

Aus der Frauenklinik  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Marc Sütterlin)

Effektivität und Verträglichkeit einer postoperativen, topischen  
Schmerztherapie der Kaiserschnittnaht durch EMLA® Creme

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Malin Krämer

aus  
Bonn

2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Sebastian Berlit

*In großer Dankbarkeit meinen Eltern  
Ulrike Katharina und Dirk Krämer gewidmet*

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
2 EINLEITUNG.....	4
3 THEORETISCHE GRUNDLAGEN .....	10
3.1 Die Sectio caesarea .....	10
3.1.1 Definition.....	10
3.1.2 Historie .....	11
3.1.3 Epidemiologie .....	14
3.1.4 Indikationen .....	17
3.1.5 Operationstechnik und Anästhesieverfahren .....	18
3.2 Analgetische Therapie.....	20
3.2.1 Schmerz .....	20
3.2.2 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in der Schwangerschaft ....	22
3.2.3 Somatischer und Viszeraler Schmerz.....	26
3.2.4 Perioperative analgetische Therapie .....	28
3.3 Lokalanästhetika.....	29
3.3.1 Definition und Einteilung .....	29
3.3.2 Wirkungsweise.....	30
3.3.3 Klinische Anwendung .....	32
3.3.4 Indikation von EMLA® Creme .....	33
3.3.5 Wirkstoffe und Wirkung von EMLA® Creme .....	34
3.3.6 Allgemeine und spezielle Nebenwirkungen .....	35
3.3.7 Kontraindikationen von EMLA® Creme .....	37
4 MATERIAL UND METHODEN.....	39
4.1 Methodik.....	39
4.1.1 Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung.....	39

4.1.2	Studienablauf und Datenerhebung .....	40
4.1.3	Short form McGill pain questionnaire .....	44
4.1.4	Literaturrecherche.....	46
4.2	Statistik.....	46
4.2.1	Zielvariablen .....	46
4.2.2	Kontrollvariablen.....	47
4.2.3	Weitere erfasste Parameter.....	48
4.2.4	Fallzahlplanung .....	49
5	ERGEBNISSE .....	51
5.1	Deskription der Studienarme .....	51
5.2	Analyse der Effektivität der Schmerztherapie mit EMLA® Creme.....	57
5.3	Analyse der Verträglichkeit der Schmerztherapie mit EMLA® Creme.....	63
6	DISKUSSION .....	65
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	72
8	ANHANG .....	74
8.1	Patienteninformation zur Studie .....	74
8.2	Einverständniserklärung .....	77
8.3	Schmerzfragebogen .....	79
9	LEBENS LAUF .....	80
10	DANKSAGUNG .....	82
11	QUELLENVERZEICHNIS.....	83

## 1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AF	Atemfrequenz
art.	arteriell
ASS	Acetylsalicylsäure
AZV	Atemzugvolumen
BE	Base Excess (Basenabweichung)
BDA	Berufsverband Deutscher Anästhesisten
BMI	Body Mass Index
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
chron.	chronisch
C <sub>m</sub>	minimale Hemmkonzentration
COX-2	Cyclooxygenase-2
CTG	Cardiotocography (Kardiotokographie)
CYP450	Cytochrom P450
d	day (Tag)
DGGG	Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin
DM	Diabetes mellitus
E-E-Zeit	Entschluss-Entwicklungs-Zeit
ERV	expiratorisches Reservevolumen
et al.	et alii / et aliae / et alia (und andere)
FRK	funktionelle Residualkapazität
GABA	γ-Aminobuttersäure
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	hours (Stunden)
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSK	Hysteroskopie
HZV	Herzzeitvolumen

IASP	International Association for the Study of Pain
i.c.	intracutan/intrakutan
i.m.	intramuskulär
K	Kontrollgruppe
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LA	Lokalanästhetikum
M	Mittelwert
M.	Morbus
MAC	minimale alveoläre Konzentration
Max	Maximum
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
Med	Median
Min	Minimum
min	Minuten
MPQ-SF	short-form McGill Pain Questionnaire
n	Größe der Grundgesamtheit / Anzahl der Merkmalsausprägungen
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NW	Nebenwirkung(en)
OECD	Organisation for Economic Co-Operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
OP	Operation
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
$p_a\text{CO}_2$	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
$p_a\text{O}_2$	arterieller Sauerstoffpartialdruck
p	$p$ -Wert
Pat.	Patient(in)
PDA	Periduralanästhesie
p.o.	per os
postop.	postoperativ
RA	„rapid adapting“ Rezeptor

res.	resinat
resp.	respiratorisch
retard.	retardiert
RKI	Robert Koch Institut
RPF	renaler Plasmafluss
rR	relatives Risiko
RR	Blutdruck
RV	Residualvolumen
SAI	“slow adapting” 1 Rezeptor
SAII	“slow adapting” 2 Rezeptor
s.c.	subcutan / subkutan
S.c.	Sectio(nes) caesarea(e)
SD	Standardabweichung
SP	Substanz P
SPA	Spinalanästhesie
SPP	Spontanpartus
SSW	Schwangerschaftswoche
Std	Stunde(n)
SV	Schlagvolumen
SVR	systemischer peripherer Widerstand
t <sub>1/2</sub>	Halbwertszeit
TAP-Block	Transversus-abdominis-plane-Block
TK	Totalkapazität
V	Versuchsgruppe
V.a.	Verdacht auf
VAS	Visuelle Analogskala
Vit.	Vitamin
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem



## 2 EINLEITUNG

Schmerzen nach einem operativen Eingriff lassen sich kaum vermeiden. Die verschiedenen Methoden des postoperativen Schmerzmanagements sind weltweit in allen chirurgischen Fachgebieten ein vielerforschtes Themengebiet, dem eine hohe Bedeutung beigemessen wird. Postoperative Komplikationen wie Thrombosen und Embolien, die Mobilität und Liegedauer der PatientInnen, die Chronifizierung von Schmerzen und die PatientInnenzufriedenheit sind eng mit dem Thema des postoperativen Schmerz verknüpft.

Das postoperative Schmerzmanagement ist nicht nur fachübergreifend, sondern auch spezifisch in der Geburtshilfe zunehmend aktueller Gegenstand der Forschung und wird fortlaufend diskutiert (Mkontwana and Novikova, 2015).

Die wissenschaftliche Evaluierung von verschiedenen Möglichkeiten der adäquaten Analgesie nach Kaiserschnitt ist von besonderer Bedeutung, was sich bereits anhand der enormen Inanspruchnahme der operativen Schnittentbindung zeigt: der Kaiserschnitt (Sectio caesarea, kurz: Sectio) ist eine der sowohl in Deutschland als auch weltweit am häufigsten durchgeführten Operationen (OECD, 2015; Statistisches Bundesamt, 2015b). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2017 von 762 343 Entbindungen in Deutschland 232 505 via Kaiserschnitt durchgeführt, was einem Anteil von 30,5% entspricht. Im Jahre 1991 betrug dieser noch 15,3% - demnach hat sich die Kaiserschnitttrate in nur 26 Jahren verdoppelt (Statistisches Bundesamt, 2018). Auch in den OECD-Mitgliedsstaaten werden im Durchschnitt 27,6% der Entbindungen als Sectio durchgeführt (OECD, 2015).

Das Ausmaß postoperativer Schmerzen nach Eingriffen aus der abdominalen, thorakalen, orthopädischen und gynäkologischen Chirurgie wurde in einem Review von Dolin et al. mit 165 eingeschlossenen Studien und nahezu 20.000 Patienten untersucht und zeigte trotz Einsatz fundierter Analgesieregimes eine hohe Inzidenz von nicht zufriedenstellender Schmerzstärke: Insgesamt litten postoperativ 29,7% (95%-KI [26,4%; 33,0%]) der Patienten an moderaten bis schweren und 10,9% (95%-KI [8,4% -13,4%]) an schweren Schmerzen (Dolin et al., 2002).

Auch der Kaiserschnitt ist mit mittelschweren und schweren postoperativen Schmerzen assoziiert (Dolin et al., 2002; Ismail et al., 2012; Karlstrom et al., 2007). In einer Beobachtungsstudie von Ismail et al. mit 263 Patientinnen nach elektivem Kaiserschnitt, die als Standardanalgesie mit intravenöser Opioidinfusion (94%) sowie mit Coanalgetika (99%) behandelt wurden, zeigte sich als postoperative Gesamteinschätzung der Schmerzstärke mittels visueller Analogskala von 1 bis 10 ein Wert von 1 bis 3 bei 89,7%, 4 bis 6 bei 9,5% und 7 bis 10 bei 0,8% der Probandinnen (Ismail et al., 2012). 10,3 Prozent der Patientinnen litten demnach an mittelschweren bis schweren Schmerzen. Bei der weiteren Befragung zeigten sich 91,6% bezüglich des postoperativen Schmerzmanagements zufrieden (Ismail et al., 2012).

Auch aus Patientensicht ist der postoperative Schmerz nach einem Kaiserschnitt von besonderem Interesse, wie eine Umfrage von Carvalho et al. zeigte: 49% der Befragten gaben den intraoperativen Schmerz als größte Sorge an, auf dem zweiten (23%) und dritten (10%) Rang der Besorgnisse ergaben sich der Schmerz nach der Operation und Erbrechen (Carvalho et al., 2005).

Es wird beschrieben, dass die Sectio auch signifikant häufiger als die vaginale Entbindung zu chronischen, das heißt länger als drei Monaten bestehenden, postpartalen Schmerzen führt, so nach Landau mit einer Inzidenz zwischen 1% und 18% (Landau et al., 2013).

Eine prospektive Kohortenstudie mit 1052 Patientinnen von Kainu et al. zeigte, dass die Inzidenz von persistierendem chronischem Schmerz bei Frauen ein Jahr nach Kaiserschnitt signifikant größer war als ein Jahr nach Spontanpartus (23% versus 8%,  $p < 0.001$ , relatives Risiko 2,8). Der chronische Schmerz wurde in beiden Gruppen bei 55% der Fälle als mild eingestuft. Die Inzidenz von moderatem oder stärkerem chronischen Schmerz wiederum war in der Gruppe der Kaiserschnittpatientinnen häufiger (7% versus 4%,  $p = 0,022$ ) (Kainu et al., 2016).

Nach Nikolajsen et al. haben etwa 6% der Kaiserschnittpatientinnen zehn Monate postoperativ noch „fast täglich“ bis „täglich“ die Lebensqualität deutlich einschränkende Schmerzen (Nikolajsen et al., 2004). Des Weiteren scheint das Risiko für postpartalen akuten und chronischen Schmerz des unteren Rückens sowie Beckenschmerz nach elektivem Kaiserschnitt erhöht zu sein (Mogren, 2007, Mukkannavar et al., 2013).

Eisenach et al. kommen diesbezüglich zu einer anderen Schlussfolgerung. Die Autoren beschrieben in einer prospektiven, longitudinalen und multizentrischen Kohortenstudie mit 1288 Patientinnen, die entweder einen Kaiserschnitt oder eine vaginale Entbindung hatten, dass nicht die Art der Entbindung, sondern vielmehr die akute postpartale Schmerzstärke als Prädiktor für chronische Schmerzen und weiterhin auch für postpartale Depressionen zu sehen sei. Die Schmerzstärke wurde nach 36 Stunden sowie nach acht Wochen gemessen. Im Vergleich zu Patientinnen mit milden postpartalen Schmerzen hatten diejenigen mit starken postpartalen Schmerzen den Autoren zufolge ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für chronischen Schmerz und ein dreifach erhöhtes Risiko für postpartale Depressionen (Eisenach et al., 2008).

Es ist augenscheinlich, dass die inadäquate Behandlung von postoperativen Schmerzen neben dem offensichtlichen subjektiven Nachteil für die PatientInnen zu einer verzögerten Entlassung aus dem Krankenhaus führen kann und außerdem durch psychologische und physiologische Komplikationen das chirurgische Outcome negativ beeinflusst werden kann. Ein schmerzbedingt erhöhter Sympathikotonus führt zu einem metabolischen Katabolismus mit potentieller Schädigung der Muskulatur. Körperbewegungen, Husten und Atmen können durch den Schmerz beeinträchtigt sein, wodurch weitere Komplikationen entstehen können (Rosenberg and Kehlet, 1999). So ist ein inadäquates Schmerzmanagement möglicherweise mit gravierenden Komplikationen wie beispielsweise der Koronarischämie, der tiefen Venenthrombose und der Pulmonalembolie assoziiert (Apfelbaum et al., 2003). Umgekehrt führt eine adäquate Schmerzbehandlung zu einer verminderten Komplikationsrate und einer früheren Entlassung aus dem Krankenhaus. Somit entstehen folglich auch weniger direkte und indirekte Kosten (Zimberg, 2003).

Der postoperative Schmerz nach einer Sectio caesarea, die nach der Operation eingeschränkte Mobilität der Patientinnen sowie gegebenenfalls das Bestehen von Komplikationen können sich auch negativ auf die frühe Beziehungsentwicklung zwischen Mutter und Kind auswirken. Auch ist eine mögliche Einschränkung der Frau in ihrer Rolle als Mutter zu beachten.

So gibt es beispielsweise Studien, die nahelegen, dass via Kaiserschnitt geborene Kinder weniger häufig gestillt werden als vaginal geborene (Beake et al., 2017). Schmerzen können eine negative Auswirkung auf das Stillen und die mütterliche Pflege des Neugeborenen haben (Karlstrom et al., 2007). Zusätzlich zur frühen Mutter-Kind-Beziehung wirkt sich Stillen positiv auf die Gesundheit des Neugeborenen aus, indem es unter anderem protektiv gegen die Entwicklung von Asthma, Ekzemen, allergischer Rhinitis, Übergewicht und Diabetes mellitus Typ II wirkt (Horta et al., 2015; Lodge et al., 2015).

In Bezug auf die postoperative Schmerztherapie muss berücksichtigt werden, dass im Wochenbett die Möglichkeiten der Analgesie bei der stillenden Mutter limitiert sind (Beake et al., 2017) und es ist offensichtlich, dass das Neugeborene nicht von der Schmerztherapie beeinträchtigt werden darf. Es ist gängige Praxis, Kaiserschnittpatientinnen postoperativ mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie beispielsweise Ibuprofen zu behandeln. Diese können zu signifikant niedrigeren Punktwerten in der visuellen Analogskala (VAS) von Schmerzen sowie zu einem geringeren postoperativen Bedarf an Opioiden führen (Zeng et al., 2016). An Opioiden kann etwa Fentanyl verwendet werden, während beispielsweise Metaboliten von Pethidin über eine Akkumulation in der Muttermilch gesundheitsschädigende Auswirkungen auf das Neugeborene haben können (McDonnell et al., 2009).

In der postoperativen Schmerztherapie des Wochenbettes rückt im Zuge der eingeschränkten Optionen die Lokalanästhesie zunehmend in den Interessensfokus der Forschung. Adesope et al. beschreiben in einem systematischen Review die Effekte von Lokalanästhetika in intravenöser Applikation sowie als Infiltrationsanalgesie nach der Sectio. Die Methode kann postoperativ den Bedarf an Opioiden vermindern, jedoch ohne eine Reduktion der opioiden Nebenwirkungen (Adesope et al., 2016). Auch intraoperativ angewandte topische Lokalanästhesie kann unmittelbar postoperativ zu einer Schmerzminderung führen; weiterhin senkt die abdominale Regionalanästhesie mittels Nervenblockade möglicherweise den postoperativen Opioidbedarf der Patientinnen (Bamigboye and Hofmeyr, 2009).

Eine weitere, relativ neue und ebenfalls auf Lokalanästhesie beruhende Technik ist der transversus-abdominis-plane-Block (TAP-Block), welcher für eine Analgesie des

unteren Abdomen eingesetzt wird und üblicherweise die Segmente TH10 bis L1 betrifft. Fusco et al. legen in einer Metaanalyse über den TAP-Block bei der Sectio dar, dass diese Methode als Teil eines multimodalen Schmerzkonzeptes und korrekt ultraschallgesteuert ausgeführt den postoperativen Bedarf an Opioiden sowie deren Nebenwirkungen mindern und die Patientenzufriedenheit verbessern kann (Fusco et al., 2015).

Nichtsdestotrotz haben Infiltrations- und Regionalanästhesie offensichtliche Nebenwirkungen. Das zusätzliche Trauma, das der Bauchwand zugefügt wird, kann zu Komplikationen wie Infektionen und Hämatomen führen. Eine versehentliche intravasale Applikation kann ein weites Spektrum an kardiovaskulären und neurologischen toxischen Effekten bis hin zum Tode auslösen (Dillane and Finucane, 2010).

Eine rein topische Lokalanästhesie als zusätzlicher Bestandteil der medikamentösen postoperativen Schmerztherapie bietet den Ausblick auf eine weniger nebenwirkungsreiche Alternative und ohne zusätzliches Trauma.

Die hier vorliegende Studie ist an eine vorherige Untersuchung angelehnt, welche die Effekte von einer postoperativen Applikation von EMLA® Pflastern untersuchte: hierbei wurde EMLA® Creme nach gynäkologischen laparoskopischen Operationen auf die abdominellen Trokarinzisionen bei Patientinnen aufgetragen. Es konnten eine signifikante Verkürzung der Zeit bis zur postoperativen Mobilisation gezeigt werden (Berlit et al., 2015).

Infolgedessen wurde die vorliegende Studie als prospektive Untersuchung von EMLA® Creme zur postoperativen lokalen Analgesie bei Kaiserschnittpatientinnen durchgeführt. Die Studie beschäftigt sich mit der Evaluierung einer neuen, zusätzlichen Methode zur potenziellen Verbesserung der postoperativen Schmerzen in diesem Kontext. Die Verwendung von Lokalanästhetika in topischer Applikation im Wundgebiet wurde mittels prospektivem, zweiarmigem und randomisiertem Studiendesign getestet und unter Verblindung der Probandinnen und dem pflegerischen sowie ärztlichen Personal durchgeführt. Das Präparat EMLA® Creme enthält die Lokalanästhetika Lidocain und Prilocain.

Ziel der Studie war, mittels der zusätzlichen Behandlung mit EMLA® Creme unter anderem eine Verbesserung des postoperativen Schmerzverlaufes, eine Verkürzung der Zeit bis zur Mobilisation sowie Entlassung aus dem Krankenhaus und eine Verminderung der Menge an sonstig eingenommenen Analgetika zu erreichen.

Eine Veröffentlichung der Studie fand im Jahr 2017 unter dem Titel „Topic anaesthesia with a eutectic mixture of lidocaine/prilocaine cream after elective caesarean section: a randomised, placebo-controlled trial“ bei Archives of Gynecology and Obstetrics statt (Grosse-Steffen et al., 2017).

## 3 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

### 3.1 Die Sectio caesarea

#### 3.1.1 Definition

Der Kaiserschnitt wird von Dudenhausen und Pschyrembel beschrieben als: *„Sectio caesarea, kurz: Sectio. Operative Beendigung der Schwangerschaft oder der Geburt unter chirurgischer Eröffnung von Bauchdecken und Uterus und Entwicklung des Kindes“* (Dudenhausen and Pschyrembel, 2001). In „Gynäkologie und Geburtshilfe“ findet sich die Definition: *„Geburt durch Laparotomie und Hysterotomie. Erfolgt die Sectio vor oder bei Beginn der Eröffnungswehen, spricht man von einer primären Sectio, erfolgt sie nach Beginn der Eröffnungswehen, von der sekundären Sectio“* (Kainer et al., 2013). Man unterscheidet prinzipiell zwischen der primären Sectio caesarea, die *„primär indiziert und elektiv vor Beginn einer zervixwirksamen Wehentätigkeit oder vor Blasensprung“* ist, und der sekundären Sectio caesarea *„bei mütterlicher oder kindlicher Gefährdung während der Geburt“* (Dudenhausen and Pschyrembel, 2001) bzw. *„nicht geplant, sich aus der Geburt heraus ergebend“* (Beinder, 2007).

Des Weiteren wird die Entbindung durch Kaiserschnitt auch nach dem zeitlichen Faktor klassifiziert, das heißt wie schnell bzw. dringlich ein Kind zur Welt gebracht werden muss. Hiernach erklärt sich die Einteilung in die elektive, die dringliche und die Notsectio (Feige et al., 2005).

Eine elektive Sectio caesarea findet ohne zeitliche Dringlichkeit statt. Eine ausführliche präoperative Aufklärung mit genügend zeitlichem Abstand zur Operation wird seitens der Geburtshilfe sowie der Anästhesiologie durchgeführt, ebenso wie die laborchemische präoperative Routinediagnostik (zum Beispiel Gerinnung, Blutbild). Vor der Operation wird eine Aspirationsprophylaxe durchgeführt. Der Kaiserschnitt findet schließlich, je nach Indikation, in Intubationsnarkose, Spinal- oder Periduralanästhesie statt (Feige, 2013).

Die Dringliche Sectio caesarea sollte innerhalb von 30 Minuten zur Entwicklung des Kindes führen. Hierbei werden vor der Operation noch eine Aspirationsprophylaxe durchgeführt sowie eine Einwilligung der Mutter eingeholt (Feige et al., 2005). Von

Seiten der Anästhesiologie wird eine Kurzanamnese durchgeführt. Der Eingriff findet in Intubationsnarkose oder Spinalanästhesie statt (Feige, 2013).

Die Notfallmäßige Sectio caesarea (Notsectio) „*sollte so schnell wie irgend möglich erfolgen*“ (Feige et al., 2005). Für eine Anamnese oder die Einwilligung der Patientin ist keine Zeit. Das Operationsteam wäscht sich nur notfallmäßig ein und ebenfalls notfallmäßig wird durch den Anästhesisten eine Intubationsnarkose eingeleitet (Feige, 2013). Ein wichtiger Begriff ist die Entschluss-Entwicklungs-Zeit (E-E-Zeit). Diese ist definiert als „*Intervall zwischen Indikationsstellung und Geburt des Kindes*“ und leitliniengerecht sollte die E-E-Zeit maximal 20 Minuten dauern, bestenfalls werden bei optimalen Gegebenheiten im Krankenhaus circa 10 Minuten erreicht (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010b). Auch gibt es krankenhausspezifische Richtlinien für die E-E-Zeit. In der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mannheim liegt diese bei 10 Minuten. Die E-E-Zeit sollte in einem Perinatalzentrum Level 1 maximal 15 Minuten betragen (Kaufner et al., 2012).

