias wie eine Schmerzeinschätzung durch wechselnde

Bezugspersonen und Pflegepersonen zu umgehen. Weiterhin sollte dabei auf eine Vereinheitlichung der Einschätzungsinstrumente geachtet werden. Generell hat die Selbsteinschätzung immer Vorrang gegenüber der Schmerzeinschätzung durch Eltern oder das Pflegepersonal.

### **4.3 Bedeutung der PDK-Analgesie für pädiatrisch-onkologische Patienten**

Die vorliegende Analyse konnte den Nutzen der PDK-Analgesie für das postoperative Schmerzmanagement in dieser ausgewählten Patientengruppe nachweisen und reiht sich in die bisher veröffentlichte Literatur ein. Die Periduralanalgesie stellt eine sichere und komplikationsarme Methode zur Behandlung von postoperativen Schmerzen bei Kindern da, wenn sie von erfahrenen Anästhesisten an einem Zentrum für Kinderanästhesie durchgeführt wird. Die operativen Verfahren in diesem Patientengut sind wie dargestellt oft sowohl aufwendig als auch komplex und gehen mit einem relevanten chirurgischen Trauma und beträchtlichen Schmerzen einher.

Auch wird bei diesem Konzept berücksichtigt, dass pädiatrische Patienten und insbesondere Säuglinge und Kleinkinder oft auf Grund ihres niedrigen Alters die genaue Schmerzlokalisierung und die Frühzeichen eines sich anbahnenden perioperativen Schmerzes nur unzureichend adäquat und auch oft zu spät äußern können. Bemerkung und geäußert wird erst ein nur schwer oder nicht auszuhaltender Schmerz. Diesem nur schwer zu umgehenden Problem wird durch das Konzept der kontinuierlichen Applikation auf zentraler Ebene entgegengewirkt. Wird der Altersgipfel der Kinder bei den verschiedenen Tumorentitäten bei diesem Aspekt miteinbezogen, wird deutlich, dass ein relevanter Anteil der Patienten sich gerade in diesem oben beschriebenen nur sehr schwer zugänglichen Alter befindet und somit optimal von einer Methode profitiert, die nicht auf adäquate Schmerzäußerungen durch den Patienten angewiesen ist (90) (91).

Zum anderen hat eine adäquate Schmerzbehandlung bei onkologischen Patienten einen besonders hohen Stellenwert, da pädiatrisch onkologische Patienten über allem Maße durch die oft langwierige Behandlung sowohl an Analgetika gewöhnt, als auch häufig durch die intensive sonstige Therapie traumatisiert werden (92).

#### 4.4 Stellenwert im Vergleich mit der internationalen Literatur

Vergangene Studien, die die Effektivität der Analgesie über einen PDK untersuchten, zeigten alle durchweg vergleichbare Ergebnisse wie von uns erhoben. So zeigte eine Studie, die den Erfolg der PDA bei Patienten im Erwachsenenalter urologischen Interventionen untersuchte die Effektivität von epiduralem Schmerzmanagement in Bezug auf Schmerzkontrolle, allgemeine Patientenzufriedenheit und frühere Mobilisation (85).

Ein weltweit ausgewerteter Fragebogen von Menzies et al. bestätigte die Vorteile der epiduralen Anästhesie in Bezug auf ihre Reproduzierbarkeit, Effektivität und stellte sie durch neuere beispielsweise Ultraschall-gesteuerte Techniken als eine sichere Methode dar (87). Damit bestätigt die Lehrmeinung dieser Studiengruppe die veröffentlichten Ergebnisse internationaler Studiengruppen, die die Periduralanalgesie als eine Methode bezeichnen, die bei professioneller Anwendung wenige Risiken in sich birgt (69), (84), (93).

Diese Vorteile und die Vorteile gegenüber der intravenösen Gabe von Opioiden mit ihren Nebenwirkungen wie Atemdepression, Übelkeit sowie Erbrechen konnte auch in mehreren Studien bei jüngeren Patienten wie Kleinkindern, Säuglingen und Neugeborenen (94) sowie bei Patienten der Allgemeinchirurgie (86) gezeigt werden. So zeigte sich ebenfalls, dass die Vorteile einer Periduralanästhesie überwiegen und sich bei erfahrenen Anästhesisten keine Komplikationen wie Epiduralabszesse, Epiduralhämatome oder Zeichen einer Meningitis entwickeln (95). Hier ist noch zu erwähnen, dass das im Universitätsklinikum Tübingen genutzte Ropivacain zusammen mit einem Opioid wie zum Beispiel Sufenta mit für eine sehr gute postoperative Schmerzlinderung sorgt. Zusätzlich zeigte sich in dieser Studie im Vergleich zu dem ebenfalls anwendbaren Bupivacain eine geringere motorische Blockade und weniger unerwünschte Wirkungen wie myokardiale Depression (74). Diese Ergebnisse reihen sich somit ebenfalls in die internationale Literatur ein (67).

Auch bei pädiatrischen Patienten nach urologischen Operationen zeigten die erhobenen Werte positive Resultate in Bezug auf die Einsparung von Opiaten und Anästhetika sowie kürzere Intubationszeiten und Intensivaufenthalte (96).