Weitere Begrifflichkeiten, die an dieser Stelle erklärt werden sollen, sind die absolute und die relative Sectiobereitschaft, bei der das Team aus Geburtshelfern, Hebammen, OP-Schwestern und Anästhesisten in Bereitschaft steht, mehr oder weniger schnell (relative versus absolute Bereitschaft) die Sectio caesarea einzuleiten. Seitens der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) sind diese Begriffe „*unscharf definiert*“ und setzen die Einschätzung des erfahrenen Geburtshelfers voraus (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010b).

Die in diesem Absatz definierten Begriffe zur Sectio caesarea gehören zum Alltag in der Geburtshilfe und sind ein wichtiges Instrument, um der Einteilung entsprechend schnell und interdisziplinär analog zu den Leitlinien therapieren zu können und um eine rechtskonforme Dokumentation anzufertigen.

### 3.1.2 Historie

Der Kaiserschnitt ist eine seit der Antike bekannte Operation, die parallel in den verschiedensten Ländern entstanden ist. Die allerersten Hinweise zur operativen Entfernung des ungeborenen Kindes aus dem Mutterleib finden sich in der antiken Folklore



des Hinduismus, Ägypten, China und bei den alten Griechen und Römern, wobei sich hierbei die meisten in den Mythen um die alten Götter finden (Sewell, 2013).

Im Jahre 600 v.Chr. wurde von Numa Pompilius, dem zweiten König der Stadt Rom, ein königliches Gesetz (Lex Regia) erlassen, das dazu aufrief, das ungeborene Kind aus dem Körper der verstorbenen Kindsmutter zu bergen, bevor diese begraben wurde. Zur Zeit der Regentschaft von Gaius Julius Caesar (100 – 44 v.Chr.) wurde das Gesetz in Lex Caesarea umbenannt (Boley, 1991).

Die erste medizinische Niederschrift zum Kaiserschnitt fand sich im Jahre 1350. Derzeit handelte es sich noch ausschließlich um eine Operation, die nach dem Tod der Mutter durchgeführt wurde. Eine Anleitung zur Sectio caesarea an der lebenden Mutter wurde erst über 230 Jahre später von dem französischen Arzt François Rousset veröffentlicht (Boley, 1991).

Mitte bis Ende des 16. Jahrhunderts entwickelte sich auch in Frankreich der Kaiserschnitt an lebenden Frauen zu einer mehr und mehr akzeptierten Methode. Der französische Arzt François Rousset (geb. um 1530) veröffentlichte im Jahre 1581 eine Schrift, welche als erstes in der Geschichte die Sectio caesarea an lebendigen Frauen beschrieb. Nach dem Historiker Kurt Quecke stelle Roussets Monographie insofern einen Meilenstein für die Geschichte des Kaiserschnitts dar, da es in die deutsche und lateinische Sprache übersetzt worden sei und so auch in weiteren Ländern unter der Ärzteschaft bekannt wurde. Rousset sei zwar in Frankreich selbst zunächst nicht anerkannt und sehr kritisch hinterfragt worden, jedoch habe sein Werk vor allem in Deutschland in den folgenden Jahrhunderten Anklang gefunden. (Quecke, 1953). Für Rousset war ein Kaiserschnitt nur dann indiziert, wenn die Möglichkeit einer natürlichen Entbindung aussichtslos war. Im späten 16. Jahrhundert wurden in Frankreich Kaiserschnitte Queckes Recherche zufolge so durchgeführt, dass die Patientin in Rückenlage mit herabhängenden geschlossenen Beinen lag und von ihren Familienangehörigen festgehalten wurde. Mit einem Messer wurde ein seitlicher Schnitt (heute als Paramedianschnitt bekannt) getan, der einer Länge von etwa einem halben Schuh entsprach. Die eröffnete Gebärmutter wurde mit einem Tuch gereinigt, dass zuvor in eine Flüssigkeit getaucht wurde, bestehend aus eingekochtem Rotwein, verschiedenen Kräutern wie Beifuss, und Wasser, das in Schmieden zur Ab-

kühlung des Eisens genutzt wurde. Rousset empfahl, als einziges die Haut zu vernähen (Quecke, 1953).

1610 wurde schließlich in Deutschland der erste erfolgreich beschriebene Kaiserschnitt in Wittenberg durch den Arzt Jeremias Trautmann durchgeführt (Boley, 1991). Die Patientin überlebte die Operation, verstarb jedoch am 25. postoperativen Tag. Neben der Tatsache, dass derzeit noch nicht der Uterus vernäht wurde, führten auch Infektionen durch die mangelnde Hygiene zu einer sehr hohen maternalen Mortalitätsrate. Die Mortalität lag noch im 18. Jahrhundert bei 50 – 85%. Neue Methoden, wie die der erste Vorschlag einer Uterusnaht durch Lebas im Jahre 1769, stießen auf Ablehnung (Boley, 1991).

Anderen Quellen zufolge blieb der Kaiserschnitt bis in das 20. Jahrhundert ein „*Eingriff auf Leben und Tod*“ (Lehmann, 1986). So überlebte bis 1877 keine einzige Patientin im großen Wiener Geburtshaus einen Kaiserschnitt. 1877 wurde durch den italienischen Arzt Porro die Entfernung des Uterus nach vollzogenem Kaiserschnitt eingeführt, um sich der Problematik des Wundverschlusses zu entziehen (Boley, 1991). Derweil wurde ein Reisebericht des Briten R.W. Felkin von 1879 bekannt, welcher von erfolgreichen Kaiserschnitten in Uganda berichtete. Felkin beschrieb, wie eine Massage des Uterus die Kontraktion desselbigen verstärkte (Sewell, 2013).

Der deutsche Geburtshelfer Max Sänger (1853 – 1903) und der deutsche Gynäkologe Ferdinand Adolf Kehrer (1837 – 1914), welcher heute auch als der Begründer des modernen Kaiserschnitts gilt, waren es schließlich, die die Wichtigkeit der uterinen Naht erkannten und beide im Jahre 1882 und unabhängig voneinander Arbeiten dazu veröffentlichten. Der heutige klassische Kaiserschnitt geht auf Kehrer zurück. Kehrer empfahl zum Verschluss des Uterus eine Doppelnäht und führte die tiefe quere Inzision im unteren Uterinsegment anstelle bisher üblichen Längsinzision ein. (Lehmann, 1986).

Ende des 19. Jahrhunderts war neben dieser Technik der Sectio caesarea nach Kehrer weiterhin der Porrosche Kaiserschnitt eine gängige Methode. Des Weiteren wurden bei problematischen Geburten viele Kinder mit der konventionellen Methode der Zangengeburt (Forceps) zur Welt geholt, oder auch, zum Beispiel bei einem zu engen mütterlichen Becken, mit der Zerstückelung des Kindes im Mutterleib und der anschließenden schrittweisen Bergung (Albrecht, 1986).

Die Verbreitung des Kaiserschnittes ging schließlich auch mit der stetigen Urbanisierung, mit neuen wissenschaftlichen Errungenschaften wie den ersten Narkoseformen, der Antisepik und der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming im Jahre 1928 einher (Albrecht, 1986; Sewell, 2013). Neben dem klassischen Kaiserschnitt existierte seit 1908 auch der extraperitoneale Kaiserschnitt nach den deutschen Geburtshelfern und Gynäkologen Sellheim und Veit (Lehmann, 2006).

Auch existierten nun verschiedene Möglichkeiten für den Hautschnitt: Hierzu zählten ein Schnitt nach dem israelischen Arzt Joel-Cohen (ein Schnitt etwa drei Zentimeter unter der Verbindungslinie zwischen rechter und linker Spina iliaca anterior superior) und der Pfannenstiel-Schnitt nach dem deutschen Gynäkologen und Geburtshelfer Hermann Pfannenstiel, welcher sich etwa 3cm tiefer als der Schnitt nach Joel-Cohen befindet (Stark et al., 1995). Die schließlich Ende des 20. Jahrhundert entwickelte Misgav-Ladach-Methode des Kaiserschnittes (siehe 3.1.5), die heutzutage die am meisten angewendete Methode ist und als „der sanfte“ Kaiserschnitt bezeichnet wird, wurde im Misgav-Ladach-Krankenhaus in Jerusalem durch den Arzt Michael Stark ausgearbeitet (Stark et al., 1995; Stark and Wacker, 2013).

Die Geschichte des Kaiserschnittes verlief alles andere als geradlinig. Von einer umstrittenen, aus der Not heraus entstandenen Prozedur, die allermeist weder Mutter noch Kind überlebten, entwickelte sich die Operation über die Jahrhunderte zu einer allgemein anerkannten Geburtstechnik, die heute zu einer der am häufigsten angewandten Operationen weltweit zählt.

### 3.1.3 Epidemiologie

Die Sectio caesarea ist eine der sowohl in Deutschland als auch weltweit am häufigsten durchgeführten Operationen (OECD, 2015; Statistisches Bundesamt, 2019).

Aktuell liegt die Kaiserschnitttrate in Deutschland bei 30,5% (Statistisches Bundesamt, 2018) und in der Europäischen Union im Durchschnitt bei 25,2% (World Health Organization, 2015).

Abbildung 1 wurde anhand von Angaben des statistischen Bundesamtes erstellt und zeigt den zeitlichen Verlauf der Geburtenzahlen und den Anteil der Kaiserschnittgeburten in der Bundesrepublik Deutschland von 1995 bis 2017.

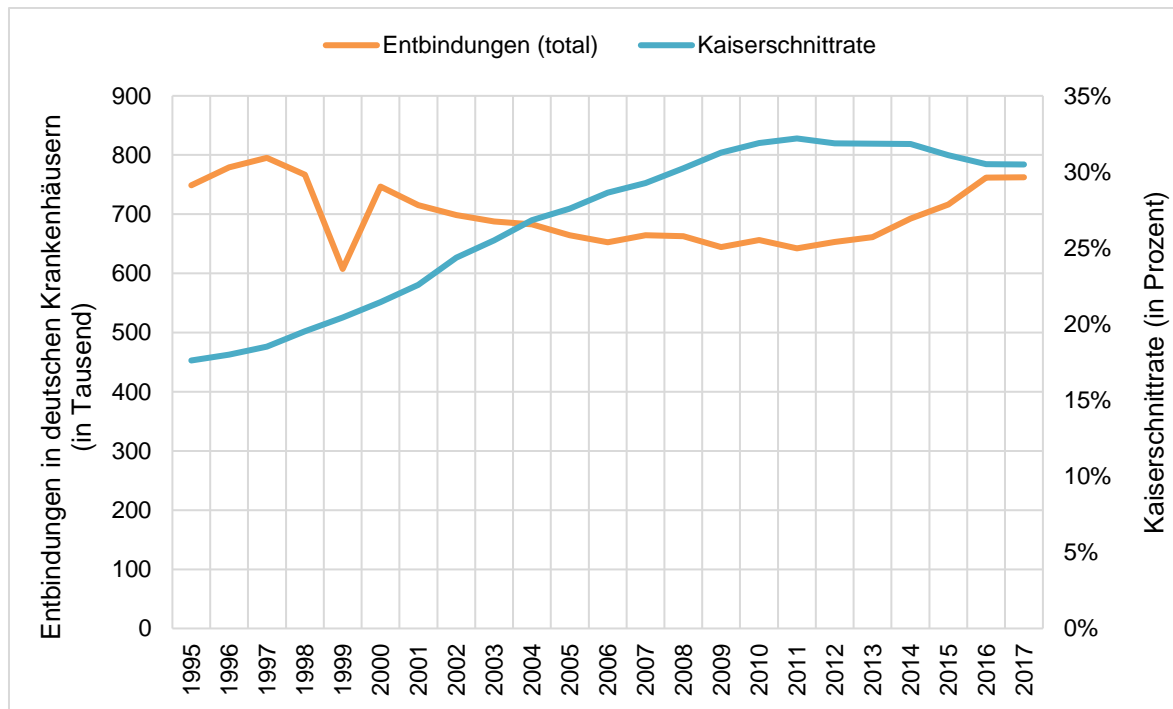


Abb. 1: **Entwicklung der Entbindungszahlen und Kaiserschnittraten in Deutschland (1995-2017), Graphik erstellt nach: (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018)**

Im Zeitraum 1995 bis 2012 ist die Anzahl der Geburten bis auf einige Ausnahmen, wie den geburtenstarken Jahrgängen um die Jahrtausendwende, insgesamt leicht gesunken. Seitdem findet wieder ein leichter Anstieg der Geburtenzahlen statt. Betrachtet man hingegen die Entwicklung der Kaiserschnitttrate, so zeigt sich insgesamt ein entgegengesetzter Trend mit einer deutlichen Zunahme der Inanspruchnahme der Operation. Im Jahr 2017 wurden von den 762.343 Entbindungen im Krankenhaus 232.505 per Kaiserschnitt durchgeführt, was einer Rate von 30,5% entspricht. Die Kaiserschnitttrate lag 2005 noch bei 27,6%, 2000 bei 21,5 % und 1995 bei erst 17,6% (Statistisches Bundesamt, 2015a). Somit hat sich die Kaiserschnitttrate in nur zwanzig Jahren fast verdoppelt.

Auch international ist der Kaiserschnitt ein wichtiges Thema und es zeigt sich ebenfalls ein deutlicher Trend zur Zunahme. Abbildung 2 zeigt die Kaiserschnittraten der 35 OECD-Mitgliedsstaaten im internationalen Vergleich aus dem Jahr 2013. Die Graphik wurde aus *Health at a Glance 2015*, „Caesarean Sections“ der OECD übernommen (OECD, 2015).

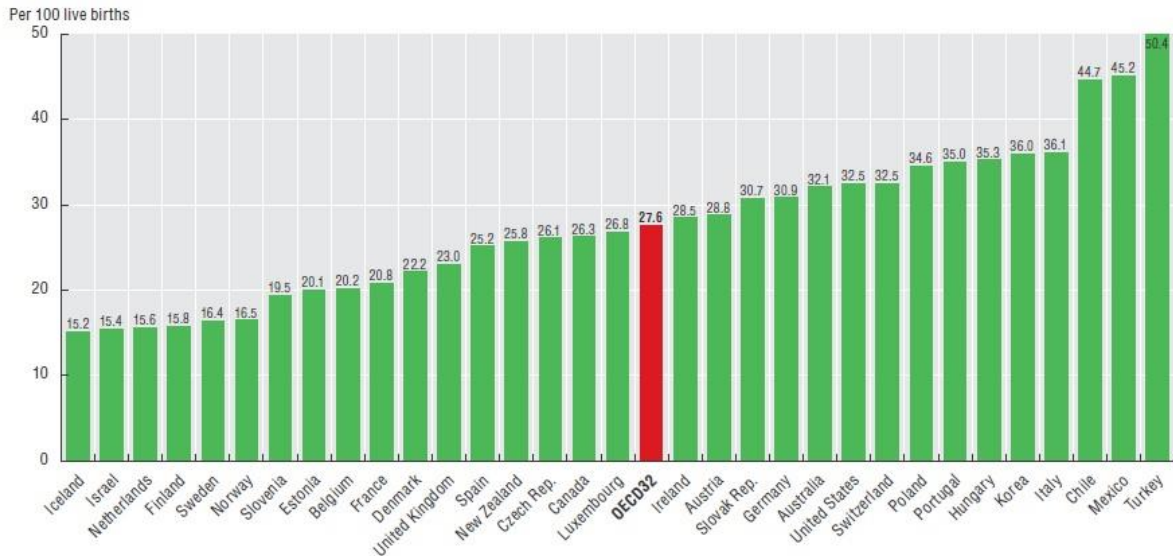


Abb. 2: **Kaiserschnittraten der OECD-Mitgliedsstaaten\* im internationalen Vergleich (2013) (OECD, 2015)**

\*Graphik ohne Angaben der Länder Japan, Lettland u. Griechenland.

Die Graphik veranschaulicht, dass sich die Kaiserschnittraten in den OECD-Ländern weit gestreut bewegen. Das OECD-Mittel liegt hier bei 27,6%. Deutschland lag 2013 mit einer Rate von 30,9% um 3,3 Prozentpunkte über den OECD-Durchschnitt. Nicht nur in der Türkei, sondern auch in Chile (44,7%) und Mexiko (45,2%) werden vergleichsweise viele Entbindungen via Sectio durchgeführt. In den nordischen Ländern (Island, Finnland, Schweden, Norwegen) sowie in Israel und den Niederlanden finden sich die niedrigsten Raten, welche sich zwischen 15,2% und 16,5% bewegen. In Health at a Glance wird beschrieben, dass in den OECD-Ländern über die Jahre eine deutliche Zunahme der Sectio zu beobachten war. Die momentane durchschnittliche Kaiserschnittrate von ca. 27,6% lag im Jahr 2000 noch bei etwa 20%. Die größten Zunahmen waren in der Türkei, Mexiko, Chile, Tschechien und der Slowakei zu beobachten. In einigen Ländern zeigte sich im Gegensatz zu diesen Entwicklungen sogar ein negativer Trend: In Israel, Finnland und Schweden gingen die Kaiserschnittraten leicht zurück (OECD, 2015).

### 3.1.4 Indikationen

Grundsätzlich sind die Indikationen für einen Kaiserschnitt in absolute und relative zu unterteilen, was sich an der Notwendigkeit orientiert, mit der die Operation durchgeführt werden sollte. Die DGGG nimmt hierbei folgende Stellung ein: Zunächst sei *„von einer absoluten Indikation zu sprechen, wo der Geburtshelfer aus zwingenden geburtsmedizinischen Gründen, namentlich zur Rettung von Leben und Gesundheit des Kindes und/oder der Mutter, nur zu diesem Entbindungsweg raten kann.“* Relative Gründe für einen Kaiserschnitt seien solche, *„bei der eine Abwägung der geburtsmedizinischen Risiken für Mutter und Kind geboten ist“* (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010a). Ein Beispiel hierfür ist die Beckenendlage des Kindes: eine Sectio caesarea wäre eine sinnvolle Option zur Geburt des Kindes, jedoch ist eine vaginale Entbindung prinzipiell möglich. Die Entscheidung hängt auch mit der persönlichen Präferenz der Patientin, der Erfahrung der Geburtshelfer und den Kapazitäten des Krankenhauses zusammen.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die absoluten und relativen Indikationen:

	<b>Absolute Indikation</b>	<b>Relative Indikation</b>
<b>Risiko von der Schwangeren ausgehend</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HELLP-Syndrom</li> <li>- Eklampsie</li> <li>- Beckendeformitäten</li> <li>- Drohende / stattfindende / Z.n. Uterusruptur</li> <li>- best. Vorerkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Z.n. Sectio caesarea</li> <li>- Z.n. Uterus-Operation</li> <li>- Z.n. vaginaler Operation</li> <li>- Erschöpfung</li> <li>- Geburtsangst o.ä.</li> <li>- best. Vorerkrankungen</li> </ul>
<b>Risiko vom Kind ausgehend</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Querlage</li> <li>- Nabelschnurvorfal</li> <li>- Amnioninfektionssyndrom</li> <li>- Azidose, drohende Asphyxie</li> <li>- Frühgeburt &lt;32. SSW bzw. &lt;1500g</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beckenendlage</li> <li>- Makrosomie</li> <li>- Pathologisches CTG</li> <li>- Mehrlingsschwangerschaft</li> <li>- Frühgeburt</li> </ul>
<b>Sonstige</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- absolutes Missverhältnis Kindsgröße/Becken der Mutter</li> <li>- vorzeitige Plazentalösung</li> <li>- Plazenta praevia</li> <li>- Plazenta accreta, increta, percreta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- V.a. absolutes Missverhältnis Kindsgröße/Becken der Mutter</li> <li>- Geburtsstillstand</li> <li>- Protrahierte Geburt</li> <li>- Organisatorische Gründe des Krankenhauses</li> </ul>

Tab. 1: **Absolute und relative Indikationen für eine Sectio caesarea** (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010a; Kainer et al., 2013)  
Z.n. Zustand nach, CTG Cardiotocography (Kardiotokographie), Pat. Patientin, V.a. Verdacht auf, best. bestimmt(e) HELLP...

Unter zehn Prozent aller Kaiserschnitte werden aufgrund einer absoluten Indikation durchgeführt, wohingegen circa neunzig Prozent relativ indiziert sind (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2010a).

### 3.1.5 Operationstechnik und Anästhesieverfahren

Der Kaiserschnitt ist eine Operationstechnik, die eine Entwicklung des Kindes auf abdominellem Wege ermöglicht. Im Folgenden wird das heutzutage gängige Verfahren der Sectio beschrieben:

Die circa 17cm lange Eröffnung der Cutis erfolgt mit einer oberflächlichen, transversalen Inzision suprapubisch etwa drei Zentimeter unter einer gedachten Linie zwischen den Spinae iliacae anteriores superiores. Mittig wird das subkutane Fettgewebe bis zur Faszie eingeschnitten (Holmgren et al., 1999). Die Faszie wird 2cm quer inzidiert. Nun werden die tieferliegenden Schichten bis zum Peritoneum viszerale manuell auseinandergedehnt und -geschoben: hinter Subcutis, Faszie und dem manuell abgehobenen und vorsichtig mittig getrenntem Musculus rectus abdominis wird das Peritoneum parietale freigelegt und mit den Fingern eröffnet. Mithilfe von Fritsch-Haken zu beiden Seiten wird die quere Eröffnung aufgehalten. Das Peritoneum viszerale wird inzidiert. Die Blase wird nach kaudal abgeschoben. Nun erfolgt die Uterotomie je nach Entwicklungszustand des Kindes: bei Reifgeborenen wird der Uterus quer in der Regel im unteren Segment eröffnet, wobei nur die oberen Muskelschichten „fischmaulartig“ scharf inzidiert werden und manuell bis nach lateral weiter eröffnet wird. Bis zu diesem Schritt vergehen in der Regel nur wenige Minuten. Als nächstes wird das Amnion eröffnet und das Kind zügig entwickelt, von der Nabelschnur getrennt und in kinderärztliche Obhut übergeben. Durch leichten Zug an der Nabelschnur und eventuell manueller Hilfe wird die Plazenta abgelöst. Das Cavum wird auf Plazentaresten manuell ausgetastet oder kürettiert. Die natürliche Kontraktion des Uterus wird mit beispielsweise 3 I.E. Oxytocin i.v. unterstützt. Nun werden Uterus und

Bauchdecken wieder verschlossen: der Uterus wird in der Regel einschichtig und fortlaufend vernäht, während das Peritoneum und der M. rectus abdominis offen belassen werden. Die Faszie wiederum wird fortlaufend vernäht, die Haut intrakutan fortlaufend genäht oder geklammert (Beinder, 2007; Kainer et al., 2013).

Die Operationstechnik wird auch der „sanfte“ Kaiserschnitt genannt und zeichnet sich dadurch aus, dass durch den vermehrten Gebrauch der Hände anstelle scharfer chirurgischer Instrumente möglichst atraumatisch gearbeitet wird. So entstehen weniger glatte Wundränder und mehr gerissene Strukturen, die mehr Oberfläche für eine natürliche Wundheilung bieten. Auch durch das Offenlassen anstatt Vernähen einiger Strukturen wird dem Gewebe weniger Schaden zugefügt (Holmgren et al., 1999).

Seitens der Anästhesie ist auf die besondere Situation zu achten, dass diese Mutter und Kind betrifft. Die Anästhesieform und die Auswahl der anästhesiologischen Medikamente müssen demzufolge wohlüberlegt sein. Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI), der Berufsverband Deutscher Anästhesisten (BDA) und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) haben in Zusammenarbeit überarbeitete Empfehlungen zur Analgesie und Anästhesie in der Geburtshilfe veröffentlicht. Kerngedanke ist der Folgende: *„Rückenmarksnahe Regionalanalgesie- und -anästhesietechniken sind besonders sicher und effektiv in der Schmerzlinderung unter der Geburt sowie zur Schmerzausschaltung bei der Sectio caesarea, ohne zu einer relevanten Beeinträchtigung des Neugeborenen zu führen“* (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin et al., 2009).

Sechs Stunden vor einem elektiv geplanten Kaiserschnitt sollte die Patientin auf feste Nahrung, ab zwei Stunden zuvor auf Flüssigkeiten verzichten. Eine medikamentöse Aspirationsprophylaxe wird durchgeführt. Welche Anästhesieform nun verwendet wird, hängt von der Dringlichkeit, einer Nutzen-Risiko-Analyse und den Wünschen der Patientin ab, wobei meistens die Spinalanästhesie besonders schonendes Verfahren verwendet wird. Als Vorteile werden in den Empfehlungen die schnelle Anschlagszeit, die Kosteneffektivität und die gute Verträglichkeit für das Neugeborene genannt. In elektiven Situationen stellen auch die Epiduralanästhesie oder eine kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie Möglichkeiten dar. Lässt sich eine Allgemeinanäs-



thesie nicht vermeiden, werden als Rapid-sequence-Induction, auch Blitzeinleitung genannt, meist Thiopental und Succinylcholin verwendet. Hierbei ist besondere Vorsicht geboten, da sich Schwangere oft erschwert intubieren lassen. Postoperativ darf bei vigilanten Patientinnen zeitnah mit der oraler Flüssigkeitsaufnahme und, bei guter Verträglichkeit, auch mit der Nahrungsaufnahme begonnen werden (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin et al., 2009).

## 3.2 Analgetische Therapie

### 3.2.1 Schmerz

Für die vorliegende Studie ist das Verständnis der Physiologie des Schmerzes und die Ansatzmöglichkeiten zur Pharmakotherapie Grundvoraussetzung. Im Klinischen Wörterbuch Pschyrembel wird Schmerz wie folgt definiert: „*Schmerz m: engl. pain; syn. Dolor. Unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktuellen oder potenziellen Gewebsschädigungen verknüpft ist oder mit Begriffen solcher Schädigungen beschrieben wird (International Association for the Study of Pain, IASP). Schmerz kommt akut als Symptom oder Schutzfunktion vor oder in chronischer Form mit eigenständigem Krankheitswert (chronisches Schmerzsyndrom)*“ (Pschyrembel and Dornblüth, 2017). Schmerz lässt sich in eine akute und eine chronische Form, in somatischen und viszeralen Schmerz einteilen (siehe 3.2.3).

Bedeutsam für diese Studie sind auch die physiologischen Veränderungen der Frau in der Schwangerschaft und im Wochenbett, welche auf das Schmerzempfinden und die Anwendung von Analgetika Einfluss ausüben (siehe 3.2.2). Auf spezielle Schmerzformen wird in diesem Kapitel nicht näher eingegangen.

Der Autor Wörz gliedert Schmerzen in vier Komponenten (Abbildung 3):

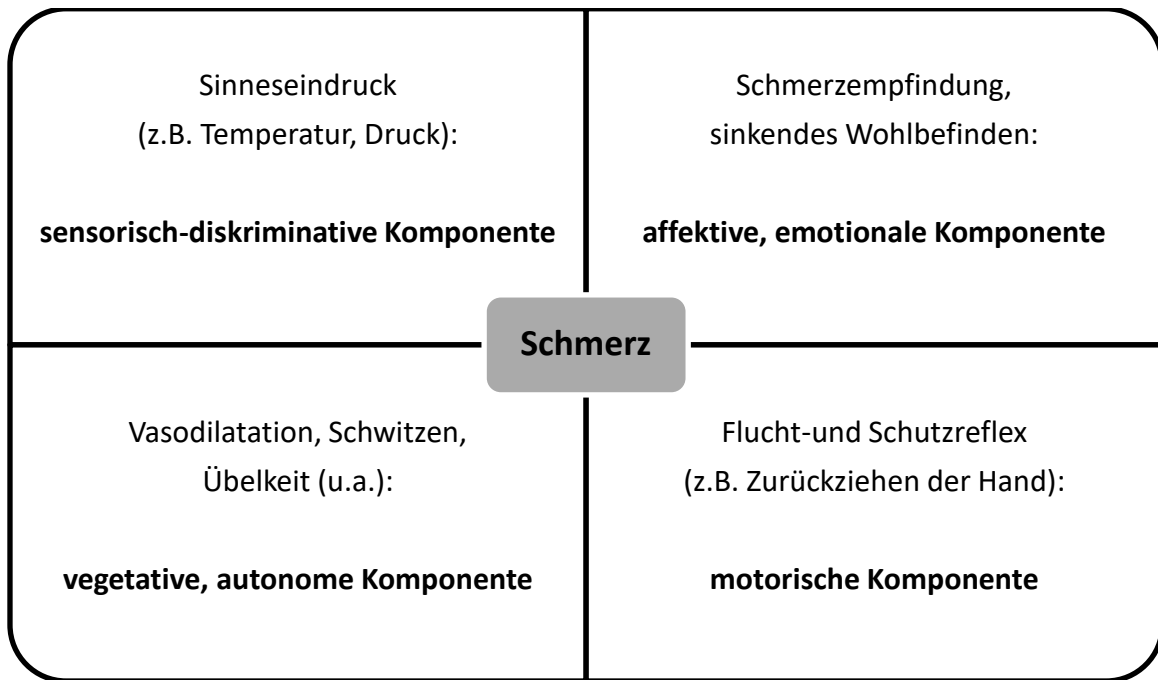


Abb. 3: Schematische Darstellung der Komponenten des Schmerzes, Abb. nach (Wörz, 2001)

Der Sinneseindruck, beispielsweise Berührung, und dessen Kodierung im Sinne einer Lokalisierung und Charakterisierung, stellt die sensorisch-diskriminative Komponente dar. Reaktionen des Organismus auf diesen können aus einer vegetativen, autonomen Komponente bestehen (zum Beispiel Übelkeit), was insbesondere bei viszeralen Schmerzen beschrieben ist (siehe 3.2.3). Auch können als motorische Komponente Flucht- und Schutzreflexe ausgelöst werden. Schließlich folgen die Schmerzempfindung und -bewertung als affektive, emotionale Komponente, für die der Vergleich mit dem Schmerzgedächtnis und operantes Lernen mitverantwortlich sind (Wörz, 2001).

Im Folgenden wird der Ablauf der Schmerzentstehung schematisiert dargestellt:

	Vorgang
<b>Erregung von Nozizeptoren</b>	Physikalisch-chemische Reize bzw. Noxen erregen bei gewebedrohender Intensität spezifische Nozizeptoren. Die Reizschwellen der Nozizeptoren können durch Gewebsveränderungen wie Entzündungen herabgesetzt werden (periphere Sensibilisierung). Spontanaktivität und Rekrutierung von „schlafenden“ Nozizeptoren sind möglich.
<b>Transduktion</b>	Durch Transduktionsmechanismen (z.B. über Ionenkanäle, second messenger

	chains) werden die Reize in Generatorpotenziale, entsprechend Aktionspotenzialen der Nervenendigung, umgewandelt. Verstärkung durch Entzündung des Gewebes. Hemmung über Opiatrezeptoren und Neuropeptidrezeptoren (Galanin, Somatostatin).
<b>Transformation</b>	Die Generatorpotenziale der Nozizeptoren werden im Axon als Aktionspotenziale weitergeleitet.
<b>Konduktion</b>	Fortleitung der Aktionspotenziale nach zentripetal über A $\delta$ - oder C-Fasern.
<b>Spinale Transmission</b>	Segmentale Umschaltung auf das zweite Neuron im Hinterhorn des Rückenmarks. Weiterverarbeitung der nozizeptiven Signale: zentrale Sensibilisierung und deszendierende Schmerzhemmung sind möglich. Auslösung von polysynaptischen Schutzreflexen über Inter- und Motoneurone.
<b>Efferente Wirkung der Nozizeptoren</b>	Neurogene Entzündung: durch Freisetzung von Neuropeptiden (u.a. SP, CGRP, Somatostatin) wird im peripheren Gewebe eine Entzündungsreaktion durch Vasodilatation und Plasmaextravasation hervorgerufen. Hierdurch kann eine periphere Sensibilisierung entstehen.
<p><i>Tab. 2: Nozizeption (Larsen, 2013c; Wörz, 2001)</i></p> <p><i>Second messenger chains Ketten/Kaskaden von sekundären Botenstoffen, SP Substanz P, CGRP Calcitonin gene-related peptide</i></p>	

Nach der Umschaltung auf das zweite Neuron im Hinterhorn des Rückenmarkes kreuzen die Fasern auf der gleichen Segmenthöhe in den kontralateralen Vorderseitenstrang und ziehen in den Thalamus, wo die Umschaltung auf das dritte Neuron stattfindet. Über laterale Thalamuskern (laterales Schmerzsystem) wird der Reiz zur Großhirnrinde weitergeleitet, was in Abbildung 3 als sensorisch-diskriminative Komponente zu finden ist: durch die somatotopie Gliederung des Kortex ist eine Lokalisierung möglich. Über mediale Thalamuskern (mediales Schmerzsystem) findet eine Reizweiterleitung in das limbische System statt (affektiv-emotionale Komponente) (Larsen, 2013c; Wörz, 2001).

### 3.2.2 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in der Schwangerschaft

In der Studie wurde ein besonderes Patientenkollektiv behandelt. Die Patientinnen befanden sich in den ersten drei Tagen des Wochenbettes und somit am Beginn einer Übergangsphase, in welcher der physiologische Normalzustand des Körpers langsam wieder hergestellt wird: während der Schwangerschaft finden zahlreiche

Körperveränderungen statt, die das Schmerzempfinden und auch die Verteilung und somit Wirkungsdynamik von Medikamenten verändern können. Nach der Entbindung sind diese Veränderungen nicht sofort aufgehoben, sondern adaptieren langsam in den Ursprungszustand zurück (Larsen, 2013). Tabelle 3 zeigt Auszüge aus den physiologischen Veränderungen, die während einer Schwangerschaft stattfinden. Es ist davon auszugehen, dass das Patientenkollektiv der Studie noch zu einem gewissen Ausmaß von diesen beeinflusst war.

System	Mögliche Veränderungen
Kardiovaskulär	HZV 50% ↑ SV 35% ↑ HF 25% ↑ SVR ↓ Systolischer RR 10% ↓, diastolischer RR 20% ↓ Lageveränderung des Herzens nach oben und links Risiko der aorto-cavalen Kompression in Rückenlage
Hämatologisch	MCV 20% ↑ Plasmavolumen 45% ↑ Leukozytenzahl ↓ Thrombozytenproduktion ↑ Thrombozytenaktivität und -verbrauch ↑ } Thrombozytenzahl ↓ Gerinnungsfaktoren ↑ * Fibrinolyse ↓
Respiratorisch	AF 15% ↑ AZV 35% ↑ TK 5% ↓ RV 20% ↓ FRK 20% ↓ ERV 20% ↓ Compliance der Brustwand ↓ Mukosaödem der Atemwege
Blutgase	p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> ↓ (32-33mmHg) p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> ↑ (106-108mmHg) BE -4mmol/l ↓ Evtl. milde resp. Alkalose
Renal	RPF 50% ↑ GFR 50% ↑

	Milde Glukosurie und Proteinurie Plasma Osmolalität ↓ Bicarbonat Exkretion ↑**
Metabolisch	Sauerstoffverbrauch 60% ↑ Kohlendioxidproduktion 60%↑
Gastrointestinal, hepatal	Intragastraler Druck ↑ Ösophagealer Sphinkterdruck ↓ Refluxwahrscheinlichkeit ↑ Evtl. Verzögerte Magenentleerung Plasmaalbuminkonzentration ↓
Neurologisch	Sensitivität für Opiode ↑ Sensitivität für Sedativa ↑
Pharmakokinetik	Verteilungsvolumen ↑ $t_{1/2}$ vieler Medikamente ↓ Plasmakonzentration der Cholinesterase ↓
Pharmakodynamik	MAC ↓ Veränderte Reaktion auf verschiedene Medikamente

Tab. 3: **Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft** (Cross and Plunkett, 2014; Larsen, 2013c)

HZV Herzzeitvolumen, SV Schlagvolumen, HF Herzfrequenz, SVR systemischer peripherer Widerstand, RR Blutdruck, MCV mittleres korpuskuläres Volumen, AF Atemfrequenz, AZV Atemzugvolumen, TK Totkapazität, RV Residualvolumen, FRK funktionelle Residualkapazität, ERV expiratorisches Reservevolumen,  $p_a\text{CO}_2$  arterieller Kohlendioxidpartialdruck,  $p_a\text{O}_2$  arterieller Sauerstoffpartialdruck, BE Base Excess, resp. respiratorisch, RPF renaler Plasmafluss, GFR glomeruläre Filtrationsrate,  $t_{1/2}$  Halbwertszeit, MAC minimale alveoläre Konzentration

\*Ausnahme: Faktoren XI und XIII, \*\*i.S. einer metabolischen Kompensation der resp. Alkalose

Auswirkungen auf die Anwendung von Anästhetika und Analgetika haben vor allem die Veränderungen von Atmung, Kreislauf, Blutvolumen und -zusammensetzung und Gastrointestinaltrakt (Larsen, 2013c).

Tabelle 3 verdeutlicht, dass es in der Schwangerschaft und im darauffolgenden Wochenbett unweigerlich zu einer Beeinflussung der Pharmakokinetik und -dynamik kommt. Zunächst ist hervorzuheben, dass die Schwangere sich in einem Zustand der Hämodilution befindet: die Erhöhung des Plasmavolumens um bis zu 45% vergrößert entsprechend das Volumen für die Verteilung von Medikamenten und kann zu einer verlängerten Halbwertszeit führen (Cross and Plunkett, 2014). Hieraus resultierend wird eine verminderte maximale Serumkonzentration von insbesondere hydrophilen

Substanzen beobachtet (Loebstein et al., 1997). Neben dem Plasmavolumen ist auch die Plasmakonzentration von Proteinen für die Distribution eines Pharmakons entscheidend: trotz gesteigertem Gehalt an Plasmaproteinen nimmt die Konzentration dieser aufgrund der Hämodilution insgesamt ab, was besonders bei proteingebundenen Pharmaka von Bedeutung ist. Eine weitere Konsequenz ist die gesteigerte Ödemneigung der Schwangeren, die durch die Abnahme des kolloidosmotischen Druckes begünstigt wird (Larsen, 2013c).

Zum Geburtstermin ist die Aktivität der Serumcholinesterase um etwa 30% vermindert (Larsen, 2013c), was ebenfalls zu einer verzögerten Hydrolyse führen kann. Dazu ist das gesteigerte Plasmavolumen auch für die physiologische Anämie der Schwangeren verantwortlich (Cross and Plunkett, 2014).

Des Weiteren ist je nach Autor die Entleerungszeit des Magens verlängert (Cross and Plunkett, 2014) oder unbeeinflusst (Larsen, 2013c). Im Falle einer verzögerten Entleerung hätte dies zur Folge, dass die gewünschten Plasmaspiegel von Pharmaka ebenfalls verzögert auftreten.

Auch die Exkretion von Pharmaka ist in der Schwangerschaft verändert. Der gesteigerte renale Plasmafluss führt zu einer gesteigerten glomerulären Filtrationsrate, sodass insbesondere hydrophile Substanzen schneller eliminiert werden. Es wurde ebenfalls darauf verwiesen, dass Schwangere eine erhöhte Sensitivität für Opioide und Sedativa zeigen und es zu veränderter Reaktion auf Medikamente kommen kann (Cross and Plunkett, 2014). Hierzu erwähnt der Autor Larsen, dass die Schwangerschaft auch ein MAC-reduzierender Faktor ist: die MAC (minimale alveoläre Konzentration) ist ein Maß der anästhetischen Potenz für Inhalationsanästhetika und gibt die Wirkstoffkonzentration in den Alveolen an, mit der bei 50% der Patienten bei gesetztem Stimulus eine Abwehrbewegung unterdrückt werden kann (Larsen, 2013a).

Zur möglichen veränderten Reaktion auf Medikamente sei auf die Faktoren einer möglichen Alkalose, den verminderten Base Excess und die Veränderungen der Blutgase verwiesen, was jeweils Einfluss auf den chemischen Zustand eines Pharmakons ausüben kann.

Neben der gesteigerten renalen Elimination kann die hepatische Metabolisierung je nach Medikament unverändert, gesteigert oder vermindert sein, was unter anderem

auf die erhöhte Sekretion der Hormone Estrogen und Progesteron zurückzuführen ist. Auch ist eine Beeinflussung der Metabolisierung durch den cholestatischen Effekt von Estrogen denkbar (Loebstein et al., 1997).

### 3.2.3 Somatischer und Viszeraler Schmerz

Für diese Studie ist insbesondere die funktionelle Unterteilung in viszeralem und somatischem Schmerz von Bedeutung. Die Patientinnen sind nach einem Kaiserschnitt von beiden Formen des Schmerzes betroffen, denn sowohl somatische (zum Beispiel Haut, Muskeln) als auch viszerale Systeme (zum Beispiel das Peritoneum) werden bei der Operation verletzt (siehe 3.1.5). Die Schmerzarten unterscheiden sich in Charakteristik, Pathophysiologie und Therapieansätzen.

Somatischer Schmerz kann in Oberflächenschmerz und Tiefenschmerz unterteilt werden. Der Oberflächenschmerz betrifft die Haut und besteht aus einem ersten, schnellen und gut lokalisierbarem Schmerz mit hellem Charakter und einem zweiten Schmerz, der mit einer Latenz von etwa 0,5 bis einer Sekunde auftritt: dieser hat einen eher dumpfen oder auch brennenden Charakter und ist schwerer lokalisierbar. Der sogenannte Tiefenschmerz betrifft Knochen, Gelenke, Muskeln und weiteres Bindegewebe und hat oft einen ausstrahlenden Charakter (Wörz, 2001).

Die Autoren Cervero und Laird beschreiben den viszeralen Schmerz in ihrem Review „Visceral Pain“ als eigenständige, separate Schmerzform. Zunächst sind nicht alle Viszera sensorisch innerviert (zum Beispiel Leber und Lunge) (Cervero and Laird, 1999). Viszeraler Schmerz wird nicht nur durch Verletzung, sondern auch durch Bewegungen wie Dehnung oder Kontraktion verursacht. Der Schmerz ist eher diffus und schwer zu lokalisieren und des Weiteren in der Regel begleitet von autonomen Reaktionen wie Übelkeit und Erbrechen, Motorreflexen und autonomen Reflexen (Cervero and Laird, 1999; Wörz, 2001). Die sensorische Innervation folgt hier zwei Ausprägungen. Die erste Rezeptorklasse wird hauptsächlich mechanisch und mit hoher Reizschwelle aktiviert und wurde neben zahlreichen Organen (zum Beispiel Dün- und Dickdarm) auch im Uterus detektiert. Eine weitere Rezeptorklasse, unter anderem vorkommend im Herzen und in der Harnblase, hat eine niedrige Reizschwelle und ist intensitätskodiert, sodass durch mechanische Reizung eine Band-

breite von Stimulationen möglich ist, die von unbedenklich bis schädlich reicht (Cervero and Laird, 1999).

Wie auch andere Sinneswahrnehmungen (Temperatur, Berührung, Propriozeption) wird Schmerz über bestimmte Nervenfasern weitergeleitet. Eine Übersicht über die verschiedenen Fasertypen, deren Charakteristika und Funktion liefert Tabelle 4:

Fasertyp	Anatomische Lokalisation	Durchmesser ( $\mu\text{m}$ )	Leitungsgeschwindigkeit (m/s)	Funktion	Empfindlichkeit für Blockade
<b>A-Fasern (myelinisiert)</b>					
<b>A<math>\alpha</math></b>	Affarenzen und Efferenzen zu Muskelspindeln, Skelettmuskeln	1-20	7-120	Motorik, Propriozeption	+
<b>A<math>\beta</math></b>	Sehnenorgan	6-12 9	30-70 25-70	Propriozeption, SAI, SAII, RA-Rezeptor, Haarfollikelsensor, Vibration	++
<b>A<math>\gamma</math></b>	Efferenzen zu Muskelspindeln	5	15-30	Muskeltonus	++
<b>A<math>\delta</math></b>	Sensorische Wurzeln und Affarenzen peripherer Nerven	1-3	12-30	Schmerz, Temperatur	+++
<b>B-Fasern (myelinisiert)</b>	Präganglionär sympathisch	3	3-15	Vaso-, Viszero-, Sudo- und Pilomotorik	++++
<b>C-Fasern (nicht-myelinisiert)</b>	Postganglionär sympathisch	0,3-1,3	0,7-1,3	Vaso-, Viszero-, Sudo- und Pilomotorik, Schmerz, Temperatur	++++
<b>Hinterwurzel</b>	Sensorische Wurzel und Affarenzen peripherer Nerven	0,4-1,2	0,1-2	Schmerz, Temperatur, Berührung	++++

Tab. 4: **Einteilung und Funktion von Nervenfasern (Larsen, 2013b)**

SAI „slow adapting“ 1 Rezeptor (Merkel-Zellen), SAII „slow adapting“ 2 Rezeptor (Ruffini-Körperchen), RA-Rezeptor „rapid adapting“ Rezeptor (Meissner-Körperchen, Haarfollikelsensoren)



Zwei voneinander getrennte Systeme sind im Organismus für die Weiterleitung von Schmerzen verantwortlich: zunächst gibt es ein rasch leitendes System über A $\delta$ -Fasern. Diese sind mit einem Durchmesser von 1-3 $\mu$ m besonders dünn und, wie alle A-Fasern, myelinisiert. Signale werden mit einer Geschwindigkeit von 12-30m/s weitergeleitet. A $\delta$ -Fasern leiten neben Schmerz auch Temperatur.