Die ebenfalls retrospektive Analyse von Tobias JD et al., die sich explizit mit der Periduralanalgesie bei Laparotomien, Thorakotomien und Amputationen von pädiatrisch onkologischen Patienten befasste und dessen Autor im folgenden Jahr erneut eine Studie über thorakale Periduralanalgesie bei pädiatrischen Patienten veröffentlichte (88), zeigte dieselben schon oben beschriebenen Ergebnisse. Ergänzend konnten weniger postoperative Blutdruckabfälle und Thromben sowie ein geringerer intraoperativer Blutverlust nachgewiesen werden. Die Analyse postuliert die Periduralanalgesie als eine sichere und effektive Methode des postoperativen Schmerzmanagements, die aber von kinderanästhesiologischen Experten betreut werden sollte sowie in Kooperation mit den verschiedenen Berufsgruppen der Kinderchirurgie, Anästhesiologie und Pflege erfolgen sollte (77).

## **5 Zusammenfassung**

Das perioperative Schmerzmanagement stellt insbesondere in der pädiatrischen Onkologie eine Herausforderung für alle beteiligten medizinischen Disziplinen dar. Die Periduralanalgesie ist hier wegweisend für den Fortschritt sowie die kontinuierliche Weiterentwicklung der pädiatrischen Anästhesiologie der letzten Jahrzehnte. Der Grundgedanke dieser Studie war es die Periduralanalgesie als Methode im klinischen Alltag an sich zu untersuchen und ihre Etablierung in der Schmerztherapie im letzten Jahrzehnt durch eine Analyse zu bekräftigen. Ziel war es im Zuge dieser Analyse die Vorteile dieser Methode des Schmerzmanagements herauszuarbeiten sowie diese nachweislich darzulegen.

In mehreren Studien wurden bereits die Effektivität der Periduralanalgesie sowie ihr positiver Einfluss auf das perioperative Schmerzgeschehen bei ihrer Anwendung an verschiedenen Patientengruppen gezeigt. Diese Analyse fokussierte sich insbesondere auf das Patientenkollektiv pädiatrisch-onkologischer Patienten im Zuge der Resektion eines abdominalen Tumors. Hier konnte gezeigt werden, dass die Methode der periduralen Analgesie mittels eines eingelegten Katheters eine komplikationsarme und effektive Möglichkeit des postoperativen Schmerzmanagements auch bei jüngeren Patienten darstellt.

Mit dem umfassenden Schmerzmanagement durch direkt auf das Rückenmark einwirkende Analgetika und peripher wirksame sowie systemisch applizierte Schmerzmedikamente können insbesondere pädiatrisch-onkologische Patienten nach einer abdominal-chirurgischen Tumorsektion optimal abgedeckt werden. Es zeigten sich in der Analyse ähnliche Ergebnisse der klinischen Parameter zwischen Studien- und Kontrollgruppe bei nachweislich größerem chirurgischem Trauma. Dies wurde unterlegt durch nachweislich längere Anästhesie- und Operationszeiten sowie den höheren Operationsschweregraden in der Studiengruppe. Eine effektive Schmerzreduktion zeichnete sich an tendenziell niedrigeren Schmerzlevel ab.

Die von uns durchgeführten Ergebnisse betonen die Bedeutung der interdisziplinären Zusammenarbeit aller Fachbereiche besonders bei der sich ständig weiterentwickelnden chirurgischen Therapie und ihres individuell auf den Patienten abgestimmten perioperativen Managements. Das perioperative Schmerzmanagement und insbesondere

die peridural applizierte Analgesie sollten hier kinderanästhesiologischen Experten vorbehalten sein. Zukünftig gilt es diese retrospektiv gewonnenen Erkenntnisse durch prospektive Studien noch weiter zu verifizieren.



## 6 Literaturverzeichnis

1. **Warmann, SW.** Epidemiologie. [Buchverf.] Fuchs J. *Solide Tumoren im Kindesalter Grundlagen-Diagnostik-Therapie*. Stuttgart : Schattauer Verlag, 2012.
2. **Menezes MS TSA MD, Gozzani JL TSA MD.** Postoperative Analgesia in pediatric patients: comparative study among local anaesthetics, opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Bras Anesthesiol.* 2001, 52(2): 175-84.
3. **Oberthür A, Berthold F, Hero B, Till H.** Neuroblastome. [Buchverf.] Fuchs J. *Solide Tumoren im Kindesalter Grundlagen Diagnostik Therapie*. Stuttgart : Schattauer Verlag, 2012.
4. **Grosfeld, JL.** Neuroblastoma. [Buchverf.] O'Neil JA Jr, Fonkalsrud EW, Coran AG Grosfeld JR. *Pediatric Surgery Sixth Edition Volume 1*. Philadelphia : Mosby Elsevier, 2006.
5. **Stehr M, Menzel C, Häberle B.** Pädiatrisch onkologische Chirurgie. [Buchverf.] Schäffer K Heinrich M. *Kinderchirurgie Basiswissen und Praxis*. München : Zuckschwerdt Verlag GmbH, 2008.
6. *Nephroblastom SIOP 2001. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie / GPOH. Protokollerfassung. GPOH, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie /.* 2001.
7. **Grosfeld JL, O'Neil JA, Fonkalsrud BW, Coran AG.** *Pediatric Surgery*. Philadelphia : Mosby Elsevier, 2006. 6. Edition Volume 1.
8. **Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brissé HJ, Cecchetto G, Holmes K, Kaneko M, London WB, Matthay KK, Nuchtern JG, von Schweinitz D, Simon T, Cohn SL, Pearson ADJ.** The international Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol.* 2009, 27: 298-303.
9. **Hara, J.** Development of treatment strategies for advanced neuroblastoma. *Int J Clinical Oncology.* 2012, 18(10):2740-53.
10. *NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Hämatologie, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und.* 2010.
11. **Kiely, E.** A Technique for Excision of Abdominal and Pelvic Neuroblastomas. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007, 89(4): 342-348.
12. **Rich BS, McEvoy MP, Kelly NE, Oh E, Abramson SJ, Price AP, Cheung NK, La Quaglia MP.** Resectability and operative morbidity after chemotherapy in neuroblastoma patients with encasement of major visceral arteries. *J Pediatr Surg.* 2011, 46(1): 103-7.
13. **von Schweinitz D, Hero B, Berthold F.** The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg.* 2002, 12(6): 402-9.
14. **Warmann SW, Seitz G, Schaefer JF, Scheel-Walter HG, Leuschner I, Fuchs J.** Vascular encasement as element of risk stratification in abdominal neuroblastoma. *Surg Oncol.* 2011, 20(4): 231-5.

15. **Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Helardot P, Monclair T, Costa E, Horcher E, Neuenschwander S, Tomà P, Rizzo A, Michon J, Holmes K.** Surgical Risk Factors in Primary Surgery for Localized Neuroblastoma: The LNESG1 Study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *JCO*, -. *JCO*. 2005, S. (33): 8483-8489.
16. **Chan KW, Lee KH, Tam YH, Yeung CK.** Minimal invasive Surgery in Pediatric Solid Tumors. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2007, S. 17(6): 817-820.
17. **Bhatnagar S, Sarin YK.** Scope and limitations of minimal invasive surgery in practice of pediatric surgical oncology. *Indian J Med Pediatric Oncol*. 2010, S. 31: 137-142.
18. **Barros F de, Romão RL, Pinho-Apezato de ML, Prieto Velhote MC, Schilaich Ricardi LR, Gonçalves Leal AJ, Aoun Tannuri AC, Carvalho B, Odone-Filho V, Tannuri U.** Laparoscopic adrenalectomy in children for neuroblastoma: report of case series. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012, S. : 22(1): 79-81.
19. **Heloury Y, Muthucumaru M, Panabokke G, Cheng W, Kimber C, Leclair MD.** Minimally invasive adrenalectomy in children. *J Pediatr Surg*. 2012, 47(2):415-21.
20. **Sung, KW.** Treatment of high-risk neuroblastoma. *Korean J pediatr*. 2012, 55(4):115-120.
21. **Tagge EP, Thomas PB, Biemann Othersen Jr H.** Wilms' Tumor. [Buchverf.] O'Neil Jr JA, Fonkalsrud EW, Coran AG Grosfeld JL. *Pediatric Surgery Sixth Edition Volume one*. Philadelphia : Mosby Elsevier, 2006.
22. **Szavay P, Fuchs J, Leuschner I, Selle B, Graf N.** Nierentumoren. [Buchverf.] Fuchs J. *Solide Tumoren im Kindesalter Grundlagen-Diagnostik-Therapie*. Stuttgart : Schattauer Verlag, 2012.
23. **Seitz G, Fuchs J, Handgretinger R, Schäfer J, Warmann SW.** Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. *Semin Pediatr Surg*. 2012, 21(1):79-87.
24. **Niedzielski J, Taran K, Mlynarski W, Sitkiewicz A.** Is the SIOP-2001 Classification of Renal Tumors of Childhood accurate with regard to prognosis? A problem revisited. *Arch Med Sci*. 2012, 8;8(4):684-9.
25. **Warmann SW, Furtwängler R, Blumenstock G, Armeanu S, Nourkami N, Neuschner I, Schenk JP, Graf N, Fuchs J.** Tumor biology influences the prognosis of nephroblastoma patients with primary pulmonary metastases: results from SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH. *Ann Surg*. 2011, 254(1), 155-62.
26. **Verschuur A, Van Tinteren H, Graf N, Bergeron C, Sandstedt B, de Kraker J.** Treatment of pulmonary metastases in children with stage IV nephroblastoma with risk-based use of pulmonary radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2012, 30(28):3533-9.
27. **Ehrlich PF, Shamberger R.** The use of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor with contained retroperitoneal rupture. *J Pediatr Surg*. 2008, 43: 415-417.