Des Weiteren werden Schmerzen auch über unmyelinisierte, langsam leitende C-Fasern weitergeleitet, welche auch Temperatur und sympathische Funktionen (zum Beispiel Vasomotorik) übertragen. C-Fasern sind mit einem Durchmesser von 0,3-1,3 $\mu$ m noch dünner als A $\delta$ -Fasern und haben eine Leitungsgeschwindigkeit von 0,7-1,3 m/s (Larsen, 2013b).

### 3.2.4 Perioperative analgetische Therapie

Bei der perioperativen und postoperativen analgetischen Therapie beim Kaiserschnitt muss berücksichtigt werden, dass diese zwei Patienten, nämlich Mutter *und* Fetus bzw. Neugeborenes, betrifft. Somit ist bei der Wahl des Analgetikums zu berücksichtigen, ob eine Beeinflussung des Kindes über die Plazenta oder über die Muttermilch stattfindet und ob diese für die Gesundheit oder das Wohlbefinden des Kindes problematisch ist. Die S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ bietet eine Grundlage zur empfohlenen Schmerztherapie während der Schwangerschaft und im Wochenbett:

In der Schwangerschaft gilt Paracetamol als Mittel der ersten Wahl zur Analgesie. Ferner können Diclofenac bis zur 27+0. SSW und ASS als Analgetikum bis zur 28. SSW eingesetzt werden (in geringer Dosierung, zum Beispiel zur Thrombozytenaggregationshemmung, kann ASS in der gesamten Schwangerschaft verwendet werden.) Ibuprofen und Indometacin können im 1. und 2. Trimenon verwendet werden. Opiode können in der gesamten Schwangerschaft eingenommen werden, jedoch muss eine adäquate Überwachung des Kindes gesichert sein und die Opioidgabe beschränkt sich bestenfalls auf Einzelgaben, wobei mögliche Substanzen Fentanyl, Piritramid und Sufentanil sind. Mittel der Wahl zur Dauertherapie sind Buprenorphin und Tramadol, wobei hierbei mit Abstinenzerscheinungen beim Kind gerechnet wer-

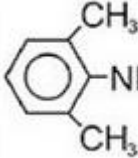
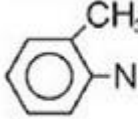
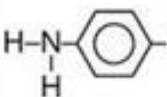
den muss. Generell muss auf eine mögliche Atemdepression des Neugeborenen geachtet werden (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2015).

Auch in der Stillzeit können Opioidanalgetika verwendet werden. Mittel der ersten Wahl stellen hierbei Fentanyl und Morphin dar. Mittel der ersten Wahl in der ersten Stufe der Analgetikatherapie sind Paracetamol und Ibuprofen, die zweite Wahl ist Diclofenac. Kontraindiziert während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit sind hingegen COX-2-Inhibitoren (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2015). Informationen zur Verträglichkeit der einzelnen Pharmaka während der Schwangerschaft und Stillzeit bietet auch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (<https://www.embryotox.de/>).

### 3.3 Lokalanästhetika

#### 3.3.1 Definition und Einteilung

Für diese Studie stellen Lokalanästhetika und deren Wirkungsweise und Vorzüge einen zentralen Aspekt dar. Lokalanästhetika sind „*Substanzen, die in der Lage sind, die Schmerzempfindung in einem umschriebenen Gebiet reversibel auszuschalten*“ (Reuber, 2017). Lokalanästhetika stellen eine heterogene Gruppe von Medikamenten dar, die anhand ihres molekularen Aufbaus in den Ester- und Amid-Typ unterteilt werden. Den beiden Gruppen ist gemeinsam, dass eine Kohlenwasserstoffkette einen aromatischen Ring mit einer Amidgruppe verbindet, die bei der Ester-Gruppe, wie der Name sagt, verestert ist (Lirk et al., 2014). Hierbei bestimmt der aromatische Rest die Lipophilie des Moleküls und das tertiäre Amid (siehe Abbildung 4) dient als Protonenakzeptor, sodass zwei Zustandsformen möglich sind: ein geladener, hydrophiler sowie ein ungeladener, lipophiler Zustand (Lirk et al., 2014; Reuber, 2017). Das Verhältnis der beiden Zustandsformen wird durch den jeweiligen  $pK_a$ -Wert bestimmt. Bei einem normalen pH-Wert im Gewebe liegen die meisten Lokalanästhetika überwiegend in ihrer basischen, aktiven Form vor, da sich die  $pK_a$ -Werte meist zwischen 7,5 und 9 befinden (Larsen, 2013b). Abbildung 4 stellt zur Veranschaulichung die Strukturformeln von drei Lokalanästhetika dar.

	Aromatischer Ring (lipophil)	Zwischenkette	Aminogruppe (hydrophil)
<b>Lidocain</b> (Amid-Typ)		$\text{CH}_2\text{-N}$	$\text{C}_2\text{H}_5$ $\text{C}_2\text{H}_5$
<b>Prilocain</b> (Amid-Typ)		$\text{CH-CH}_3$	$\text{H}$ $\text{C}_3\text{H}_7$
<b>Procain</b> (Ester-Typ)		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$	$\text{C}_2\text{H}_5$ $\text{C}_2\text{H}_5$
<b>Abb. 4: Chemische Struktur von Lidocain, Prilocain und Procain</b>			
*Graphik erstellt mit Auszügen aus (Larsen, 2013b)			

Abgebaut werden die Lokalanästhetika vom Ester-Typ über verschiedene Cholinesterasen, während der Amid-Typ in der Leber abgebaut wird. Weiterhin können die Substanzen nach ihrer Wirkdauer eingeteilt werden in kurzwirksame (zum Beispiel Chlorprocain), mittellangwirksame (zum Beispiel Lidocain und Prilocain) und langwirksame (zum Beispiel Bupivacain, Ropivacain) (Lirk et al., 2014).

### 3.3.2 Wirkungsweise

Lokalanästhetika blockieren spannungsgesteuerte Natriumkanäle in der Axonmembran. Die Bindung an den Rezeptor ist reversibel und führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors, die den schnellen Einstrom von Natrium und somit den Konzentrationsanstieg von Natrium im Zellinneren verhindert, der für eine Depolarisation des Neurons und somit für die Weiterleitung von Reizen nötig wäre. Bis auf wenige Ausnahmen wirken Lokalanästhetika nach der zur Zeit gängigen Theorie über den folgenden Pfad: Die Bindungsstelle der Moleküle am Rezeptor befindet sich intrazellulär. Um die Zellmembran überwinden zu können, muss sich das Lokalanästhetikum

in seiner ungeladenen Form befinden. Im Zellinneren wechselt das Lokalanästhetikum wieder zu seiner geladenen Form (Lirk et al., 2014; Reuber, 2017). Erschwert wird diese Transformation durch entzündetes, saures Gewebe: Hier wird das Gleichgewicht zwischen geladener und ungeladener Form zu Gunsten der geladenen Form verschoben, sodass weniger Moleküle durch die Axonmembran zu ihrem Wirkungsort diffundieren können (Brown, 1981).

Lirk et. al. benennen als Hauptwirkungen von Lokalanästhetika die Antinozizeption, die Antihyperalgesie und die Antiinflammation. Es werden auch im postoperativen Setting die Abschwächung von Hyperalgesie und Entzündung sowie Hyperkoagulabilität angesprochen. Ursächlich hierfür werden neben der Hauptwirkung über spannungsgesteuerte Natriumkanäle auch weitere Zielmoleküle genannt, die für die systemische Wirkung zwar von geringerer Bedeutung sind, jedoch bei manchen Substanzen auch limitiert klinisch genutzt werden. Zu diesen Zielmolekülen zählen beispielsweise Kalium- und Calciumkanäle, NMDA-Rezeptoren, der nikotinsche Acetylcholinrezeptor und G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Diesbezüglich nennen die Autoren als Beispiele für weiteren Nutzen die limitiert einsetzbare Wirkung von Lidocain als Klasse-Ib-Antiarrhythmikum und die Einsatzmöglichkeit von Lokalanästhetika gegen Tinnitus und den Status Epilepticus (Lirk et al., 2014). Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass manche Lokalanästhetika, so zum Beispiel Lidocain und Prilocain, einen antibiotischen Effekt innezuhaben (Reuber, 2017).

Die Wirkmechanismen der Substanzen werden von verschiedenen Einflüssen und Eigenschaften bestimmt. Hierzu gehören der  $pK_a$ -Wert der Substanz, die Lipophilie bzw. Hydrophilie, die intrinsische Vasoaktivität und die Bindungsaffinität zu den Plasmaproteinen Albumin und Alpha-2-acidic-Glykoprotein, welche einen Teil der Lokalanästhetika im Plasma transportieren und deren freie Menge und somit auch Wirkungsintensität im Organismus maßgeblich beeinflussen (Lirk et al., 2014).

Die Wirkungsweise der Lokalanästhetika hängt auch von den Eigenschaften der zu blockierenden Nerven ab. Entscheidend ist die Faserdicke des Axons: Dünnere Axone erfordern eine kleinere Wirkstoffkonzentration als dickere (siehe Tab. 4). Hilfreich ist hier der Begriff der minimalen Hemmkonzentration ( $C_m$ ), welche die kleinste erforderliche Konzentration an Wirkstoff darstellt, die zu einer Blockade der Nervenfaser

führt. Auch ist bei Nerven mit einer hohen Stimulationsrate eine geringere minimale Hemmkonzentration nötig als bei ruhenden Nerven mit niedrigerer Stimulationsrate (Larsen, 2013b).

Der Zusammenhang zwischen  $C_m$ , Nervenfaserdicke und Nervenstimulationsrate erklärt, dass die verschiedenen Nervenfasern bei steigender Konzentration des Wirkstoffes in einer bestimmten Reihenfolge blockiert werden: Zuerst findet eine Blockade der sympathischen Fasern statt, was zur Gefäßdilatation und somit Temperaturerhöhung der Haut führt. Hiernach wird die Weiterleitung von Temperatur und Schmerz blockiert und zuletzt folgt die Weiterleitung von Berührung, Druck und Motorik (Larsen, 2013b; Reuber, 2017). Auch wird der Wirkspiegel wesentlich von Ort und Art der Applikation beeinflusst. So hat beispielsweise eine subkutane Gabe eine geringere Absorptionsrate als eine epidurale Gabe (Lirk et al., 2014).

### 3.3.3 Klinische Anwendung

Lokalanästhetika werden zur Analgesie und Anästhesie eingesetzt. Das umfangreichste Einsatzgebiet ist die Regionalanästhesie, deren Einteilung in Tabelle 5 dargestellt ist. Die Möglichkeiten der Anwendung umfassen ein großes Spektrum an Blockadetechniken von Nerven, reichend von der lokalen Anästhesie von Hautnerven durch topische Auftragung oder oberflächliche Infiltration bis zur gezielten Blockade von großen Nerven und Plexus sowie schließlich der zentralen Anwendung im Peridural- oder Spinalraum:

Arten der Regionalanästhesie	Varianten	Klinisches Beispiel
Oberflächenanästhesie	auf Haut	Betäubung vor der Venenpunktion bei Kindern
	auf Schleimhaut	Rachenbetäubung bei der Gastroskopie Augenuntersuchung
Infiltrationsanästhesie	extravasal (i.c., s.c., i.m.)	Wundversorgung Zahnbehandlung Entfernung eines Nävus

	intravenös	Ambulante, operative Eingriffe an einer Extremität
Periphere Nervenblockaden	einzelne Nerven	Leitungsanästhesie nach Oberst Schmerztherapie
	Plexus	Operationen an Extremitäten
Zentrale Nervenblockaden	Periduralanästhesie (lumbal, kaudal, thorakal, zervikal)	Schmerztherapie bei der vaginalen Geburt
	Spinalanästhesie (hoch, mittelhoch, tief)	Bevorzugte Anästhesieform beim Kaiserschnitt orthopädische Eingriffe an der unteren Extremität Operationen am Unterbauch Schmerztherapie
	Sattelblock (Sakralblock)	Operationen an Damm, Genitalen, Anus
<p><b>Tab. 5: Regionalanästhesie durch Lokalanästhetika</b> (Larsen, 2013b; Reuber, 2017)</p> <p><i>i.c. intracutan, s.c. subcutan, i.m. intramuskulär</i></p>		

Die Dosierungen sind abhängig vom Ort des Eingriffes, von der Art der Blockade, von der gewünschten Dauer der Anästhesie und von der Faserqualität, die betäubt werden soll. Oft reichen für kurze Eingriffe kurzwirksame Lokalanästhetika, bei längeren Operationen werden langwirksame bevorzugt. Des Weiteren sind für größere Nerven und Plexus höhere Konzentrationen nötig (Larsen, 2013b).

### 3.3.4 Indikation von EMLA® Creme

Zu den Indikationen von EMLA® Creme (Astra Zeneca, Wilmington, USA) gehört in erster Linie die örtliche Schmerzausschaltung. Die Creme wird topisch appliziert. Die Indikation wird üblicherweise gestellt, wenn eine medizinische Intervention eine lokale Schmerzausschaltung benötigt oder durch diese erleichtert wird, beispielsweise bei der Wundreinigung von Beingeschwüren, bei Kathetereinführungen oder bei kleineren chirurgischen Eingriffen auf Schleimhaut oder genitaler Schleimhaut. Bei Neu-

geborenen und Kindern kann die Anwendung von EMLA® Creme Interventionen wie die venöse Blutentnahme erleichtern (AstraZeneca GmbH, 2013b).

### 3.3.5 Wirkstoffe und Wirkung von EMLA® Creme

EMLA® Creme ist eine Öl-in-Wasser-Emulsion, die ein eutektisches Gemisch aus den lokalanästhetischen Wirkstoffen Lidocain und Prilocain im Verhältnis 1:1 enthält. Ein Gramm EMLA® Creme enthält 25mg beider Substanzen. Die weiteren Bestandteile des Medikamentes sind Poly(oxyethylen)-54-hydriertes-rizinusöl, Carbomer 974P, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser (AstraZeneca GmbH, 2013b).

Eutektische Gemische haben einen niedrigeren Schmelzpunkt als ihre Einzelsubstanzen: EMLA® Creme hat ihren Schmelzpunkt bei 18°C, während der von Lidocain bei 68,5°C und der von Prilocain bei 38°C liegt. Bezüglich ihrer anästhetischen Wirkungsstärke sind Lidocain und Prilocain äquipotent (Reuber, 2017). Es erfolgt bei langsamer Absorption und einer maximalen Eindringtiefe von 0,5cm eine Oberflächenanästhesie, deren Wirkung nach circa einer Stunde einsetzt (Larsen, 2013b). EMLA® Creme sollte minimal eine Stunde einwirken. Bei längerer Einwirkzeit als fünf Stunden lässt die anästhesierende Wirkung nach und hält noch etwa eine Stunde an (AstraZeneca GmbH, 2013a).

In Tabelle 6 werden die Eigenschaften von Lidocain und Prilocain im Detail gegenübergestellt:

	<b>Lidocain</b>	<b>Prilocain</b>
Handelsname (Bsp.)	Xylocain®	Xylonest®, Takipril®
Zuordnung	Amid-Typ	Amid-Typ
Klinische Anwendung	Oberflächenanästhesie, Infiltration, kleine und große Nervenblockade, PDA, SPA, Antiarrhythmikum der Klasse Ib	Oberflächenanästhesie (gut geeignet für Schleimhäute), Infiltration, kleine und große Nervenblockade, PDA
pK <sub>a</sub> -Wert bei 25°C	7,9	7,9
pH-Wert*	6,5	4,6
Proteinbindung im Plasma	58-75%	55%
Ausbreitungseigenschaften	Stärker als die der anderen LA	Schwächer als Lidocain

im Gewebe		
Anschlagszeit	Schnell	schnell
Wirkdauer	Mittellang	mittellang; liegt als Razemat vor: S-Form: lange Wirkdauer, R-Form: kurze Wirkdauer
Relative anästhetische Potenz **	2	2
Verteilungsvolumen im steady state (l)	91	191-261
Eliminationshalbwertszeit t <sub>1/2</sub> (h)	1,6	1,6
Empfohlene Höchstdosis	200mg ohne Adrenalin 500mg mit Adrenalin	400mg ohne Adrenalin 600mg mit Adrenalin
Schwellendosis (mg/kg KG)***	6,4	>6,0 Geringste Toxizität aller Amid-LA
Abbau	Biotransformation in der Leber; <3% werden unverändert über die Nieren ausgeschieden	Biotransformation in der Leber, teilweise Abbau in extrahepatischem Gewebe
Sonstiges	Höhere Plasmaspiegel u.a. bei Lebererkrankungen, irrelevanter Methämoglobinbildner	Höhere Plasmaspiegel u.a. bei Lebererkrankungen; relevanter Methämoglobinbildner
<p><b>Tab. 6: Physikochemische Eigenschaften und Anwendungen von Lidocain und Prilocain</b> (Larsen, 2013b; Reuber, 2017)</p> <p>t<sub>1/2</sub> Halbwertszeit, KG Körpergewicht, PDA Periduralanästhesie, SPA Spinalanästhesie, LA Lokalanästhetikum/Lokalanästhetika ; *in ionisierter Form, ** Procain = 1, ***bei Einmalgabe für toxische Frühreaktionen des ZNS</p>		

### 3.3.6 Allgemeine und spezielle Nebenwirkungen

Aufgrund der Bindung von Lokalanästhetika an spannungsgesteuerte Natriumkanäle kann die Substanzgruppe auch zu zahlreichen potenziellen, systemischen Nebenwirkungen führen. Dillane et. al. beschreiben, welche unerwünschten Nebenwirkungen bei Überdosierung oder versehentlicher intravasaler Applikation auftreten können. Lokalanästhetika können zu einem weiten Spektrum insbesondere an neurologischen und kardiologischen toxischen Effekten bis hin zum Tode führen. Die Autoren beschreiben ein Vorkommen von circa 7,5-20 Fällen von klinisch relevanten Neben-



wirkungen bei 10.000 Nervenblockaden und in circa vier von 10.000 Fällen bei der Epiduralanästhesie (Dillane and Finucane, 2010).

Neurologische Effekte treten meist bereits bei geringerer Konzentration auf als kardi-ale und beruhen unter anderem auf der Blockade von GABAergen Chloridkanälen, was durch den Wegfall von Hemmmechanismen zu einer Erregungssteigerung führt. Ein metallischer Geschmack im Mund gilt als ein Prodromalzeichen einer Intoxikation, gefolgt von Tinnitus, Schwindel, Benommenheit und Tremor. Bei höheren Konzentrationen kann es zum generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfall und schließlich zur ZNS-Depression und zum Koma kommen. Die toxischen Effekte von Lokalanästhetika am Herzen beruhen auf der Blockade von kardialen spannungsabhängigen Natriumkanälen und beginnen mit Hypertension und Tachykardie, gefolgt von ventrikulären Arrhythmien, Leitungsstörungen und Bradykardie, was zum Abfall der Pumpleistung und zum kardiovaskulären Kollaps führen kann (Dillane and Finucane, 2010).

Myotoxische Effekte treten insgesamt deutlich häufiger auf, sind aber weniger schwerwiegend und dank des schnellen Erholungspotenzials von Muskeln in der Regel nicht klinisch relevant (Lirk et al., 2014).

Weiterhin berichtet der Autor Reuber von verschiedenen Interaktionen bei gleichzeitiger Einnahme von Lokalanästhetika mit anderen Medikamenten, so zum Beispiel eine Wirkungsverstärkung verschiedener Antiarrhythmika der Klasse I und III oder eine Wirkungsabschwächung der Lokalanästhesie selbst bei Einnahme von Enzyminduktoren des CYP450-Systems. Des Weiteren könne eine Leberinsuffizienz die Wirkung verlängern (Reuber, 2017).

Im Beipackzettel von EMLA® Creme werden bei der Anwendung auf intakter Haut oder Schleimhaut folgende Nebenwirkungen beschrieben: Häufig (1 bis 10 Behandelte von 100) können lokale Reaktionen wie Blässe, Rötung und Ödeme auftreten. Gelegentlich (1 bis 10 Behandelte von 1.000) treten lokal leichtes Brennen, Jucken, ein Wärmegefühl oder Missempfindungen wie Kribbeln auf. Die Hersteller beschreiben die lokalen Reaktionen als nur mild und vorübergehend und erklären diese als verursacht durch die Wirkung von Lidocain und Prilocain auf die kutanen Blutgefäße. Hautreizungen können auch durch den Bestandteil Poly(oxyethylen)-54-hydriertes-

rizinusöl verursacht werden. Selten (1 bis 10 Behandelte von 10.000) kann die Verwendung von EMLA® Creme insbesondere bei atopischer Dermatitis zu örtlicher Purpura oder Petechien führen, sowie bei versehentlichem Augenkontakt zur Hornhautreizung. Ebenfalls selten kann es zu allergischen Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock kommen. Eine Methämoglobinämie tritt selten auf (AstraZeneca GmbH, 2013a, b).