28. **Godzinski, J.** *A proposed investigation for registering lung metastases at diagnosis in nephroblastoma patients.* Rome : Annual Strategy Meeting of the SIOP Renal Tumour Study Group (RTSG), 2012.
29. **Kieran K, Anderson JR, Dome JS, Ehrlich PF, Ritchey ML, Shamberger RC, Perlman EJ, Green DM, Davidoff AM.** Lymph node involvement in Wilms tumor: results from National Wilms Tumor Studies 4 and 5. *J Pediatr Surg.* 2012, 47(4):700-6.
30. **Honeyman JN, Rich BS, McEvoy MP, Knowles MA, Heller G, Riachy E, Kobos R, Shukla N, Wolden SL, Steiner PG, La Quaglia MP.** Factors associated with relapse and survival in Wilms tumor: a multivariate analysis. *J Ped Surg.* 2012, 47: 1228–1233.
31. **Godzinski J, van Tinteren H, de Kraker J, Graf N, Bergeron C, Heij H, von Schweinitz D, Fuchs J, Cecchetto G, Audry G, Gauthier F, Sandstedt B und Committee, SIOP Nephroblastoma Trial & Study.** Nephroblastoma: does the decrease in tumor volume under preoperative chemotherapy predict the lymph nodes status at surgery? *Pediatr Blood Cancer.* 2011, 15;57(7):1266-9.
32. **Fuchs F MD, Seitz G MD, Handgretinger R MD, Schäfer JMD, Warmann SW MD.** Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. *Pediatr Surg.* 2012, 21: 79-87.
33. **Agarwala, S.** Primary malignant liver tumors in children. *Isr Med Assoc J.* 2011, S. 13(9): 542-7.
34. **Emre S, Umman V, Rodriguez-Davalos M.** Current concepts in pediatric liver tumors. *Pediatric Transplant.* 2012, 16(6):549-63.
35. **Fuchs J, Handgretinger R, Leuschner I, Warmann SW.** Lebertumoren. [Buchverf.] Fuchs J. *Solide Tumoren im Kindesalter Grundlagen-Diagnostik-Therapie.* Stuttgart : Schattauer Verlag, 2012.
36. **HB 99 – Protokoll zur kooperativen Therapieoptimierungsprüfung der Behandlung von malignen Lebertumoren des Kindesalters. Protokollerfassung, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Häma-tologie / GPOH.** 2005.
37. **Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, Bode U, Hecker H, Weinel P, Bürger D, Harms D, Erttmann R, Oldhafer K, Mildenerger H.** Study Committee of the Cooperative Pediatric Liver Tumor Study Hb 94 for the German Society for Pediatric Oncology and Hematology Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma: a report from German Cooperative *Pediat. Cancer.* 2002, 95(1):172-82.
38. **Perilongo G, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Morland B, de Camargo B, Zsiros J, Roebuck D, Zimmermann A, Aronson D, Childs M, Widing E, Laithier V, Plaschkes J, Pritchard J, Scopinaro M, MacKinlay G, Czuderna P.** Cisplatin versus Cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med.* 2009, 361(17):1662-70.
39. **Gehdoo, RP.** Post operative pain management in pediatric patients. *Indian J Anaesth.* 2004, 48(5):406-414.

40. **Trobaugh-Lotrario AD, Katzenstein HM.** Chemotherapeutic Approaches for Newly Diagnosed Hepatoblastoma: Past, Present, and Future Strategies. *Pediatr Blood Cancer*. 2012, DOI 10.1002/pbc.24219.
41. **Zsiros J, Maibach R, Shafford E, Brurgieres L, Brock P, Czauderna P, Roebuck D, Childs M, Zimmermann A, Laithier V, Otte JB, de Camargo B, MacKinlay G, Scopinaro M, Aronson D, Plaschkes J, Perilongo G.** Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol*. 2010, 28(15):2584-90.
42. **Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, Gauthier F, Mackinlay G, Roebuck D, Plaschkes J, Perilongo G.** Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era – Recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer*. 2005, 41:1031–1036.
43. **Faraj W, Dar F, Marangoni G, Bartlett A, Melendez HV, Hadzic D, Dhawan A, Mieli-Vergani G, Rela M Heaton N.** Liver Transplantation for Hepatoblastoma. *Liver Transplant*. 2008, 14:1614-1619.
44. **Browne M, Shera D, Grant D, Delucac E, Alonsob E, Whittington PF, Superina RA.** Survival after liver transplantation for hepatoblastoma: a 2-center experience. *J Pediatr Surg*. 2008, S. (43): 1973–1981.
45. **Otte JB, de Ville Goyet J, Reding R.** Liver transplantation for hepatoblastoma: indications and contraindications in the modern era. *Pediatr Transplant*. 2005, 9(5):557-65.
46. **Weinberg A, Finegold M.** Primary hepatic tumors in childhood. *Human Pathol*. 1983, 14: 512-537.
47. **Birth M, Ittel TH, Pereira PL.** *Hepatobiliäre und Pankreastumoren: Inter-disziplinäres Vorgehen*. Berlin : Springer Verlag, 2010.
48. **Sugito K, Uekusa S, Kawashima H, Furuya T, Ohashi K, Inoue M, Ikeda T, Koshinaga T, Tomita R, Mugishima H, Maebayashi T.** The clinical course in pediatric solid tumor patients with focal nodular hyperplasia of the liver. *Int J Clin Oncol*. 2011, 16(5):482-7.
49. **Duigenan S, Anupindi SA, Nimkin K.** Imaging of multifocal hepatic lesions in pediatric patients. *Pediatr Radiol*. 2012, DOI 10.1007/s00247-012-24008.
50. **Kochin IN, Miloh TA, Arnon R, Iyer KR, Suchy FJ, Kerkar N.** Benign liver masses and lesions in children: 53 cases over 12 years. . *Isr Med Assoc J*. 2011, 13 (9):542-7.
51. **McCarville MB, Roebuck DJ.** Diagnosis and Staging of Hepatoblastoma: Imag-ing Aspects. *Pediatr Blood Cancer*. 2012, S. 59: 793–799.
52. **Filler, RM.** Liver Resections. [Buchverf.] Coran AG Spitz L. *Pediatric Surgery Fith Edition*. London : Chapman & Hall Medical, 1995.
53. **Superina RA, Bambini D, Filler RM, Almond PS, Geissler G.** A new technique for resecting “unresectable” liver tumors. *J Pediatr Surg*. 2000, 35(9):1294-9.

54. **Fuchs J, Seitz G, Handgretinger R, Warmann SW.** Extended hepatic resection in advanced hepatoblastoma. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012, 4:462-9.
55. **Koscielniak E, Fuchs J, Leuschner I, Greulich M, Klingebiel T.** Weichteiltumoren. [Buchverf.] Fuchs J. *Solide Tumoren im Kindesalter Grundlagen-Diagnostik-Therapie*. Stuttgart : Schattauer Verlag, 2012.
56. **Zhao M, Feng C, Wang JW, Liu Y, Tang SQ.** Childhood rhabdomyosarcoma: a retrospective review of 23 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, . 2011, 13(8):657-60.
57. *Cooperative Weichteilsarkom-Studie CWS-2002P*. 2002. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie / GPOH Protokollerfassung.
58. **Dasgupta R MD MPH, Rodeberg DA MD.** Update on rhabdomyosarcoma,, . *Semin Pediatr Surg*. 2012, 21: 68-78.
59. **Malempati S MD, Hawkins D MD.** Rhabdomyosarcoma: Review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee Experience and Rationale for Current COG Studies. *Pediatr Blood Cancer*. 2012, 59:5–10.
60. **Bein B, Tonner PH.** Kinderanästhesie. [Buchverf.] Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C Schulte am Esch J. *Anästhesie - Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie 4.Auflage*. Stuttgart : Thieme, 2011.
61. **Scholz J, Bein B, Tonner PH.** Kinderanästhesie . [Buchverf.] Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C Schulte am Esch J. *Anästhesie Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. 4. Auflage*. Stuttgart : s.n., 2011.
62. **Larsen, R.** Pharmakologie und physiologische Grundlagen. [Buchverf.] Larsen R. *Anästhesie 8.Auflage*. München : Urban&Fischer, 2006.
63. **Roth C, Hünseler C, Michel E, Zernikow B.** Klinisch-Pharmakologische Grundlagen der Schmerztherapie. [Buchverf.] Zernikow B. *Schmerztherapie bei Kindern 2.Auflage*. Berlin : Springer, 2003.
64. **R, Larsen.** Klinische Anästhesie. *Anästhesie*. München : Urban&Fischer, 2006.
65. **De Negri P, Borrelli F, De Vivo P, Ivani G.** Central intrathecal blocks. [Buchverf.] Ivani G. *Paediatric regional Anaesthesia*. Firenze : S.E.E., 2001.
66. **Eberhardt M., Bang-Vojdanovski B.** Regionalanästhesieverfahren. [Buchverf.] Schäfer R. *Klinikleitfaden Anästhesie, 5.Auflage*. München : Elsevier Verlag, 2005.
67. **Ivani, G.** Anatomy and Drugs. [Buchverf.] Ivani G. *Paediatric regional Anaesthesia - A practical approach*. Firenze : S.E.E., 2001.
68. **Golianu B, Hammer GB.** Pain management for pediatric thoracic surgery. *Curr Opin Anesthesiol*. 2005, 18: 13-21.

69. **Tsui BCH, Berde CB.** Caudal analgesia and anesthesia techniques in children. *Curr Opin Anesthesiol.* 2005, 18: 283-288.
70. **Larsen, R.** Periduralanästhesie. *Anästhesie, 9. Auflage.* München : Urban&Fischer, 2010.
71. **Schulte am Esch J (Hrsg.), Wagner KJ:.** Regionalanästhesie. [Buchverf.] Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C Schulte am Esch J. *Anästhesie Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. 4. Auflage.* Stuttgart : s.n., 2011.
72. **Gogarten W, Van Aken A, Büttner J, Riess H, Wulf H, Bürkle H.** Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolie prophylaxe/antithrombotische Medikation. *Anästhes Intensivmed.* 2007, 48:S109-S124 .
73. **Denecke H, Hünseler C.** Messen und Erfassen von Schmerz. [Buchverf.] Zernikow B. *Schmerztherapie bei Kindern: 2. Auflage.* Berlin : Springer, 2003.
74. **Senard M, Joris J.** Use of ropivacaine for peridural postoperative analgesia. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002, 21(9):713-24.
75. **Eberhardt M, Bang-Vojdanovski B.** Regionalanästhesieverfahren. [Buchverf.] Eberhardt M Schäfer R. *Klinikleitfaden Anästhesie 5. Auflage.* München : Urban&Fischer, 2005.
76. **Wolf AR, Bösenberg AT, Jöhr M.** Pro con debate: the use of regional vs systemic analgesia for neonatal surgery. *Paediatr Anaesth.* 2011, 21(12):1247-58.
77. **Tobias JD, Oakes L RN , Rao B.** Continuous epidural anaesthesia for postoperative analgesia in the pediatric oncology Patient. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* . 1992, 14(3): 216-21.
78. **Williams RK, Adams DC, Aladjem EV, Kreutz JM, Sartorelli KH, Vane DW, Abajian JC.** The safety and efficacy of spinal anesthesia for surgery in infants: the Vermont Infant Spinal Registry. *Anesth Analg.* 2006, 102(1):67-71.
79. **Hoehn T, Jetzek-Zader M, Blohm M, Mayatepek E.** Early peristalsis following epidural analgesia during abdominal surgery in an extremely low birth infant. *Pediatr Anesth.* 2007, 17:176-179.
80. **Bösenberg AT, Thomas J, Cronje L, Lopez T, Crean PM, Gustafsson U, Huledal G, Larsson LE.** Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine for continuous epidural infusion in neonates and infants. *Paediatr Anaesth.* 2005, 15(9):739-4.
81. **Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, Carcillo J, Newth CJ, Prodhan P, Dean JM, Nicholson C.** Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics.* 2010, 125(5):1208-25.
82. **Sittl R, Griessinger N, Geiss C, Märkert D.** Postoperative Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen. [Buchverf.] Zernikow B. *Schmerztherapie bei Kindern, 2. Auflage.* Berlin : Springer, 2003.
83. **Taenzer AH, Cantwell CV, Kovarik DW.** Experience with 724 Epidurograms for Epidural Catheter Placement in Pediatric Anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2010, 35(5): 432-5.