Bezüglich einer Methämoglobinämie als Risiko bei einer Gabe von >8mg/kg KG Prilocain, also zum Beispiel bei einer kontinuierlichen Periduralanästhesie, schreibt der Autor Larsen, dass deren Ausmaß direkt von der gegebenen Dosis abhängt. Hierbei sei der methämoglobinbildende Stoff o-Toluidin, welches als Metabolit von Prilocain bei dessen Abbau in der Leber entstehe. Therapiert werde der Zustand mit 1-5mg/kg KG Methylenblau. Generell sei Prilocain jedoch diejenige Substanz der Amid-Gruppe mit der geringsten Toxizität: aus der raschen Gewebegängigkeit resultiere ein hohes Verteilungsvolumen und somit ein niedriger Plasmaspiegel (Larsen, 2013b).

In der Studie wurde pro Anwendung immer genau 1g des entsprechenden Präparates aufgetragen (siehe 4.1.2). 1g EMLA® Creme enthalten 25mg Lidocain und 25mg Prilocain, sodass die oben genannte toxische Dosis von >8mg/kg KG Prilocain bei keiner Patientin erreicht werden konnte.

### 3.3.7 Kontraindikationen von EMLA® Creme

Kontraindikationen bestehen insbesondere bei Allergien gegen die verwendeten Wirkstoffe oder Zusatzstoffe der Arzneien (siehe 3.3.4). EMLA® Creme darf laut Packungsbeilage des Herstellers nicht nach Parazentese oder vor Operationen am Ohr angewendet werden, da eine Innenohrschädigung nicht ausgeschlossen werden kann. Zu besonderer Vorsicht wird bei angeborener oder erworbener Methämoglobinämie oder einem Mangel an dem Enzym Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase geraten. Bezüglich des Risikos der Methämoglobinämie ist nach Beipackzettel auch darauf zu achten, dass dieses noch durch die gleichzeitige Einnahme von Sulfonamiden, Nitroglyzerin, Metoclopramid, Phenytoin und Dapson gesteigert werden kann. Auch die bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Lokalanästhetika, Klasse-I- und -III-Antiarrhythmika und Cimetidin gilt besondere Vorsicht. Des Weiteren sollte EMLA®

Creme nicht auf oder in eine offene Wunde aufgetragen werden, nicht mit Lebendimpfungen kombiniert werden und nicht bei schwerer Leberfunktionseinschränkung angewendet werden. Bei Kindern besteht eine generelle Kontraindikation vor der 37. Schwangerschaftswoche (Frühgeborene), bei Säuglingen unter 12 Monaten in Kombination mit Medikamenten, die die Methämoglobinbildung fördern können und bei Kindern unter 12 Jahren bei Anwendung auf genitaler Schleimhaut. Hierzu schreiben die Hersteller: *„Bei Neugeborenen und Säuglingen jünger als 3 Monate wurde bis zu 12 Stunden nach der Anwendung von EMLA® ein Anstieg der Konzentration von Methämoglobin im Blut beobachtet (...). Dieser Anstieg war vorübergehend und hatte keinen bedeutenden Einfluss auf den Gesundheitszustand“* (AstraZeneca GmbH, 2013a, b). In diesem Zusammenhang ist auch von Bedeutung, dass die Verwendung von EMLA® Creme in der Stillzeit bei sachgerechter Dosierung nur in so geringen Mengen in die Muttermilch übergeht, *„dass das Risiko von Nebenwirkungen beim gestillten Kind als gering erachtet wird“* (AstraZeneca GmbH, 2013b).

## 4 MATERIAL UND METHODEN

### 4.1 Methodik

#### 4.1.1 Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung

Insgesamt wurden 189 Patientinnen für die Studie rekrutiert. 139 vollständige Datensätze wurden letztlich zur statistischen Analyse genutzt (siehe Abb. 5).

Alle Probandinnen der Studie waren Patientinnen in der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim, die in der Kreißsaalambulanz zur elektiven Planung einer primären Sectio caesarea vorstellig waren. Im Zeitraum der Studiendurchführung (siehe 4.1.2) wurden 942 Patientinnen in der Frauenklinik elektiv sektioniert.

Voraussetzungen zur Teilnahme an der Studie waren zunächst das freiwillige Einverständnis der Probandin, ein Mindestalter von 18 Jahren sowie die Abwesenheit von Allergien gegen einen Inhaltsstoff von EMLA® Creme, Bepanthen® Salbe oder gegen Pflaster. Eine notwendige Bedingung war die geplante elektive, primäre Sectio caesarea. Sobald ein Kaiserschnitt nicht mehr primär durchführbar war, zum Beispiel, weil bei einer Probandin präoperativ die Wehen einsetzten, schied diese aus der Studie aus. Des Weiteren musste es sich um ein „reifes“ Neugeborenes handeln, das heißt die Schwangerschaftswoche musste zum Zeitpunkt der operativen Entbindung mindestens 37+0 und höchstens 41+6 sein. Weitere Voraussetzung war die Anwendung einer Spinalanästhesie während der Sectio. Andere Analgesieformen wie Allgemeinanästhesie oder zusätzliche Leitungsblockaden führten zum Ausschluss. Auch wurden keine Patientinnen zugelassen, die regelmäßig schmerzstillende Medikamente einnehmen oder andere Substanzen wie Drogen konsumieren.

<b>Einschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Entbindung durch eine elektive, primäre S.C.</li><li>- Mindestalter von 18 Jahren</li><li>- Keine Allergie gegen einen Inhaltsstoff von EMLA® Creme, Bepanthen® Salbe oder gegen Pflaster</li><li>- Reifes Kind zum Termin der S.C. (37+0 bis 41+6 SSW)</li><li>- Spinalanästhesie als verwendete Anästhesieform</li><li>- Keine Allgemeinanästhesie, keine weiteren Leitungsblockaden</li><li>- Keine regelmäßige Einnahme von schmerzstillenden Medikamenten</li></ul>

- Kein Konsum von Drogen
--------------------------

<b>Tab. 7 <i>Einschlusskriterien für die Studienteilnahme</i></b>
---

<i>S.C. Sectio caesarea, SSW Schwangerschaftswoche</i>
--

Die Rekrutierung fand im Rahmen des Aufklärungsgespräches zur primären Sectio caesarea mindestens 72 Stunden vor der Operation statt und wurde durch den behandelnden Arzt durchgeführt. Dabei wurde den Probandinnen die Durchführung der Studie ausführlich erklärt und auf mögliche Effekte durch die beiden Präparate EMLA® Creme und Bepanthen® Salbe hingewiesen. Ein umfangreiches Informationsschreiben zur Studie (siehe 8.1) sowie eine Kopie der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (siehe 8.2) wurden allen Probandinnen zur Aufbewahrung mitgegeben. Des Weiteren informierte der aufklärende Arzt darüber, dass die Studie auf freiwilliger Teilnahme basiert und alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten vertraulich behandelt, anonymisiert und nicht an Dritte weitergegeben wurden. Eine Entschädigung für die Probandinnen in Form von Geld oder Gutscheinen wurde bei der Studie nicht ausgegeben.

Das gesamte Patientenkollektiv wurde durch prospektive Randomisierung in zwei Gruppen geteilt. Die Studiengruppe, die das Präparat EMLA® Creme erhielt, bestand aus insgesamt 62 und die Kontrollgruppe mit dem Präparat Bepanthen® Salbe aus 77 Probandinnen.

Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein materieller oder immaterieller Interessenkonflikt bei einer der durchführenden oder für die Studie verantwortlichen Personen beziehungsweise Autoren.

#### 4.1.2 Studienablauf und Datenerhebung

Die Studie wurde im Zeitraum von März 2014 bis Juni 2016 in der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim, medizinische Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, durchgeführt. Der Studienantrag wurde von der medizinischen Ethik-Kommission II der medizinischen Fakultät Mannheim genehmigt (2012-351N-MA). Finanziert wurde die Studie durch die Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim.

Die Patientenrekrutierung und die Durchführung des Experimentes an den einzelnen Probandinnen fand im oben genannten Zeitraum parallel statt.

Zur Vorbereitung der praktischen Durchführung wurden luftdicht verschließbare Probegefäße mit entweder einem Gramm des Lokalanästhetikums EMLA® Creme (Astra Zeneca, Wilmington, USA) oder mit einem Gramm Bepanthen® Salbe (Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) befüllt. Das Abfüllen der Medikamente wurde mit nach den Hygienevorschriften desinfizierten und behandschuhten Händen getätigt. Die Probegefäße mit EMLA® Creme wurden mit der Zahl „1“ für die Studiengruppe, die Bepanthen®-Proben mit der Zahl „2“ für die Kontrollgruppe markiert. Die Zuordnung der Gruppen war ausschließlich der versuchsdurchführenden Person (Doktorandin) bekannt. Die Probandinnen, die Krankenschwestern und -pfleger, das Operationspersonal und die ÄrztInnen wurden nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert (Verblindung).

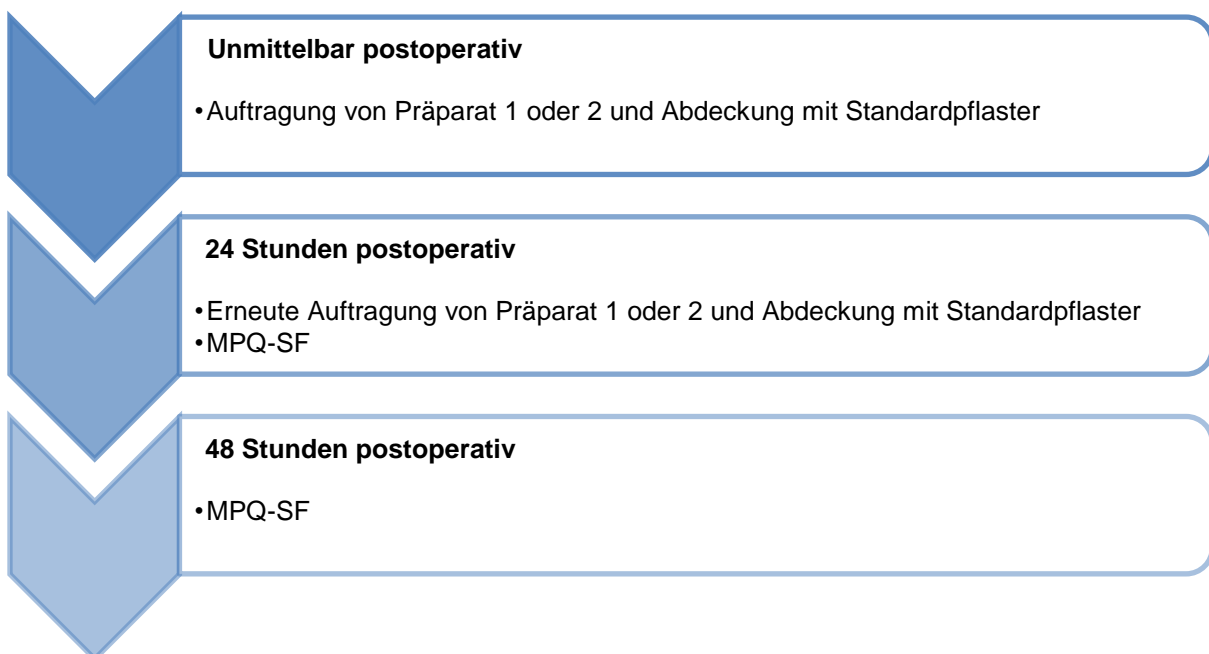
Während EMLA® Creme eine lokale Betäubung herbeiführt, ist keiner der Inhaltsstoffe von Bepanthen® Salbe analgetisch wirksam, sodass Bepanthen® Salbe als Kontrolle der Studie im Sinne eines Placebo diente. Die randomisierte Zuteilung zur Studiengruppe oder Kontrollgruppe wurde kurz vor der Sectio caesarea durch Würfeln gewährleistet (bei 1-3: Gruppe eins und bei 4-6: Gruppe 2).

Alle Probandinnen wurden nach der modifizierten Operationstechnik der Sectio caesarea nach Misgav-Ladach (siehe 3.1.5) operiert. Nach dem letzten Schritt der Operation, dem Wundverschluss der Haut durch eine Intrakutannaht, wurde die umliegende Haut wie üblich mit Kochsalzlösung gereinigt und trocken getupft. Im Anschluss wurde das zuvor ausgewürfelte Präparat auf die Hautnaht aufgetragen und mit einem Standardpflaster (Cutiplast steril 25x10cm, Smith & Nephew GmbH) abgedeckt. Vierundzwanzig Stunden postoperativ wurde das Pflaster entfernt, die Haut falls erforderlich gereinigt und erneut mit einem Gramm des gleichen Präparates bestrichen sowie mit einem Pflaster abgedeckt. Das Auftreten von Nebenwirkungen führte zum Abbruch des Experimentes.

Des Weiteren wurden die Probandinnen nach ihrem Befinden und der Mobilität befragt und es wurde zur genaueren Erfassung der Schmerzintensität, -modalität und -bewertung die deutsche Version des „short-form McGill Pain Questionnaire“ (MPQ-SF) ausgeteilt (siehe 4.1.3). Die versuchsdurchführende Person stand hierbei ledig-

lich zur Beantwortung von Fragen zur Verfügung und durfte keinesfalls beim Ausfüllen der Bögen helfen, damit keine Antworten suggeriert wurden und die Werte allein von der Patientin bestimmt wurden. 48 Stunden postoperativ wurden die Patientinnen erneut befragt und füllten den MPQ-SF aus. Das Präparat wurde nicht erneut aufgetragen. Dadurch, dass die Patientinnen erst am 2. postoperativen Tag nach der Sectio caesarea duschen und die Pflaster vorher nicht durch das Pflegepersonal entfernt wurden, wurde auch gewährleistet, dass die Creme beziehungsweise Salbe nicht frühzeitig abgewaschen wurde und somit ausreichende Einwirkungszeiten hatte.

Der Versuchsablauf ist schematisiert in Abbildung 5 dargestellt:



**Abb. 5: Schematischer Versuchsablauf der Studie**

*MPQ-SF short-form McGill Pain Questionnaire*

Alle weiteren relevanten Parameter wurden aus der Krankenakte- und -kurve der Patientinnen entnommen und dokumentiert (siehe 4.2.1-4.2.3).

Die postoperative Schmerztherapie der Probandinnen richtete sich nach dem erstmals 1986 entwickelten, symptomorientierten Stufenschema der WHO: Dieses wurde ursprünglich zur Schmerztherapie bei chronischen Tumorschmerzen entwickelt, hat

sich jedoch auch für die postoperative Schmerztherapie etabliert. Das Schema ist dreistufig und orientiert sich an den von den PatientInnen wahrgenommenen Schmerzen, indem die Medikamentengabe bei stärker werdenden Schmerzen in einem festen Schema („by the ladder“) gesteigert wird. Stufe eins beginnt mit Nicht-Opioid-Analgetika. Bei Stufe zwei werden zusätzlich niedrig-potente Opioide eingesetzt. In Stufe drei werden die Nicht-Opioid-Analgetika mit hoch-potenten Opioiden kombiniert. Des Weiteren wird jede Stufe bei Bedarf sinnvoll mit Koanalgetika und Adjuvanzien ergänzt (World Health Organization, 2018).

Das WHO-Stufenschema wurde bei den Probandinnen wie folgt eingesetzt: leichte Schmerzen wurden viermal täglich mit 600mg Ibuprofen® behandelt oder bei Unverträglichkeit oder Präferenz der Patientin mit 1000mg Paracetamol (Paracetamol® oder Ben-u-ron®), ebenfalls bis zu viermal täglich. Optional konnten 75mg Diclofenac resinat (Voltaren®) hinzugefügt werden. Bei mehr als ausreichender Schmerztherapie konnte die Dosis auf beispielsweise 400mg Ibuprofen gesenkt werden oder einzelne Medikamentengaben wurden weggelassen. Bei insuffizienter Besserung der Schmerzen wurden als Opioid bis zu 100mg Tramadol (Tramal®) oder bis zu 1g des nichtsauren Nichtopioid-Analgetikums Metamizol (Novalgin®) zusätzlich gegeben (Stufe 2). Bei weiter persistierendem Schmerz wurde Stufe 1 mit 7,5mg des Opioids Piritramid (Dipidor®) oder mit dem noch potenteren Präparat 10mg/5mg Oxycodon/Naloxon retard (Targin®) kombiniert (Stufe 3).

Als Koanalgetikum konnte beispielsweise das Spasmolytikum Butylscopolamin (Buscopan®) eingesetzt werden, um krampfartige abdominelle Schmerzen zu lindern. Vielfach wurden auch Laxanzien wie Macrogol (Movicol®) oder Natriumpicosulfat (Laxoberal®) als Adjuvanzien eingesetzt, um einerseits Nebenwirkungen der Opioide wie Obstipation abzuschwächen, aber andererseits auch, um die ohnehin im Wochenbett häufig bestehenden gastrointestinalen Symptome Meteorismus und Obstipation zu lindern. Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die postoperative medikamentöse Therapie in der Studie.

	<b>Stufe 1</b>	<b>Stufe 2</b>	<b>Stufe 3</b>
<b>Prinzip</b>	Nicht-Opioid-Analgetika	Stufe 1 + niedrig-potente Opioide	Stufe 1 + hoch-potente Opioide
<b>Analgetika</b>	Ibuprofen® (bis 4x/d)	Stufe 1 + Tramadol	Stufe 1 + Piritramid (Dip-



	600mg) oder Paracetamol (Paracetamol®, Benuron®, bis 4x/d 1000mg) Evtl. + Diclofenac res. (Voltaren®, 75mg)	(Tramal®, bis zu 100mg/d) und/oder + Metamizol (Novalgin®, bis 1000mg/d)	idolor®, z.B. 7,5mg/d) oder Oxycodon/Naloxon retard. (Targin®, z.B. 10mg/5mg)
<b>Koanalgetika</b>	Butylscopolamin (Buscopan®)		
<b>Adjuvantien</b>	Macrogol (Movicol®) / Natriumpicosulfat (Laxoberal®)		
<p><b>Tab. 8: Analgetische postoperative Therapie der Probandinnen, angelehnt an das WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie (World Health Organization, 2018).</b></p> <p><i>d Tag, res. resinat, retard. retardiert</i></p>			

#### 4.1.3 Short form McGill pain questionnaire

Um eine genaue und möglichst objektivierte Evaluierung der Schmerzqualität, -intensität und -bewertung zu gewährleisten, die auch statistisch auswertbar ist, wurde zur Erfassung der postoperativen Schmerzen die deutsche Version des „short-form McGill pain questionnaire“ (MPQ-SF) angewandt. Dieser wurde 24 sowie 48 Stunden postoperativ erfasst. Der Fragebogen besteht aus drei unterschiedlichen Sektionen.

Der erste Teil (McGill 1) beschäftigt sich mit dem normativ geschätzten Schmerzindex und umfasst insgesamt fünfzehn Adjektive, die Schmerz beschreiben. Diese werden in elf sensorische (McGill 1a) und vier affektive (McGill 1b) Bezeichnungen unterteilt. Die sensorischen Adjektive lauten: *klopfend, einschließend, stechend, scharf, klemmend, nagend, heiß/brennend, schmerzhaft, schwer, empfindlich und durchtrennend*. Die affektiven Bezeichnungen lauten *ermüdend/erschöpfend, Übelkeit erregend, beängstigend* sowie *bestrafend*. McGill 1 ist mit einer Likert-Skala von 0-3 (0 = „keine“, 1 = „leicht“, 2 = „mäßig“, 3 = „stark“) ausgestattet. Dementsprechend lassen sich potenziell Punktzahlen von 0-33 für den sensorischen und 0-12 für den affektiven Schmerz addieren und ein totaler normativer Schmerzindex als Gesamtwert zwischen 0 und 45 berechnen (totaler Schmerzindex).

Die zweite Sektion des Fragebogens (McGill 2) bezieht sich auf die momentane Schmerzintensität, die mithilfe einer visuellen Analogskala, die als Linie von 0 (=„schmerzfrei“) bis 100 (=„denkbar schlimmster Schmerz“) dargestellt wird. Die Pa-

tientinnen wurden dazu aufgefordert, entweder ein Kreuz an die entsprechende Stelle auf der Linie zu zeichnen, oder eine Zahl (zum Beispiel 20) aufzuschreiben.

Der dritte Bereich des Fragebogens bestimmt die Intensität der gesamten Schmerzerfahrung anhand einer Likert-Skala von 0-5 (0 = *schmerzfrei*, 1 = *„gering/leicht“*, 2 = *„unangenehm“*, 3 = *„belastend“*, 4 = *„fürchterlich“*, 5 = *„qualvoll“*).

Neben den einzelnen Bereichen werden McGill 1 bis 3 auch zu einem Gesamtscore aufaddiert (McGill total), welcher Werte zwischen 0 und 150 annehmen kann.

Der Fragebogen ist in Tabelle 9 schematisiert dargestellt sowie im Anhang (siehe 8.3) einsehbar.

McGill Teilbereich	Beschreibung	Darstellung	Punktzahlen
1a	Sensorischer Schmerzindex	11 Termini jeweils mit 4-Punkte-Likert-Skala	0 – 33
1b	Affektiver Schmerzindex	4 Termini jeweils mit 4-Punkte-Likert-Skala	0 – 12
1a + 1b	Totaler Schmerzindex	Summe aus 1a und 1b	0 – 45
2	Aktuelle Schmerzintensität	Visuelle Analogskala	0 – 100
3	Gesamtbeurteilung der Schmerzintensität	6-Punkte-Likert-Skala	0 – 5
1 + 2 + 3	Totale Schmerzintensität	Summe aus 1 – 3	0 – 150

*Tab. 9: Aufbau des MPQ-SF*

Der MPQ-SF stellt eine Variante des 1971 von Melzack und Torgerson entworfenen McGill Pain Questionnaire (heute auch: long-form McGill Pain Questionnaire) dar. Diese kürzere Variante wurde 1987 von Ronald Melzack entworfen, um eine vereinfachte und zeitsparendere Variante (2-5 anstelle von 5-10 Minuten) für Studien zur Verfügung zu stellen, die gleichzeitig noch aussagekräftig ist und mehr Informationen liefert, als zum Beispiel eine alleinige Analogskala. Melzack erläutert in seiner Veröffentlichung des MPQ-SF, dass dieser in allen drei Sektionen mit denen der langen Version des Fragebogens korreliert und sensitiv auf die Einnahme von Analgetika sei (Melzack, 1987).