84. **Lönnqvist PA, Morton NS.** Postoperative analgesia in infants and children. *Br J Anaesth.* 2005, 95 (1): 59–68.
85. **Fügen M, Eberle J, Gerber R, Högström H, Studer UE.** Prolonged peridural analgesia (PDA) for postoperative pain therapy after major urologic interventions. Experiences with 172 adult patients. *Urologe A.* 2000, 39(1):41-7.
86. **Stehr-Zirngibl S, Dobliger L, Neumeier S, Zirngibl H, Taeger K.** Intravenous versus thoracic-epidural patient-controlled analgesia extended abdominal or thoracic surgery. *Anaesthesist.* 1997, 3:S172-8.
87. **Menzies R, Congreve K, Herodes V, Berg S, Mason D.** A survey of pediatric caudal extradural anaesthesia practice. *Paediatr Anaesth.* 2009, 19: 829-836.
88. **Tobias JD, Lowe S, O'Dell N, Holcomb GW.** Anesthetic Techniques: Thoracic epidural anaesthesia in infants and children. *Can J Anaesth.* 1993, 40(9):879-82.
89. **Collins, JJ.** Cancer pain management in children. *Eur J Pain.* 2001, 5 Suppl A:37-41.
90. **Yiallourous, M.** [www.kinderkrebsinfo.de/wilms-tumor\\_kurzinformation](http://www.kinderkrebsinfo.de/wilms-tumor_kurzinformation). *Wilms-Tumor (Nephroblastom) - Kurzinformation.* [Online] 12. 02 2009. [http://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e10591/e77090/e64030/index\\_ger.html#e103967](http://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e10591/e77090/e64030/index_ger.html#e103967).
91. —. [www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de). *Neuroblastom (Kurzinformation).* [Online] 11. 02 2009. [http://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e10591/e77083/e63943/index\\_ger.html](http://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e10591/e77083/e63943/index_ger.html).
92. **Li HC, Williams PD, Lopez V, Chung JO, Chiu SY.** Relationships Among Therapy-Related Symptoms, Depressive Symptoms, and Quality of Life in Chinese Children Hospitalized With Cancer: An Exploratory Study. *Cancer Nurs.* 2012, doi: 10.1097/NCC.0b013e31824062ec.
93. **Polaner DM, Drescher J.** Pediatric regional anesthesia: what is the current safety record? *Paediatr Anaesth.* 2011, 21(7):737-42.
94. **Jöhr, M.** Regional anesthesia in newborn infants, infants and children - what prerequisites must be met? *Anaesthesiol Reanim.* 2003, 28(3):69-73.
95. **Iksilara MC, Diccini S, Barbosa DA.** Infection incidence in patients with tunneled peridural catheter. *Rev Bras Enferm.* 2005, 58(2):152-5.
96. **Rubenwolf PC, Koller B, Rübgen I, Ebert AK, Pohl F, Rösch WH.** Perioperative pain management in major reconstructive surgery in pediatric urology: a plea for continuous epidural anesthesia. *Urologe A.* 2011, 50(5):566-72.
97. **Senard M, Joris J.** Use of ropivacaine for peridural postoperative analgesia. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002, 21(9):713-24.

## **7 Abkürzungsverzeichnis**

1. CCSG: Children´s Cancer Study Group
2. COG: Children´s Oncology Group
3. CWS: Cooperative-Weichteilsarkom-Studie
4. GPOH: Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie
5. IDRF: Image defined risk factors
6. INRC: International Neuroblastoma Response Criteria
7. INRG: International Neuroblastoma Risk Group
8. INRGSS: International Neuroblastoma Risk Group Staging System
9. INSS: International Neuroblastoma Staging System
10. IRS = Intergroup Rhabdomyosarcoma Study
11. NWTSG: National Wilms-Tumor Study Group
12. PRETEXT: Pre-Treatment-Extension
13. PCA: Patient-controlled-Analgesia
14. PDA: Periduralanästhesie
14. RTSG: Renal Tumor Study Group
15. SIOP: Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
16. SIOPEL: International Childhood Liver Tumour Strategy Group
17. TNM: Tumor-Nodes-Metastasis