#### 4.1.4 Literaturrecherche

Inhalte aktueller Forschungsergebnisse wurden in erster Linie mittels der englischsprachigen Datenbank *Pubmed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), durch das Informationsportal *Cochrane Library* (<https://www.cochranelibrary.com/>) und durch Internetrecherche via *Google Scholar* (<https://scholar.google.de/>) erlangt. Zur Orientierung an gynäkologischen Leitlinien diente die Internetseite der *Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.* (<https://www.dgkg.de/>), für anästhesiologische Leitlinien die Internetseite der *Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin* (<https://www.dgai.de/>). Epidemiologische Angaben stammen aus Veröffentlichungen der *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* (<http://www.gbe-bund.de>), welche durch das Statistische Bundesamt (Destatis) und das Robert Koch Institut (RKI) erarbeitet wurden, sowie für internationale Daten aus der Internetseite der *Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung* (OECD), welche Studien aus den 35 Mitgliedsstaaten veröffentlicht (<https://data.oecd.org/>).

#### 4.2 Statistik

##### 4.2.1 Zielvariablen

Alle Datensätze wurden in einer Exceltabelle (Microsoft Excel Software Version 16.0, Microsoft Corporation Remond, USA) gesammelt und gemäß der Patientenvereinbarung anonymisiert. Für alle normalverteilten Variablen wurden das arithmetische Mittel sowie die Standardabweichung berechnet. Nicht-normalverteilte Parameter wurden mit Median  $\pm$  Range dargestellt. Für Gruppenvergleiche wurde bei normalverteilten metrischen Variablen der *t*-Test, bei nicht-normalverteilten metrischen und ordinalen Variablen der Mann-Whitney-Test und bei kategorialen Daten Pearsons Chi-Quadrat-Test und Fishers exakter Test verwendet.

Die Datenanalyse wurde mit der Statistik Software SAS (Version 17.0, SPSS Inc. Chicago, USA) ausgeführt. Hierbei wurde ein *p*-Wert unter 0,05 als statistisch signifikant festgelegt. Eine Korrektur für multiples Testen fand nicht statt.

Die Zielvariablen bzw. primären und sekundären Endpunkte wurden in Bezug auf die unabhängige Variable „Studiengruppe“ (Versuchsgruppe mit dem Präparat EMLA®

Creme und „Kontrollgruppe“ mit dem Präparat Bepanthen® Salbe) im Gruppenvergleich statistisch analysiert.

Die primären Endpunkte der Studie waren die Verringerung des postoperativen Schmerzes 24 sowie 48 Stunden postoperativ, gemessen nach dem MPQ-SF. Hierzu wurde der Score McGill total im Gruppenvergleich zu beiden Zeitpunkten gemessen. Sekundäre Endpunkte waren jeweils die Verringerungen des Analgetikabedarfes, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Zeitdauer zwischen Sectio bis zur postoperativen Mobilisierung. Die genannten Zielvariablen wurden ausgewählt, um insbesondere den Aspekt der Effektivität der Therapie mit EMLA® Creme in der postoperativen Therapie der Sectio caesarea zu evaluieren.

Im Hinblick auf die Verträglichkeit des neuen Therapieansatzes wurden die Punkte Wundheilung und Nebenwirkungen analysiert.

Die Zielvariablen der Studie lassen sich auch als Forschungsfragen formulieren:

- *Hat EMLA® Creme einen Einfluss auf die Schmerzintensität oder die Verbesserung dieser im Verlauf?*
- *Zeigt EMLA® Creme eine Wirkung auf die Dauer bis zur postoperativen Mobilisation oder bis zur Entlassung aus dem stationären Krankenhausaufenthalt?*
- *Werden die Schmerzmittelmenge und deren Verlauf beeinflusst?*
- *Ist die Therapie mit EMLA® Creme nach Sectio caesarea verträglich im Sinne von etwaigen Wundinfektionen oder unerwünschten Nebenwirkungen?*

#### 4.2.2 Kontrollvariablen

Um eine Beeinflussung der Zielgrößen durch Drittvariablen auszuschließen oder zumindest zu verringern, wurden bekannte Störfaktoren ebenfalls erhoben. Eine Übersicht hierüber findet sich in Tabelle 10. Die Analyse der Drittvariablen ist eine Voraussetzung für die statistische Auswertung der Zielgrößen. Die Prüfung beläuft sich auf mögliche Abweichungen von der Normalverteilung beziehungsweise Analyse des Verteilungsmusters, die Detektion von Ausreißern (Outlier) und Mittelwertvergleichen der Drittvariablen im Gruppenvergleich. Die beiden Behandlungsarme wurden auf

signifikante Unterschiede in den Drittvariablen getestet, um die Zuverlässigkeit der Randomisierung zu überprüfen.

Drittvariable	Einheit	Skalenniveau
Alter	Jahre (y)	Metrische Skala
BMI	Kilogramm pro Quadratmeter (Kg/m <sup>2</sup> )	Metrische Skala
Schwangerschaftsdauer	Tage (d)	Metrische Skala
Gravidität	Anzahl (n)	Metrische Skala
Parität	Anzahl (n)	Metrische Skala
Vorausgegangenen Kaiserschnitte	Anzahl (n)	Metrische Skala
Bisherige Entbindungen (0 = keine, 1 = SPP, 2 = S.c., 3 = beides)	-	Nominalskala
Blutverlust während der S.c.	Milliliter (ml)	Metrische Skala
Hb 24 Std. postoperativ	Gramm pro Deziliter (g/dl)	Metrische Skala
Voroperationen (1 = S.c., 2 = andere Uterus-OP oder HSK, 3 = Uterusnah, 4 = andere)	-	Ordinalskala
Diabetes mellitus	-	Nominalskala
Nikotinabusus	-	Nominalskala

**Tab. 10: Übersicht über mögliche Einflussgrößen (Drittvariablen) auf die Zielgrößen**

*BMI Body Mass Index, SPP Spontanpartus, S.c. Sectio caesarea, Hb Hämoglobin, Std Stunden, OP Operation, HSK Hysteroskopie, Uterusnah = Eileiter oder Eierstöcke betreffend*

Auch Parameter, die mit der Operation oder der Versuchsdurchführung im Zusammenhang standen, wurden auf die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen hin geprüft. Hierzu zählen die Schnitt-Naht-Zeit (Operationsdauer) und Abweichungen zur festgelegten Zeit von 24 Stunden postoperativ zur zweiten Auftragung des Präparates.

#### 4.2.3 Weitere erfasste Parameter

Die Versuchs- und Kontrollgruppe wurden auch auf weitere Eigenschaften und epidemiologische Gesichtspunkte hin analysiert, so zum Beispiel Wohnort und Migrati-

onshintergrund. In Bezug zur allgemeinen Krankheitsgeschichte wurden Vorerkrankungen, Voroperationen, Medikamenteneinnahme, Allergien und Unverträglichkeiten erfasst. Auch die geburtshilfliche Anamnese ging in die Datenerhebung mit ein: gab es bei vorangegangenen Entbindungen Besonderheiten oder Komplikationen? Gab es Zwillingsschwangerschaften, künstliche Befruchtungen, Extrauterin graviditäten oder Aborte in der Vorgeschichte?

Des Weiteren wurde auch ein Gruppenvergleich zu den Neugeborenen erstellt. Dieser umfasst den APGAR-Score, das Geburtsgewicht, den arteriellen und venösen pH-Wert sowie den Base Excess des Nabelschnurblutes direkt postpartal (siehe 5.2). Dokumentiert wurden auch die Studienausscheider (Dropouts). Wie in Kapitel 4.1.1 erwähnt, konnten von den ursprünglich 189 Probandinnen letztlich nur 139 vollständige Datensätze genutzt werden, was einer Dropout-Rate von 26% entspricht. Die 50 Patientinnen dieser „Gruppe Null“ schieden während oder nach der praktischen Durchführung aus verschiedenen Gründen, welche in Abbildung 6 verzeichnet sind, aus der Studie aus.

<b>Gründe für den Studienabbruch oder den Ausschluss von Daten</b>	<b>Anzahl (n)</b>
- Nachträgliche Verweigerung der Studie	2
- Nachträgliches Nichterfüllen der Teilnahmebedingungen	19
- Fehler in der Durchführung	3
- Notwendigkeit einer Hysterektomie im Anschluss an die S.C.	1
- Blutende Wundnaht	1
- Pat. in Trauer	2
- Sonstiges (Pat. nicht anwesend, Verlegung, Sprachbarriere u.a.)	12

**Abb. 6: Gründe für den Studienabbruch oder den Ausschluss von Daten**

Bei zwölf Probandinnen wurde der Ausschluss durch mehrfache Kriterien begründet. Bei elf Probandinnen wurden die Beweggründe nicht dokumentiert.

S.C. Sectio caesarea, Pat. Patientin

#### 4.2.4 Fallzahlplanung

Vor Durchführung der Studie wurden Überlegungen zur Fallzahlanalyse angestellt. Eine Fallzahlanalyse ist geboten, damit nicht mehr Patientinnen als nötig getestet

werden. Es wird versucht, eine sinnvolle Aussage zu erlangen, ohne dass klinisch relevante Effekte unentdeckt bleiben, aber gleichzeitig keine irrelevanten Effekte allein durch die hohe Fallzahl signifikant werden.

Hierzu werden vor der Durchführung der Studie die statistischen Analysemethoden, die angestrebte Irrtumswahrscheinlichkeit, die angestrebte Power und die erwartete, bzw. klinisch relevante Effektstärke in Bezug auf das primäre Outcome festgelegt.

Auch muss für die Analyse ein primärer Endpunkt bestimmt werden, das heißt eine genau definierte Zielgröße, anhand derer letztlich berechnet werden soll, ob die Gruppenunterschiede zur klinischen Relevanz hinlänglich sind. Der primäre Endpunkt der Studie war die Verringerung des postoperativen Schmerzes. Hierzu wurde der Wert McGill total 24 Stunden postoperativ herangezogen.

Um die Versuchs- und Kontrollgruppe hinsichtlich dieser Variable zu vergleichen, wurde eine Stichprobenumfangbestimmung für den Mann-Whitney U Test als geeignet empfunden und verwendet. Es wurde angenommen, dass der zu ermittelnde relative Effekt (die Wahrscheinlichkeit, dass ein beliebiger Wert in der Studiengruppe größer ist, als ein beliebiger Wert der Kontrollgruppe) mindestens 0,65 sein sollte, um als klinisch relevant eingestuft werden zu können. Zur Berechnung wurde nach Noether ein Signifikanzlevel von 0,05 (Alpha-Fehler) und eine Power von 0,8 gewählt (Vollandt and Horn, 1997).

Die Fallzahlanalyse hat ergeben, dass für ein statistisch aussagekräftiges Experiment in jeder Gruppe 59 Patienten nötig sind. Mit den letztlichen Gruppengrößen von 62 bzw. 77 Probandinnen ist die Erreichung der Power von 80% gewährleistet.

## 5 ERGEBNISSE

### 5.1 Deskription der Studienarme

Für die Variablen Alter, BMI, Operations- und Schwangerschaftsdauer wurde der Zweistichproben-t-Test als adäquater Hypothesentest ausgewählt. Die Angaben zu Gravidität, Parität und Anzahl der bisherigen Kaiserschnitte wurde der Cochran-Armitage Trendtest verwendet sowie für die Variable Blutverlust der parameterfreie Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Variable	Versuchsgruppe M ± SD	Kontrollgruppe M ± SD	p
Alter (Jahre)	33.7 ± 5,63	33.39 ± 6.28	0.9855
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.71 ± 4.71	25.58 ± 6.2	0.3528
Operationsdauer der S.c. (min)	44.8 ± 13.51	41.82 ± 16.11	0.2482
Schwangerschaftsdauer (Tage)	269.85 ± 5.56	269.49 ± 5.72	0.7083
	<b>Med (Min – Max)</b>	<b>Med (Min – Max)</b>	<b>p</b>
Blutverlust (ml)	400 (200 - 850)	400 (200 – 700)	0.4468
Gravidität*	2 (1 – 6)	2 (1 – 9)	0.5662
Parität*	2 (0 – 5)	2 (0 – 8)	0.8815
Anzahl bisheriger S.c.*	2 (0 – 4)	1 (0 – 3)	0.1330

**Tab. 11: Demographische und chirurgische Parameter der Studiengruppe (n = 62) und Kontrollgruppe (n = 77)**

*M Mittelwert, SD Standardabweichung, Med Median, Min Minimum, Max Maximum, BMI Body Mass Index, S.c. Sectio(nes) caesarea ; \*zur Zeit der Operationsaufklärung*

Die Versuchs- und Kontrollgruppe (im Folgenden mit V und K abgekürzt) sind in keinem einzigen der demographischen und chirurgischen Parameter in ihrer Verteilung signifikant verschieden. Die Probandinnen waren im Schnitt in beiden Gruppen 33 Jahre alt (33,37 ± 5,63 (V) versus 33,39 ± 6,28 Jahre (K); p = 0.9855). Die jüngsten Studienteilnehmerinnen waren 19 (V) und 20 (K) Jahre alt, die ältesten 46 (V) und 52 (K). Mit durchschnittlich 1,67 ± 0,06 (V) beziehungsweise 1,66 ± 0,07m (K) großen (p = 0,3439) und 68,97 ± 15,13 (V) und 69,93 ± 16,0 kg (K) schweren (p = 0,7196) Patientinnen ergaben sich vergleichbare durchschnittliche Werte für den BMI (Body Mass



Index). Als Wert wurde immer das zuletzt vor der Schwangerschaft gemessene Gewicht angegeben.

Des Weiteren ist die Schnitt-Naht-Zeit (Operationsdauer) ist mit  $44,8 \pm 13,51$  (V) versus  $41,82 \pm 16,11$  (K) Minuten ( $p = 0.2482$ ) nicht signifikant verschieden, ebenso die Anzahl der bisherigen Kaiserschnitte (2 (0 – 4) (V) versus 1 (0 – 3) (K);  $p = 0.1330$ ). Letzterer Aspekt wurde durch den Chi-Quadrat-Test weiter untersucht: 30,65% der Versuchs- und 37,66% der Vergleichsgruppe waren zum Zeitpunkt der Studie erstgebärend, während 16,13% (V) und 18,18% (K) bereits mindestens einmal spontan entbunden hatten, 46,77% (V) und 35,06% (K) bereits mindestens eine Geburt per Sectio caesarea hatten und ein kleinerer Anteil sowohl spontan, als auch via Kaiserschnitt entbunden hatte (6,45% (V) und 9,09% (K)) ( $p = 0,5632$ ). Insgesamt betrachtet, hatten bereits 51,67% (V) beziehungsweise 44% (K) der Probandinnen in der Vorgeschichte einen Kaiserschnitt ( $p = 0,3754$ ). Ebenfalls vergleichbar sind die Mediane und die Ranges (Minimum bis Maximum) der Graviddität (2 (1 – 6) (V) versus 2 (1 – 9) (K);  $p = 0.5662$ ) und Parität (2 (0 – 5) (V) versus 2 (0 – 8) (K);  $p = 0.8815$ ). Auch die Schwangerschaftsdauer zum Zeitpunkt der Sectio caesarea zeigt keine signifikanten Unterschiede ( $269,85 \pm 5,56$  (V) versus  $269,49 \pm 5,72$  (K) Tage;  $p = 0.7083$ ). Umgerechnet in die übliche Einheit, die Schwangerschaftswoche (SSW), entsprechen die Angaben  $38,55 \pm 0,79$  SSW (V) bzw.  $38,50 \pm 0,82$  SSW (K). Der Blutverlust während der Sectio caesarea (400 (200 - 850) (V) versus 400 (200 - 700) (K);  $p = 0.4468$ ) und der Wert des Hämoglobins (Hb) ( $10,8 \pm 1,57$  (V) versus  $10,79 \pm 1,2$  (K);  $p = 0,5762$ ), der üblicherweise am 1. postoperativen Tag gemessen wird, unterschieden sich nicht signifikant.

Der Zeitpunkt der 2. Auftragung des Präparates war von der versuchsdurchführenden Person abhängig. Die Zeitspanne zwischen der Sectio caesarea und dem Auftragen der zweiten Creme, die als Differenz zu den vorgegebenen 24 Stunden gemessen wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $1,88 \pm 2$  (V) versus  $2,09 \pm 1,79$  (K) Stunden,  $p = 0,1637$ ).

Indikation zur S.c.	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	p
	n (%)	n (%)	
Wunsch	20 (32,79)	26 (33,77)	0.9035

<b>Z.n. S.c. oder Uterus-OP</b>	31 (50,82)	24 (31,17)	<b>0.0192</b>
<b>Beckenendlage oder Querlage</b>	10 (16,39)	16 (20,78)	0.5129
<b>Mütterliche Erkrankung</b>	3 (4,92)	11 (14,29)	0.0703
<b>Fetale Fehlbildung</b>	3 (4,92)	7 (9,09)	0.5120
<b>Sonstige</b>	11 (18,03)	10 (12,99)	0.4125

*Tab. 12: Indikationen zur Sectio caesarea bei der Studiengruppe (n = 61\*) und Kontrollgruppe (n = 77)*

*\* durch fehlende Angaben; S.c. Sectio caesarea, Z.n. Zustand nach*

Den größten Anteil der Operationsindikationen bilden der Wunsch zum Kaiserschnitt sowie der Zustand nach einer Sectio caesarea oder Operation am Uterus in der Vorgeschichte. Während der Anteil der Kaiserschnitte auf Wunsch in Versuchs- und Kontrollgruppe annähernd gleich ist (32,79% (V) versus 33,77% (K);  $p = 0,9035$ ), unterscheidet sich der Anteil der Indikationen durch Zustand nach Sectio caesarea oder Uterus-Operation mit 50,82% (V) versus 31,17% (K) signifikant ( $p = 0,0192$ ). Hingegen unterscheiden sich weder die Anzahl der Kaiserschnitte zwischen den beiden Gruppen signifikant, noch die der Uterus-Operationen (siehe unten). Die Indikationen Beckenend- oder Querlage sowie fetale und mütterliche Fehlbildung sind in beiden Gruppen ähnlich vertreten (siehe Tab.12). Bei einigen Patientinnen trafen mehrere Indikationen zu.

Als „sonstige Indikationen“ wurden folgende Punkte gelistet: Placenta praevia (V.: 2x, K.: 2x), Makrosomie (V.: 1x, K.: 2x), Missverhältnis zwischen Kind und Becken (V.: 1x, K.: 0x), Geburtsangst oder traumatisches Geburtserlebnis (V.: 3x, K.: 3x), mangelnde Kooperation der Mutter (V.: 1x, K.: 0x), abgeschlossene Familienplanung (V.: 1x, K.: 0x), Gemini (V.: 2x, K.: 0x), suspektes CTG (V.: 0x, K.: 1x) und abgeschlossene Familienplanung (V.: 0x, K.: 1x).

Auch die abdominellen Voroperationen der Patientinnen wurden genauer betrachtet. Dabei wurden die verschiedenen Operationen nach ihrer Nähe zum Operationsgebiet der Sectio caesarea gestaffelt sortiert. Zur Berechnung wurden der Chi-Quadrat-Test und der Exakte Test nach Fisher verwendet. Insgesamt waren 85% der Versuchs- und 77,33% der Kontrollgruppe abdominell voroperiert ( $p = 0,2617$ ). Es hatten bereits 51,67% (V) bzw. 44% (K) der Probandinnen in der Vorgeschichte mindestens einen Kaiserschnitt ( $p = 0,3754$ ). Auch die Gruppen „andere Uterus-Operationen, Hysteroskopien und Kürettagen“ (23,33% (V) versus 16% (K),  $p = 0,2830$ ), „Uterus-

nahe Operationen“ (betreffend die Eileiter und/oder Eierstöcke; 5% (V) versus 4% (K),  $p = 1,0$ ) und andere Abdominaloperationen (6,67% (V) versus 10,67% (K);  $p = 0,4171$ ) waren vergleichbar. In keiner Gruppe der Operationen gab es signifikante Unterschiede. Als weitere Abdominaloperationen wurden Appendektomie (V.: 6x, K.: 13x), Cholecystektomie (V.: 1x, K.: 2x), Leisten- Schenkel- und Nabelhernien (V.: 7x, K.: 0x), Fistelspaltung des Darmes (V.: 1x, K.: 0x), Splenektomie (V.: 1x, K.: 0x), explorative Laparoskopie (V.: 1x, K.: 1x), Entfernung von Leberzysten (V.: 0x, K.: 1x), Endometriose (V.: 1x, K.: 2x) und Nierensteinentfernung (V.: 0x, K.: 1x) gelistet, wobei in beiden Gruppen manche Patientinnen mehrfach voroperiert waren.

Tabelle 13 zeigt eine Übersicht über die Angaben zu den Neugeborenen. Bei den Zwillingsgeburten wurden die Angaben gemittelt.

Variable	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	p
	M ± SD	M ± SD	
Geburtsgewicht (g)	3246.45 ± 425.77	3165.58 ± 472.88	0.2968
pH art.	7.32 ± 0.04	7.32 ± 0.04	0.8264
BE	-0.53 ± 2.83	0.11 ± 2.51	0.164
	Med (Min – Max)	Med (Min – Max)	p
Apgar-Score	10 (7 – 10)	10 (7 – 10)	0.2887
	n (%)	n (%)	p
Gemini	2 (3.23)	1 (1.3)	0.5858

**Tab. 13: Angaben zu den bei der Sectio caesarea entbundenen Kindern der Versuchsgruppe (n = 62) und Kontrollgruppe (n = 77)**

*M Mittelwert, SD Standardabweichung, Apgar-Score nach 5 Min., pH art. Arterieller pH-Wert, BE Base Excess, Gemini Zwillinge*

Die Gruppen der Neugeborenen sind als strukturgleich anzusehen. Keine der Angaben aus Tabelle 13 unterscheiden sich im Gruppenvergleich signifikant. Die Beurteilung mit dem Apgar-Score wurde nach der 1953 durch die Anästhesistin und Chirurgin Virginia Apgar publizierten Methode durchgeführt (Apgar, 1953).

Des Weiteren wurden in der Versuchs- sowie Kontrollgruppe alle Vorerkrankungen dokumentiert. Da die meisten Krankheiten mit geringer Fallzahl vorkamen, wurden diese lediglich ausgezählt (Tabelle 14):

Vorerkrankung	Versuchsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)
Endokrin	Hypothyreose: 15 (24,19); DM Typ 1: 1 (1,61); DM Typ 2: 1 (1,61); Adipositas: 9 (14,52)	Hypothyreose: 11 (14,29); DM Typ 2: 1 (1,3); Adipositas: 12 (15,58)
Hämatologisch:	Gerinnungsstörungen: 8 (12,9); Thalassämie: 2 (3,23)	Gerinnungsstörungen: 6 (7,79)
Pulmonal	Asthma bronchiale: 2 (3,23)	Asthma bronchiale: 7 (9,09)
Muskuloskelettal	Bandscheibenvorfall: 3 (4,84); Skoliose: 1 (1,61); Lumbago: 1 (1,61); Osteoporose: 1 (1,61)	Bandscheibenvorfall: 4 (5,19); Skoliose: 4 (5,19); Hüftdysplasie: 2 (2,6); Fehlbildungen: 2 (2,6)
Kardial	art. Hypertonie: 2 (3,23)	Art. Hypertonie: 3 (3,9); art. Hypotonie: 2 (2,6); Herzrhythmusstörungen: 2 (2,6); Fehlbildungen: 2 (2,6)
Urogenital	Placenta praevia 1 (1,61); Uterus arcuatus 1 (1,61)	Placenta praevia 1 (1,3); Uterus myomatosus 1 (1,3)
Schwangerschafts-assoziiert	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie: 1 (1,61); GDM: 5 (8,06)	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie: 2 (2,6); GDM: 2 (2,6); Präeklampsie: 1 (1,3)
Gastrointestinal	M. Crohn: 1 (1,61)	M. Crohn: 1 (1,3); Zystische Lebererkrankung: 2 (2,6)
Neurologisch	-	Epilepsie: 1 (1,3), Syringomyelie: 1 (1,3); Multiple Sklerose: 2 (2,6)
Psychiatrisch o. psychosomatisch	-	Depression: 1 (1,3); Angststörung: 2 (2,6)
Dermatologisch	Psoriasis vulgaris: 2 (3,23)	Neurodermitis: 2 (2,6)
Infektiös	HIV: 1 (1,61)	Chron. Hepatitis B: 1 (1,3)
Sonstige	Hypophysenadenom: 1 (1,61); Adrenogenitales Syndrom: 1 (1,61); Vit.-B12-Mangel: 1 (1,61);	M. Addison: 1 (1,3); chron. Nebennierenentzündung: 1 (1,3); chron. Niereninsuffizienz: 1 (1,30); Vocal Cord Dysfunction: 1 (1,30); Sarkoidose: 1 (1,30)

**Tab. 14: Angaben zu den Vorerkrankungen der Versuchsgruppe (n = 62) und Kontrollgruppe (n = 77)**

DM Diabetes mellitus, GDM Gestationsdiabetes mellitus, M Morbus, chron chronisch, Vit. Vitamin

Ein Nikotinabusus kam in der Versuchsgruppe in 22,58% und in der Kontrollgruppe in 10,67% vor ( $p = 0.0587$ ).

Bezüglich der regelmäßigen Medikamenteneinnahme wurden die anamnestischen Angaben ausgezählt. Ein großer Teil beider Gruppen nahm Präparate mit „Schwangerschaftsvitaminen“, Spurenelemente oder Mischpräparate ein (Folsäure, Vitamin D, Eisen, Magnesium, Jod, Femibion<sup>®</sup>, Elevit<sup>®</sup>) (V.: 31x, K.: 37x). Auf Rang zwei der häufig eingenommenen Medikamente liegt L-Thyroxin zur Hormonsubstitution bei Hypothyreose (V.: 14x; K.: 12x), es folgen Antihistaminika, Antiallergika und Asthmaspray (V.: 3x, K.: 6x), Antithrombotika (V.: 6x; K.: 3x) und Insulinpräparate (V.: 3x, K.: 1x). Unter den sonstigen regelmäßigen Medikamenten war in der Versuchsgruppe die antiretrovirale Medikation bei einer Patientin mit HIV vertreten. In der Kontrollgruppe wurden, jeweils bei einer Patientin, das atypische Neuroleptikum Quetiapin, das Antiepileptikum Lamotrigin, das Antidepressivum Citalopram, Astonin<sup>®</sup> (zur Substitution bei Nebenniereninsuffizienz), das Hormon Progestan, das Thyreostatikum Carbimazol, Methyldopa und ASS (bei Präeklampsie), der Hustenlöser ACC<sup>®</sup> und der Protonenpumpeninhibitor Pantozol<sup>®</sup> eingenommen.

Die vorkommenden Allergien wurden ebenfalls ausgezählt. Praktische Auswirkungen für die Studiendurchführung hatten diese Angaben nur, wenn eine Allergie ein Schmerzmittel betraf. In diesen Fällen wurde ein entsprechend anderes, etwa gleichwertiges Medikament ausgewählt (beispielsweise bei Allergie gegen Ibuprofen<sup>®</sup> bevorzugt ein Analgetikum mit dem Inhaltsstoff Paracetamol gegeben). Die vorkommenden Allergien betrafen Pollen (V.: 14x, K.:14x), Metalle (V.: 3x, K.:5x), Nahrungsmittel (V.: 6x, K.:7x), Farb-, Duft- und Konservierungsstoffe (V.: 3x, K.:1x), Tierhaare, Insekten oder Milben (V.: 2x, K.:2x), Latex und braune Pflaster (V.: 3x, K.:1x), Staub (V.: 2x, K.: 3x), einzelne Medikamente (V.: 0x, K.:3x), Antibiotika (V.: 3x, K.:12x) sowie folgende Schmerzmittel: in der Versuchsgruppe kamen jeweils einmalig Allergien gegen Dolantin<sup>®</sup> und Dipidolor<sup>®</sup> vor. In der Kontrollgruppe gab es einmalige Allergien gegen Aspirin<sup>®</sup> und Novalgin<sup>®</sup> und zweimalig gegen Ibuprofen<sup>®</sup>.

## 5.2 Analyse der Effektivität der Schmerztherapie mit EMLA® Creme

Für die Analyse der Effektivität der Schmerztherapie mit EMLA® Creme wurden die Versuchs- und Kontrollgruppe in Hinblick auf die primären und sekundären Endpunkte der Studie verglichen (siehe 4.2.1). Die primären Endpunkte umfassen die Schmerzstärke 24 und 48 Stunden postoperativ, gemessen nach dem short-form McGill Pain Questionnaire (siehe 4.1.3). Die sekundären Endpunkte betreffen den Bedarf an Schmerzmedikation und die Dauer bis zur postoperativen Mobilisierung sowie Entlassung.

Variable	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	p
	Med (Min – Max)	Med (Min – Max)	
McGill 1 (24 h)	6.5 (0 – 27)	8 (0 – 36)	0.2225
McGill 2 (24 h)	30 (0 – 80)	38 (0 – 83)	0.0808
McGill 3 (24 h)	2 (0 – 5)	2 (0 – 5)	0.2832
McGill total (24 h)	38.5 (0 – 102)	50 (0 – 120)	0.0889
McGill 1 (48 h)	4 (0 – 24)	5 (0 – 31)	0.1681
McGill 2 (48 h)	19.5 (0 – 65)	23 (0 – 74)	0.1031
McGill 3 (48 h)	2 (0 – 4)	2 (0 – 4)	0.1859
McGill total (48 h)	24 (0 – 19.5)	30.5 (0 – 92)	0.1455
Zeit bis zur postop. Mobilisierung (h)	9.68 (2.18 – 51.38)	9.47 (4.18 – 41.77)	0.5919
Zeit bis zur postop. Entlassung (h)	98.6 (54.08 – 170.15)	98.2 (43.45 – 195.87)	0.5331

**Tab. 15: Erfassung der postop. Schmerzen unter Verwendung des MPQ-SF, Zeit bis zur postop. Mobilisierung und Entlassung der Versuchsgruppe (n = 62) und der Kontrollgruppe (n = 77).**

*Med Median, Min Minimum, Max Maximum, h Stunden (hours), postop. postoperativ*

Sämtliche p-Werte der Tabelle 15 wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test berechnet.

Die Zeit bis zur postoperativen Mobilisierung ist die genaue Dauer zwischen Operationsende der Sectio caesarea und der ersten gelungenen Mobilisierung. Die Angaben wurden aus der Dokumentation der PhysiotherapeutInnen entnommen. Als gelunge-

ne Mobilisierung galt hierbei eine solche, die ohne Abbruch durchgeführt werden konnte und über die Bettkante hinausging. Ein alleiniges Aufsetzen auf die Bettkante galt nicht als Mobilisierung, die Patientinnen mussten in der Lage sein, kreislaufstabil zu stehen und zu gehen. Insgesamt ergaben sich für die Berechnung der dokumentierten Mobilisierung die Gruppengrößen  $n = 58$  (V) und  $n = 70$  (K). Die postoperative Mobilisierung in beiden Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant voneinander ( $p = 0.5919$ ). Im Median benötigten die Patientinnen eine 9,68 (V) beziehungsweise 9,47 (K) Stunden lange Zeitspanne bis zur Mobilisierung. Da die meisten Kaiserschnitte am Morgen (etwa zwischen acht und elf Uhr) vorgenommen wurden, bedeutet dies in der überwiegenden Anzahl der Fälle eine Mobilisierung am späten Nachmittag oder frühen Abend. Die Range umfasst einen großen Zeitraum: die Patientinnen konnten frühestens nach 2,18 (V) versus 4,18 (K) Stunden aufstehen und spätestens nach 51,38 (V) beziehungsweise 41,77 (K) Stunden.

Die Zeitspanne bis zur postoperativen Entlassung ist die Dauer zwischen dem Ende der Sectio caesarea und der Abmeldung beim Pflegepersonal bei Verlassen der Klinik, was im Patientensystem dokumentiert wird. Ein Wechsel der Patientinnen zur Begleitperson (des Kindes) wurde ebenfalls als Entlassung gewertet, da für diese Frauen selbst kein medizinischer Grund mehr bestand, in der Klinik zu verweilen. In diese Berechnung konnten 57 bzw. 71 Datensätze miteinfließen. Die Dauer bis zur Entlassung betrug im Median 98,6 (54,08 – 170,15) (V) versus 98,2 (43,45 – 195,87) (K) Stunden ( $p = 0,5331$ ). Umgerechnet sind dies 4,1 (2,3 – 7,1) (V) bzw. 4,1 (1,8 – 8,2) (K) Tage. Der Gruppenvergleich zeigt keinen signifikanten Unterschied. Den Patientinnen wurde von ärztlicher Seite geraten, mindestens drei bis vier Tage im Krankenhaus zu verbringen.

Tabelle 15 stellt des Weiteren die Angaben zum postoperativen Schmerz nach dem MPQ-SF dar (siehe 4.1.3). Die Werte wurden jeweils 24 und 48 Stunden postoperativ dokumentiert. Der normativ geschätzte Schmerzindex (McGill 1) ergibt potenzielle Gesamtpunktzahlen von 0 bis 45 (totaler Schmerzindex). Im Median ergaben sich nach 24 Stunden 6,5 (0-27) (V) versus 8 (0 – 36) (K) Punkte ( $p = 0,2225$ ) und nach 48 Stunden 4 (0 – 24) (V) versus 5 (0 – 31) (K) Punkte ( $p = 0.1681$ ). Beide Vergleiche zeigen keinen signifikanten Unterschied. Mit der aktuellen Schmerzintensität (McGill 2) verhält es sich ähnlich. Mit 30 (0 – 80) (V) versus 38 (0 – 83) (K) nach 24

Stunden ( $p = 0,0808$ ) und 19,5 (0 – 65) (V) versus 23 (0 – 74) (K) nach 48 Stunden ( $p = 0,1031$ ) gibt es keinen signifikanten Gruppenunterschied. Die Beurteilung der Intensität der gesamten Schmerzerfahrung (McGill 3) wurde im Median in beiden Gruppen sowohl 24 als auch 48 Stunden postoperativ mit einer 2 bewertet, was dem Adjektiv „unangenehm“ entspricht. Die Ranges entsprechen in beiden Gruppen nach 24 Stunden 0 – 5 (V) und nach 48 Stunden 0 – 4 (K). Das Ergebnis ist dem entsprechend zu beiden Zeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,2832$  nach 24 Stunden und  $p = 0,1859$  nach 48 Stunden). Der primäre Endpunkt McGill total betrug nach 24 Stunden 38,5 (0 – 102) (V) versus 50 (0 – 120) (K) Punkte, was bei einem p-Wert von 0,0889 keinen signifikanten Unterschied bot. Nach 48 Stunden betragen die Werte 24 (0 – 19,5) (V) versus 30,5 (0 – 92) (K) Punkte, was ebenfalls nicht signifikant verschieden ist ( $p = 0,1455$ ).

Des Weiteren wurden die Differenzen der Angaben nach 48 Stunden zu den Werten nach 24 Stunden gebildet ( $\Delta$  McGill). Außerdem wurde der prozentuale Anteil der Probandinnen berechnet, bei denen sich das Ergebnis nach 48 Stunden im Vergleich zum dem nach 24 Stunden verbessert hatte („ $\Delta$  McGill besser“).

Variable	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	p
	Med (Min – Max)	Med (Min – Max)	
$\Delta$ McGill 1	2.0 (-7 – 15)	2.0 (-16.5 – 14)	0.6156
$\Delta$ McGill 2	10 (-20 – 40)	10 (-50 – 57)	0.4217
$\Delta$ McGill 3	0.5 (0 – 2.5)	0.5 (-3 – 3)	0.7495
	n (%)	n (%)	p
$\Delta$ McGill 1 besser	35 (68.63)	45 (66.18)	0.7780
$\Delta$ McGill 2 besser	38 (76)	53 (79.10)	0.6895
$\Delta$ McGill 3 besser	29 (56.86)	37 (55.22)	0.8590

Tab 16: **Schmerzverlauf zwischen 24 und 48 Stunden postop. der Versuchsgruppe (n = 62)\* und der Kontrollgruppe (n = 77)\*.**

Med Median, Min Minimum, Max Maximum,  $\Delta$  Differenz McGill-Wert 48 Std. zu McGill-Wert 24 Stunden, postop. postoperativ

\*die Werte von n variieren aufgrund von fehlenden Angaben jeweils leicht

Die p-Werte des Gruppenvergleiches  $\Delta$  McGill wurden mit dem Wilcoxon Two Sample Test berechnet, für „ $\Delta$  McGill besser“ wurde mit der Chi-Quadrat-Test verwendet.



Bei sämtlichen Berechnungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Besserungen ( $\Delta$  McGill besser) zeigten sich bei der Mehrzahl der Probandinnen in allen drei Bereichen McGill 1, 2 und 3 in der Versuchs- und Kontrollgruppe. Im totalen Schmerzindex (McGill 1) zeigten sich Besserungen bei 68,63% (V) versus 66,18% (K) um einen medianen Wert von 2,0 in beiden Gruppen. McGill 2 verbesserte sich bei 76% (V) versus 79,10% (K) um im Median 10 in beiden Gruppen. Als letzter Wert verbesserte sich McGill 3 bei 56,86% (V) beziehungsweise 55,22% (K) um 0,5 Punkte, ebenfalls in beiden Gruppen.

Wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben, wurde die Verabreichung von Analgetika angelehnt an das WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie durchgeführt. In Tabelle 17 ist dargestellt, mit welchem Anteil die Probandinnen der Versuchs- und Kontrollgruppe jeweils den drei Stufen von moderatem über starken bis hin zu sehr starkem Schmerz zugeordnet wurden. Für den Vergleich wurde der Cochran-Armitage Trendtest angewandt.

Stufe der Medikation	Versuchsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	p
Stufe 1: Moderater Schmerz	20 (36,36)	26 (40)	0.3483
Stufe 2: Starker Schmerz	32 (58,18)	39 (60)	
Stufe 3: Sehr starker Schmerz	3 (5,45)	0 (0)	

*Tab. 17: Schmerzmedikation der Versuchsgruppe (n = 62) und der Kontrollgruppe (n = 77), angelehnt an das WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie (World Health Organization, 2018).*

Die Gruppenverteilung weist mit einem p-Wert von 0,3483 keinen signifikanten Unterschied auf. Zugeordnet zur Stufe 1 wurden 36,36% (V) versus 40% (K), zur Stufe 2 der jeweils größte Anteil mit 58,18% (V) versus 60% (K) und zur Stufe 3 ein kleiner Anteil der Versuchsgruppe mit 5,45% ( $\cong$  3 Patientinnen) bzw. 0% in der Kontrollgruppe.

Die Schmerzmitteleinnahme betreffend wurden der Chi-Quadrat-Test und der Exakten Test nach Fisher auf die Anteile an Probandinnen der Versuchs- und Kontrollgruppe angewandt, die ein bestimmtes analgetisches Medikament einnahmen. Der

Wilcoxon-Mann-Whitney-Test diente dazu, die eingenommene Gesamtdosis dieser einzelnen Medikamente zu vergleichen, die im Zeitraum vom Operationstag bis zum 3. postoperativen Tag eingenommen wurden. Da einige Medikamente nur von einer geringen Anzahl an Probandinnen genommen wurden, wurde auf die Berechnung der Gesamtdosis in den gesamten Gruppen verzichtet. Präparate mit gleichem Wirkstoff wurden in der Analyse zusammengefasst (z.B. Ben-u-ron® Tabletten und Perfalgan®-Infusionslösung als Paracetamol).

Analgetische Medikation	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	p
	n (%) Med Gesamtdosis (Min – Max)*	n (%) Med Gesamtdosis (Min – Max)*	
Ibuprofen (g)	59 (95.16)	72 (95.51)	0.7318
	8.4 (2.4 – 10.2)	8.4 (2.4 – 10.2)	0.9105
Paracetamol (g)	22 (35.48)	29 (37.66)	0.7911
	2 (1 – 19)	1.5 (0.5 – 16)	0.3653
Diclofenac (mg)	4 (6.45)	6 (7.79)	1.0
	125 (75 – 150)	75 (75 – 175)	0.3596
Metamizol (mg)	5 (8.06)	3 (3.9)	0.4664
	625 (500 – 1000)	500 (500 – 1000)	0.8730
Tramadol (mg)	30 (48.39)	37 (48.05)	0.9686
	100 (50 – 500)	150 (50 – 550)	0.7471

**Tab. 18: Schmerzmitteleinnahme der Versuchsgruppe (n=62) und der Kontrollgruppe (n=77) im Zeitraum Operationstag (Tag 0) bis 3. postop. Tag.**

*\*Mediane Gesamtdosis der Tage 0 - 3, berechnet aus der Gruppe ausschließlich derjenigen Patientinnen, die das entsprechende Medikament erhalten haben;*

*Med Median, Min Minimum, Max Maximum, postop postoperativ*

Die meisten Probandinnen bekamen den Wirkstoff Ibuprofen verabreicht (95,16% (V) versus 95,51% (K);  $p = 0,7318$ ), in beiden Gruppen mit einer medianen Gesamtdosis von 8,4g ( $p = 0,9105$ ). Die beiden weiteren Medikamente der Stufe 1, Paracetamol und Diclofenac, sind ebenfalls in beiden Aspekten vergleichbar und wurden weniger häufig eingenommen (Paracetamol bei 35,48% mit einer medianen Gesamtdosis von 2g (V) versus 37,66% und 1,5g (K);  $p = 0,7911$ , und Diclofenac bei 6,45% mit einer medianen Gesamtdosis von 125mg (V) versus 7,79% mit 75mg (K);  $p = 1,0$ ). Die Range der Medikamente differiert teilweise sehr stark.

Die Wirkstoffe Metamizol und das Opioid Tramadol wurden der zweiten Stufe des eskalierenden Schmerztherapieschemas zugeordnet (siehe 3.1.2). Metamizol wurde bei 8,06% der Versuchsprobandinnen mit einer medianen Gesamtdosis von 625mg verordnet und in der Kontrollgruppe bei 3,9% mit einer medianen Gesamtdosis von 150mg ( $p = 0,4664$  und  $0,8730$ ). Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied gibt es bei der Verschreibung von Tramadol. Dieser Wirkstoff wurde häufig verabreicht (in 48,39% (V) versus 48,05% (K) der Fälle;  $p = 0,9686$ ).

Bei der Gabe von noch potenteren Opioiden, die der Stufe 3 entsprechen, handelt es sich um drei Fälle, die alle zur Versuchsgruppe gehören. Piritramid wurde jeweils am Tag 0 bei zwei Probandinnen eingesetzt, wobei eine 15mg und eine weitere 7,5mg des Opioids erhielt. Eine weitere Patientin erhielt insgesamt 20/10 mg Oxycodon/Naloxon. In der Analyse durch den Exakten Test nach Fisher ist der Gruppenvergleich nicht signifikant verschieden (Piritramid: 3,23 versus 0%;  $p = 0,1972$  und Oxycodon/Naloxon: 1,61 versus 0%;  $p = 0,4460$ ).

Zuletzt wurde die Anzahl der unterschiedlichen eingenommen Schmerzmittel mit dem Cochran-Armitage Trendtest verglichen:

Anzahl eingenommener Schmerzmittel	Versuchsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	p
0	1 (1.61)	2 (2.60)	0.6045
1	20 (32.26)	19 (24.68)	
2	24 (38.71)	42 (54.55)	
3	12 (29.97)	12 (15.58)	
4	4 (6.45)	2 (2.60)	

**Tab. 19: Anzahl unterschiedlicher eingenommener Schmerzmittel bei der Versuchsgruppe (n = 62) und der Kontrollgruppe (n = 77).**

In beiden Gruppen gab es eine kleine Anzahl an Patientinnen (eine (V) versus zwei (K)), die komplett auf die Einnahme von Analgetika verzichteten. Eine ebenfalls kleine Gruppe (vier (V) versus zwei (K) Patientinnen) nahm im Studienverlauf vier unterschiedliche Analgetika ein. Der Rest der Probandinnen nahm ein, zwei oder drei verschiedene Schmerzmittel ein. Die Verteilungen sind ohne signifikanten Unterschied

( $p = 0,6045$ ). In der Versuchsgruppe wurden 32,26% mit einem, 38,71% mit zwei und 29,97% mit drei Analgetika behandelt. In der Kontrollgruppe verhielt es sich 24,68% (ein Analgetikum) zu 54,55% (zwei) und 15,58% (drei). Im Mittel wurden in der Versuchsgruppe 1,98 (Median = 2) und in der Kontrollgruppe 1,91 (Median = 2) verschiedene Schmerzmittel genommen.