## 8 Anhang

### 8.1 Statistische Auswertungen

#### PDK-Studie (2012-02-24)

Variable	Study Group (n=40)	Control Group (n=44)	P value
	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	
Alter bei OP [M] <sup>1</sup>	55.8 (41.6–74.9)	39.0 (28.8–52.8)	0.09
Geschlecht male/female	22 / 18	27 / 17	0.55
Gewicht [kg] <sup>1</sup>	19.3 (15.9–23.5)	15.9 (13.7–18.6)	0.12
Größe [cm] <sup>1</sup>	111.4 (102.7–120.9)	102.4 (94.4–111.0)	0.14
Schweregrad 1 / 2 / 3	1 / 19 / 20	9 / 22 / 13	0.018
Dauer der Anlage [min] <sup>1</sup>	10.0 (8.8–11.5)	-----	-----
Zeitpunkt der Anlage	8/32 vor/nach Intubat.	-----	-----
Lagezeit PDK/PCA [d] <sup>1</sup>	3.9 (3.1–4.8)	-----	-----
Einleitungszeit [min] <sup>1</sup>	51.2 (45.7–57.2)	32.0 (26.6–38.5)	<0.001
Ausleitungszeit [min] <sup>1</sup>	11.1 (8.6–14.4)	12.6 (10.3–15.3)	0.45
Anästhesiezeit [min] <sup>1</sup>	65.3 (59.0–72.3)	47.7 (41.6–54.7)	<0.001
OP-Zeit [h] <sup>1</sup>	4.7 (4.1–5.4)	2.8 (2.4–3.3)	<0.001
Zeit bis Extubation [h] <sup>1</sup>	5.9 (4.3–8.0)	4.2 (3.0–5.9)	0.14
Liegezeit Intensiv [d] <sup>1</sup>	1.4 (1.0–2.0)	0.9 (0.6–1.3)	0.07
Schmerzlevel Tag 1	2.9 (2.2–3.6)	3.6 (2.9–4.2)	0.15
Schmerzlevel Tag 3	1.0 (0.5–1.5)	1.7 (1.1–2.2)	0.09
Zeit bis NAB komplett [d] <sup>1</sup>	3.9 (3.1–4.9)	3.6 (2.9–4.6)	0.66
Zeit bis Mobilisation voll [d] <sup>1</sup>	4.7 (3.9–5.7)	3.7 (3.0–4.6)	0.10
Zeit bis zum 1. Stuhlgang [d] <sup>1</sup>	2.1 (1.6–2.8)	2.3 (1.9–2.7)	0.73
Zeit bis BK ex [d] <sup>1</sup>	4.4 (3.5–5.5)	2.7 (1.9–3.6)	0.009
Liegedauer [d] <sup>1</sup>	11.7 (10.2–13.5)	10.8 (9.3–12.6)	0.43

<sup>1</sup>Geometric mean.

**PDK-Studie (2012-02-21)****NUR SCHWEREGRAD 2**

<b>Variable</b>	<b>Study Group (n=19)</b> <b>Mean (95% CI)</b>	<b>Control Group (n=22)</b> <b>Mean (95% CI)</b>	<b>P value</b>
Alter bei OP [M] <sup>1</sup>	51.2 (31.2–83.8)	37.2 (24.0–57.8)	0.32
Geschlecht male/female	9 / 10	13 / 9	0.45
Gewicht [kg] <sup>1</sup>	19.3 (13.9–26.8)	15.7 (12.6–19.6)	0.28
Größe [cm] <sup>1</sup>	112.6 (98.4–128.9)	103.1 (90.4–117.6)	0.33
Dauer der Anlage [min] <sup>1</sup>	10.1 (7.9–12.8)	-----	-----
Zeitpunkt der Anlage	3/16 vor/nach Intubat.	-----	-----
Lagezeit PDK/PCA [d] <sup>1</sup>	3.05 (2.14–4.35)	-----	-----
Einleitungszeit [min] <sup>1</sup>	46.1 (39.5–53.8) ↑↑	31.4 (24.2–40.9)	0.013
Ausleitungszeit [min] <sup>1</sup>	9.6 (5.9–15.6)	12.4 (9.0–17.0)	0.35
Anästhesiezeit [min] <sup>1</sup>	59.2 (50.4–69.6)	46.8 (37.5–58.3)	0.09
OP-Zeit [h] <sup>1</sup>	3.58 (3.03–4.23) ↑↑	2.56 (1.98–3.30)	0.028
Zeit bis Extubation [h] <sup>1</sup>	4.01 (2.93–5.48)	2.85 (1.81–4.49)	0.21
Liegezeit Intensiv [d] <sup>1</sup>	0.85 (0.45–1.37)	0.60 (0.24–1.08)	0.41
Schmerzlevel Tag 1	2.89 (1.99–3.80)	3.32 (2.46–4.18)	0.48
Schmerzlevel Tag 3	0.74 (0–1.49)	1.27 (0.46–2.08)	0.32
Zeit bis NAB komplett [d] <sup>1</sup>	2.85 (2.17–3.73)	3.42 (2.51–4.64)	0.37
Zeit bis Mobilisation voll [d] <sup>1</sup>	3.36 (2.64–4.27)	3.38 (2.47–4.61)	0.97
Zeit bis zum 1. Stuhlgang [d] <sup>1</sup>	1.64 (1.03–2.44)	2.07 (1.50–2.79)	0.35
Zeit bis BK ex [d] <sup>1</sup>	3.66 (2.72–4.83) ↑	2.22 (1.29–3.52)	0.07
Liegedauer [d] <sup>1</sup>	9.4 (8.1–10.8)	9.7 (8.1–11.6)	0.75

<sup>1</sup>Geometric mean.

**PDK-Studie (2012-02-21)**

NUR SCHWEREGRAD 3

Variable	Study Group (n=20)	Control Group (n=13)	P value
	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	
Alter bei OP [M] <sup>1</sup>	61.2 (41.1–91.1)	57.0 (39.0–83.3)	0.80
Geschlecht male/female	12 / 8	9 / 4	0.59
Gewicht [kg] <sup>1</sup>	19.8 (15.2–25.7)	16.9 (13.2–21.6)	0.39
Größe [cm] <sup>1</sup>	110.9 (99.0–124.4)	105.5 (94.0–118.4)	0.53
Dauer der Anlage [min] <sup>1</sup>	10.4 (8.9–12.2)	-----	-----
Zeitpunkt der Anlage	5/15 vor/nach Intubat.	-----	-----
Lagezeit PDK/PCA [d] <sup>1</sup>	5.27 (4.32–6.42)	-----	-----
Einleitungszeit [min] <sup>1</sup>	56.8 (47.9–67.3) ↑↑	38.4 (29.2–50.5)	0.010
Ausleitungszeit [min] <sup>1</sup>	12.4 (9.6–16.1)	13.0 (8.5–19.7)	0.84
Anästhesiezeit [min] <sup>1</sup>	71.6 (62.5–82.0) ↑↑	54.8 (44.6–67.4)	0.022
OP-Zeit [h] <sup>1</sup>	6.09 (5.21–7.11) ↑↑	3.85 (2.93–5.07)	0.002
Zeit bis Extubation [h] <sup>1</sup>	8.69 (5.22–14.5)	9.69 (5.42–17.3)	0.77
Liegezeit Intensiv [d] <sup>1</sup>	2.21 (1.34–3.40)	2.15 (1.34–3.25)	0.94
Schmerzlevel Tag 1	2.74 (1.64–3.84)	3.85 (2.64–5.05) ↑	0.17
Schmerzlevel Tag 3	1.11 (0.35–1.86)	2.25 (0.87–3.63) ↑	0.10
Zeit bis NAB komplett [d] <sup>1</sup>	5.35 (3.79–7.56)	6.01 (3.84–9.42)	0.66
Zeit bis Mobilisation voll [d] <sup>1</sup>	6.28 (4.85–8.13)	5.32 (4.13–6.85)	0.36
Zeit bis zum 1. Stuhlgang [d] <sup>1</sup>	2.65 (1.80–3.77)	2.79 (2.40–3.23)	0.79
Zeit bis BK ex [d] <sup>1</sup>	5.37 (3.60–7.82)	4.46 (2.71–7.03)	0.52
Liegedauer [d] <sup>1</sup>	14.8 (11.9–18.3)	15.1 (10.5–21.7)	0.91

<sup>1</sup>Geometric mean.

**Dipidolor/Morphin PDK-Studie (2012-04-04)**

Variable	Study Group (n=40)	Control Group (n=44)	P value
Dipidolor/Morphin [d] <sup>1</sup>	0 (0–11)	2.5 (0–9)	<0.001
Dipidolor/Morphin <b>erhalten</b>	45% (18/40)	82% (36/44)	<0.001
<b>NUR PATIENTEN MIT GABE VON DIPIDOLOR/MORPHIN</b>			
Dipidolor/Morphin [d] <sup>1</sup>	1.0 (0.2–11.0)	3.0 (0.2–9.0)	0.12
Dipidolor/Morphin [d] <sup>2</sup>	1.75 (0.91–3.94)	2.53 (1.95–4.23)	0.16

<sup>1</sup>Median (Min–Max); <sup>2</sup>Geometric mean (95% CI).

**Dipidolor/Morphin PDK-Studie (2012-04-04)**

NUR SCHWEREGRAD 2:

Variable	Study Group (n=19)	Control Group (n=22)	P value
Dipidolor/Morphin [d] <sup>1</sup>	0 (0–7.5)	2.3 (0–6)	0.003
Dipidolor/Morphin <b>erhalten</b>	26% (5/19)	77% (17/22)	0.001
<b>NUR PATIENTEN MIT GABE VON DIPIDOLOR/MORPHIN</b>			
Dipidolor/Morphin [d] <sup>1</sup>	1.0 (1.0–7.5)	2.5 (0.2–6.0)	0.97
Dipidolor/Morphin [d] <sup>2</sup>	2.33 (0.38–7.01)	2.32 (1.57–3.29)	0.99

<sup>1</sup>Median (Min–Max); <sup>2</sup>Geometric mean (95% CI).

**Dipidolor/Morphin PDK-Studie (2012-04-04)**

NUR SCHWEREGRAD 3

Variable	Study Group (n=20)	Control Group (n=13)	P value
Dipidolor/Morphin [d] <sup>1</sup>	0.3 (0–11)	3.0 (0–9)	0.007
Dipidolor/Morphin <b>erhalten</b>	60% (12/20)	92% (12/13)	0.042
<b>NUR PATIENTEN MIT GABE VON DIPIDOLOR/MORPHIN</b>			
Dipidolor/Morphin [d] <sup>1</sup>	1.0 (0.2–11.0)	3.0 (0.3–9.0)	0.08
Dipidolor/Morphin [d] <sup>2</sup>	1.41 (0.49–2.89)	3.04 (1.70–5.05)	0.08

<sup>1</sup>Median (Min–Max), <sup>2</sup>Geometric mean (95% CI).

## **9 DANKSAGUNG**

Mein herzlicher Dank gilt allen, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen haben.

An erster Stelle möchte ich besonders Herrn Prof. Dr. med. Steven Warmann für die freundliche Überlassung des Themas, für seine engagierte Betreuung sowie motivierende und freundschaftliche Unterstützung danken. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Jörg Fuchs, Ärztlicher Direktor der Abteilung Kinderchirurgie, Kinderurologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit in seiner Abteilung.

Herrn Dr. Gunnar Blumenstock möchte ich für seine statistische Auswertung danken.

Ferner gilt mein Dank meiner Schwester für ihre motivierende Unterstützung und ihren Zuspruch sowie meinem Schwager für sein Wissen und seine tatkräftige Hilfe bei Problemen am PC.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und mich stets in allen Situationen unterstützen, motivieren und ermutigen.

Vielen Dank!