### 5.3 Analyse der Verträglichkeit der Schmerztherapie mit EMLA® Creme

Weder in der Versuchs-, noch in der Kontrollgruppe traten schwere intra- oder postoperative Komplikationen auf.

Die Verträglichkeit bezieht sich auf das Vorkommen von möglichen Nebenwirkungen der Präparate und auf die Beurteilung der Wundheilung im Bereich der Hautnaht durch den behandelnden Arzt bei der Visite. Die Wundheilung wurde auf das Vorkommen von Hämatomen, Schwellung, Nachblutung und Rötung untersucht. Eine unauffällige Wundnaht mit guter Heilungstendenz wurde mit dem Terminus „reizlos“ beschrieben. In der Mehrzahl der Fälle wurde die Wundheilung sowohl als reizlos, als auch in Kombination mit einem der anderen Aspekte von ärztlicher Seite dokumentiert. Ein kleines Hämatom schließt beispielsweise eine reizlose Naht nicht aus. Aus diesem Grund wurde in der Tabelle eine „problemlose“ Wundheilung als reizlose Naht ohne weiteres Vorkommen von Hämatomen, Schwellung et cetera zusammengefasst. Für die Analyse der Verträglichkeit der Therapie mit EMLA® Creme oder Bepanthen® Salbe wurden der Chi-Quadrat-Test und der Exakte Test nach Fisher angewendet.

	<b>Versuchsgruppe*</b> <b>n (%)</b>	<b>Kontrollgruppe*</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>
NW vorhanden	1 (1,61)	4 (5,91)	0,3807
Naht reizlos	56 (98,25)	69 (98,57)	1,0
Leichte Nachblutung	16 (28,07)	18 (25,71)	0,7655
Hämatom	5 (8,77)	7 (10)	0,8140
Leichte Schwellung	1 (1,75)	0 (0)	0,4488
Leichte Rötung	0 (0)	1 (1,43)	1,0

Problemlose Wundheilung	38 (66,67)	48 (68,57)	0,8194
<i>Tab. 20: Verträglichkeit der Therapie mit EMLA® Creme bzw. Bepanthen® Salbe im Gebiet der Wundnaht der Epidermis bei der Versuchsgruppe (n = 57*) und der Kontrollgruppe (n = 70*).</i>			
<i>* aufgrund fehlender Angaben; NW Nebenwirkungen</i>			

Nebenwirkungen wie ein brennendes Gefühl oder leichte Schwellung traten bei nur einer (V) beziehungsweise vier (K) Probandinnen ohne signifikanten Unterschied auf ( $p = 0,3807$ ). Ebenfalls ohne signifikanten Gruppenunterschied in allen Punkten fiel die Beurteilung der Wundnaht durch den behandelnden Arzt aus. Die Mehrzahl der Wundnähte wurden in beiden Gruppen als „reizlos“ eingestuft (98,25% (V) versus 98,57% (K);  $p = 1,0$ ). Die häufigste auftretende Abweichung war die leichte Nachblutung (28,07% (V) versus 25,71% (K);  $p = 0,7655$ ), gefolgt vom Auftreten von Hämatomen in Bereich der Naht (8,77% (V) versus 10% (K);  $p = 0,8140$ ). Die vollständig „problemlose Wundheilung“, das heißt eine reizlose Naht ohne Abweichungen wie Hämatome konnte in beiden Gruppen in etwa zwei Drittel der Fälle dokumentiert werden (66,67% (V) versus 68,57% (K);  $p = 0,8194$ ).

## 6 DISKUSSION

Welches schmerztherapeutische Regime bei einem operativen Eingriff am besten geeignet ist, wird fortlaufend in der wissenschaftlichen Forschung diskutiert. Zwar existiert für die Schmerztherapie der Sectio bisher kein Goldstandard (McDonnell et al., 2009; Mkontwana and Novikova, 2015), jedoch gibt es einige Studien, bei denen die klassische orale Analgesie mit anderen Techniken wie dem TAP-Block, Patientenkontrollierten Schmerzpumpen, Schmerzkathetern, kombinierter Spinal-Epidural-Anästhesie und infiltrativer oder topischer Lokalanästhesie kombiniert wurde. Ein multimodaler Ansatz in der Schmerztherapie, so wie er auch in unserer Studie als Kombination von klassischer oraler und intravenöser Analgesie nach dem WHO-Stufenschema sowie zusätzlich topischer Analgesie mittels Lokalanästhetika verfolgt wurde, scheint für viele Autoren entscheidend zu sein (Faboya and Uncles, 2007; McDonnell et al., 2009). Faboya und Uncles betonen bei einem multimodalen Ansatz die geringere Rate an Nebenwirkungen für Mutter und Neugeborenes und die hohe Patientinnenzufriedenheit (Faboya and Uncles, 2007).

Bezüglich der Effektivität von Lokalanästhetika zur Schmerzstillung bei der Kaiserschnittoperation gibt es einige aktuelle Studien:

In einer Metaanalyse von Bamigboye und Hofmeyr über zwanzig randomisierte kontrollierte Studien (1150 Patientinnen), bei denen nach bzw. bei einem Kaiserschnitt verschiedene regionale Analgesiemethoden mit Lokalanästhetika angewandt wurden, kommen die Autoren zu folgenden Ergebnissen: es zeigten sich unter anderem ein signifikant geringerer Morphinbedarf bei zusätzlicher Wundinfiltration sowie bei einer Kombination aus Wundinfiltration mit Peritonealem Spraying (Bamigboye and Hofmeyr, 2009).

So konnten beispielsweise Mansour et al. beobachten, dass Injektionen von 4mg/kg 2% Lidocain in verschiedene Schichten der Abdominalwand während der Sectio eine signifikante Schmerzreduktion in den ersten zwölf postoperativen Stunden bewirkten ( $p < 0,001$ ) (Mansour Ghenae et al., 2015).

In einer Metaanalyse über neun randomisierte kontrollierte Studien ( $n = 512$ ) zu Lidocaininfiltrationen oder Katheterinstillationen von Lidocain über oder unter die Faszia nach einem Kaiserschnitt kommen auch die Autoren Li et al. zu ähnlichen Er-

gebnissen. Der kumulative Morphinkonsum zeigte sich in der Versuchsgruppe zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten signifikant verringert (in den ersten 12 Stunden -0,736, 95% KI [-1,105; -0,368];  $p = 0,001$  ; 24 Stunden -0,378, 95% KI [-0,624; -0,132];  $p < 0,001$  ; 48 Stunden -0,913, 95% KI [-1,683; -0,143];  $p = 0,020$ ), ebenso wurde eine verringerte Rate an Übelkeit festgestellt (RR = 0.54, 95% KI [0.33; 0.89]). Insgesamt zeigten sich allerdings zwar nach 12 Stunden postoperativ signifikant verringerte Schmerzscores (VAS -0,647, 95% KI [-1,263; -0,031];  $p = 0,039$ ), jedoch zu keinem anderen Zeitpunkt (Li et al., 2015).

Der gleichen Thematik widmeten Adesope et al. eine Metaanalyse über 21 Studien ( $n = 1435$ ), davon 10 Studien mit Wundinfiltration und 11 mit Katheterinfusion. Auch hier zeigten sich sehr ähnliche Ergebnisse (-9,69mg Morphinäquivalente; 95% KI [-14,85; -4,52]; Test für Gesamteffekt:  $Z = 3,68$ ;  $p = 0,0002$ ). Des Weiteren konnten über Subgruppenanalysen keine Unterschiede in den Effekten der Techniken Wundinfiltration versus Katheterinfusion festgestellt werden. Die Autoren betonen, dass die postoperative Schmerzreduktion nur minimal ist (Adesope et al., 2016).

Nach Tharwat et al. scheint im Vergleich zu alleinig infiltriertem Lidocain eine Kombination von Lidocain mit Epinephrin zur Senkung der postoperativen Schmerzen noch wirksamer zu sein ( $p < 0,0001$  nach ein und zwei Stunden). Ebenso führte diese Anwendung zu einem signifikant geringeren Opioidkonsum ( $p < 0,0001$ ), früherer möglicher Mobilisation der Mutter und Stillen des Neugeborenen (jeweils  $p < 0,0001$ ) sowie zu einer früheren Entlassung aus dem Krankenhaus ( $p < 0,0001$ ; Studie mit  $n = 153$ ) (Tharwat et al., 2016).

Die Instillation von 20ml 2% Lidocain mit Epinephrin auf das Peritoneum während der Sectio scheint ebenfalls eine vielversprechende Methode zu sein: Patel et al. untersuchten diese Methode im Vergleich zu einem Placebo bei insgesamt 204 Probandinnen. Bei der Versuchsgruppe wurden zwei Stunden postoperativ signifikant niedrigere Schmerzscore bei Bewegung (-0,58; 95% KI [-0,90; -0,26];  $p = 0,001$ ) sowie in Ruhe (-1,00, 95% KI [-1,57; -0,43];  $p = 0,001$ ) gemessen. Der Effekt war 24 Stunden postoperativ nicht mehr nachweisbar. Durch Subgruppenanalyse schlussfolgerten die Autoren, dass insbesondere das Kollektiv an Patientinnen, die einen Verschluss des Peritoneums erhielten, von der Instillation profitieren. Des Weiteren war auch der Bedarf an Opioiden in der Versuchsgruppe signifikant niedriger (40 Pro-

bandinnen [40%] versus 61 [65%], RR 0,59; 95% KI [0,43; 0,81];  $p = 0,001$ ) (Patel et al., 2017).

Unsere Untersuchung ist an eine kontrollierte randomisierte Vorgängerstudie von Berlit et al. angelehnt (siehe Kapitel 2), bei der ebenfalls die Effektivität von EMLA® Creme evaluiert wurde. Das Versuchskollektiv waren Patientinnen, die eine gynäkologische laparoskopische Operation bekamen. Bei insgesamt 120 Patientinnen wurden die Präparate auf die abdominalen Trokarinzisionen aufgetragen. Das sonstige Studiendesign entspricht dem unserer Studie. Es konnte eine signifikante Verkürzung der Zeit bis zur postoperativen Mobilisierung in der Versuchsgruppe beobachtet werden ( $5,01 \pm 3,72$  versus  $5,78 \pm 3,04$  Stunden;  $p = 0,0423$ ), jedoch zeigten sich bei Betrachtung des postoperativen Schmerzes keine Unterschiede (McGill total nach 24 Stunden:  $31,77 \pm 27,95$  versus  $36,80 \pm 31,39$ ;  $p = 0,3535$ ; McGill total nach 48 Stunden:  $19,18 \pm 20,09$  versus  $26,61 \pm 27,70$ ;  $p = 0,0942$ ) (Berlit et al., 2015).

In einer ähnlichen Studie nach Kwon et al. führten nach laparoskopischen gynäkologischen Operationen reine Lidocainpflaster sechs und zwölf Stunden postoperativ zu signifikanten Verbesserungen des Wundschmerzes in der visuellen Analogskala ( $p = 0,005$  und  $p < 0,0005$ ) und in der verbalen Ratingskala mit 5 Punkten ( $p = 0,015$  und  $p = 0,035$ ) (Kwon et al., 2012).

Ein ähnliches Studiendesign verfolgten auch Alessandri et al.. 120 Patientinnen, die eine laparoskopische gynäkologische Operation erhielten, wurden randomisiert zusätzlich zu einer postoperativen Standardanalgesie mit Diclofenac-Pflastern an allen Inzisionsstellen behandelt. Nach 6 Stunden zeigten sich keine Unterschiede, während nach 12 und 24 Stunden in der Versuchsgruppe ein signifikant niedrigeres Schmerzniveau beobachtet wurde (VAS  $3,7 \pm 1,3$  versus  $5,7 \pm 1,9$ ;  $p = 0,002$  nach 12 Stunden und  $2,0 \pm 0,6$  versus  $4,6 \pm 0,5$ ;  $p < 0,001$  nach 24 Stunden). Auch der Schmerzmittelbedarf nach 36 Stunden (35% versus 71,7%;  $p < 0,001$ ) sowie die Zeit bis zur Entlassung ( $28 \pm 5$  versus  $39 \pm 3$  Stunden;  $p = 0,031$ ) zeigten sich in der Versuchsgruppe signifikant verringert (Alessandri et al., 2006).

Sugihara et al. konnten beobachten, dass bei laparoskopischer Hysterektomie mit und ohne Lymphonodektomie eine Wundinfiltration mit dem Lokalanästhetikum



Levobupivacain zu einer signifikanten Verringerung des Analgetikabedarfs innerhalb der ersten zwölf postoperativen Stunden führte ( $p = 0,003$ ) (Sugihara et al., 2018).

Für unsere Studie sind offenkundig insbesondere Studien von Bedeutung, die sich der Anwendung von Lokalanästhetika in Form von topischer Applikation widmen. Bei der Recherche fällt insgesamt auf, dass es überraschend wenig Studien zur Anwendung von EMLA® Creme gibt. Im Kontext der Sectio caesarea scheint unsere Studie die einzige Untersuchung dieser Art zu sein.

In einer randomisierten Studie von Abbas et. al. mit 144 Patientinnen, die nach vaginaler Entbindung an Geburtsverletzungen genäht wurden, wurde die Anwendung von lokal aufgetragener Lidocain- und Prilocainhaltiger Creme mit Lidocain Infiltration verglichen: die Schmerzen in der Gruppe der topischen Applikation waren signifikant geringer als in der Infiltrationsgruppe (VAS  $3,86 \pm 1,59$  versus  $5,99 \pm 1,47$ ;  $p = 0,001$ ), außerdem waren die Patientinnen signifikant zufriedener (76,4 versus 30,6%,  $p < 0,001$ ). An Nebenwirkungen und zusätzlichem Bedarf an Analgetika gab es keine Unterschiede ( $p = 0,171$  und  $p = 0,371$ ) (Abbas et al., 2019).

Ob topische Lokalanästhesie beim Einsetzen von Intrauterinpressaren einen Vorteil bringt, untersuchten Samy et al. in einer Metaanalyse von 38 randomisiert kontrollierten Studien ( $n = 6314$ ). Lidocain-Prilocain Creme wurde von den Autoren als die effektivste Medikation bewertet. Bei Anwendung auf der genitalen Schleimhaut zeigte diese sowohl bei Gebrauch des Tenaculums (VAS Mittelwertdifferenz  $-2,38$ ; 95% KI  $[-4,07; -0,68]$ ) als auch bei Einsetzen des Intrauterinpressars (VAS Mittelwertdifferenz  $-2,76$ ; 95% KI  $[-4,61; -0,91]$ ) eine signifikante Schmerzreduktion (Samy et al., 2019).

In einer randomisiert kontrollierten Studie ( $n = 214$ ) von Oz et al. wurde untersucht, inwieweit topisches 10% Lidocainspray bei kolposkopischen Zervixbiopsien mit und ohne endozervicaler Kürettage eine Schmerzverbesserung bringt. Es konnte kein Effekt festgestellt werden (Oz et al., 2015).

Auch in der Viszeralchirurgie gibt es zahlreiche Studien, die sich mit dem Einsatz von Lokalanästhetika beschäftigen. Custovic et al. verglichen in einer Studie zu laparoskopischer Appendektomie verschiedene Lokalanästhetika im Vergleich zu einem Placebo. Die verschiedenen Gruppen wurden mit Lidocain, Levobupivacain und Ropivacain in verschiedenen Dosierungen an den Inzisionsstellen der Trokare sowie um den Appendixstumpf herum infiltriert. Die Autoren konnten in den Interventions-

gruppen einen Rückgang von Übelkeit und Erbrechen beobachteten. Des Weiteren zeigten sich in der Levobupivacain- und der Ropivacain-Gruppe ein signifikant geringerer postoperativer Schmerz ( $p < 0,05$ ) (Custovic et al., 2019).

Die Anwendung von vernebeltem Ropivacain bei laparoskopischer Appendektomie bei sieben bis 17 Jahre alten Kindern konnte im Vergleich zum Placebo keine Verbesserung des postoperativen Bedarf an Morphin und keine Schmerzreduktion zeigen (Oda et al., 2019).

Es finden sich auch in anderen Fachdisziplin Studien mit gemischten Ergebnissen zum Gebrauch von EMLA® Creme in der Indikation zur Linderung von Wundschmerzen. Beispielsweise bei Fixation des Kopfes am Metallrahmen bei stereotaktischer Gamma Knife Radiochirurgie konnte ein eine signifikante Wundschmerzreduktion im Vergleich zu einem Placebo beobachtet werden (VAS 20 und 60 Minuten nach Rahmenentfernung;  $p = 0,001$  und  $p > 0,001$ ) (Liang et al., 2011). In einer neueren Studie von Duenas et al. in einem ähnlichen Setting zeigten sich im Gegensatz keine Unterschiede, sodass die Autoren sich gegen einen routinierten Einsatz von EMLA® Creme in dieser Indikation aussprechen (Duenas et al., 2016).

Auch in der Dermatologie gibt es Studien, die eine signifikante Verringerung des Schmerzes bei Anwendung von EMLA® Creme zeigen, so zum Beispiel bei der Lasertherapie des Naevus flammeus (VAS  $3,15 \pm 0,95$  versus  $8 \pm 0,57$ ;  $p < 0,001$ ) (Yu et al., 2018). Ebenso scheint EMLA® Creme wirksam bei der Lasereradikation von kapillären Malformationen zu sein. Im Vergleich zu reinen Lidocain-Pflastern zeigte sich EMLA® Creme effektiver in der Schmerzstillung (Horikiri et al., 2018).

In einer Studie von Ata et al. wurde der Einsatz von EMLA® Creme mit Lidocaininfiltration bei PatientInnen, die eine Verkleinerung der unteren Nasenmuschel durch Radiofrequenztherapie bekamen, verglichen. Für den postoperativen Schmerz wurden keine signifikant verschiedenen Werte in der visuellen Analogskala beobachtet (Ata et al., 2017).

Die Ergebnisse unserer Studie stehen nicht im Einklang mit den oben genannten positiven Resultaten. Der Gebrauch von EMLA® Creme nach primärem Kaiserschnitt führte weder zu einer signifikanten Reduktion des postoperativen Schmerzes in den ersten 24 beziehungsweise 48 Stunden, noch zu einer signifikanten Verringerung

des postoperativen Bedarfs an Opioiden. Auch in Bezug auf die Zeit bis zur postoperativen Mobilisierung und bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus wurden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Die Anwendung von EMLA® Creme in der Indikationsstellung zur Analgesie nach primärem Kaiserschnitt sollte demzufolge kritisch gesehen werden.

Ferner zeigt unsere Studie, dass ein Großteil der Patientinnen nach einem primären Kaiserschnitt in den ersten vierundzwanzig postoperativen Stunden trotz erprobtem schmerztherapeutischem Ansatz mit Basis- und Bedarfsanalgesie in Form von unter anderem NSAR und Opioiden sowie Co-Medikation (beispielsweise Laxantien und Spasmolytika) ein hohes Schmerzniveau aufweist. In der Studie benötigten postoperativ fast die Hälfte aller Patientinnen Opiate wie Tramadol als Eskalation des WHO-Stufenschemas (Versuchsgruppe: 48,39% und Kontrollgruppe: 48,05%,  $p = 0,9686$ ). Des Weiteren war in mehr als der Hälfte der Fälle in beiden Gruppen die Schmerzstärke nach dem WHO-Stufenschema als Stufe zwei von drei einzuordnen (Versuchsgruppe: 58,18% und Kontrollgruppe: 60%,  $p = 0,3483$ ). Auch die aktuelle Schmerzintensität (McGill 2), die anhand einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 angegeben wurde, verhielt sich ähnlich. Mit im Mittel 30 (Range 0 – 80) versus 38 (0 – 83) nach 24 Stunden ( $p = 0,0808$ ) zeigte sich zwar kein signifikanter Gruppenunterschied, jedoch weisen die Zahlen auf das hohe Schmerzniveau der Patientinnen hin. Hier zeigt sich noch einmal die Wichtigkeit, dass bei der ärztlichen Aufklärung über die Operation auf die starken postoperativen Schmerzen hingewiesen wird.

An dieser Stelle soll auch darauf hingewiesen werden, dass der Gebrauch von EMLA® Creme selbstverständlich einigen Limitationen unterliegt. Es handelt sich um ein Medikament mit mehreren möglichen Nebenwirkungen (siehe Kapitel 3.3.6). Außerdem ist bei dem Gebrauch von lokal applizierten Lokalanästhetika ein gewisser Aufwand für das klinische Personal nicht zu leugnen: die Verbände müssen bei relativ geringer Wirkdauer häufig gewechselt und das Präparat mehrfach aufgetragen werden, um eine Schmerzstillung über den ganzen Tag zu ermöglichen: die anästhesierende Wirkung lässt bei einer Einwirkzeit von mehr als fünf Stunden nach und hält noch etwa eine Stunde an (AstraZeneca GmbH, 2013a). EMLA® Creme ist auch durch ihre maximale Eindringtiefe von 0,5 cm in ihrer Anwendung limitiert (Larsen, 2013b).

Einige der oben aufgeführten Studien belegen eine signifikante Schmerzreduktion durch EMLA® Creme in der Anwendung zur Linderung von Wundschmerzen (u.a. Abbas et al., 2019; Duenas et al., 2016; Liang et al., 2011; Samy et al., 2019; Yu et al., 2018). Spekulativ könnte die ausbleibende statistisch relevante Wirkung von EMLA® Creme bei der Kaiserschnittoperation damit zusammenhängen, dass es sich hierbei um ein deutlich größeres Wundgebiet handelt als bei den Beispielen in den genannten Studien.

Weitere oben beschriebene Studien legen nahe, dass bei der Sectio caesarea die Nutzung von Lokalanästhetika als infiltrative Regionalanästhesie (u.a. Adesope et al., 2016; Bamigboye and Hofmeyr, 2009; Mansour Ghenae et al., 2015) oder mittels peritonealem Spraying (Bamigboye and Hofmeyr, 2009; Patel et al., 2017) deutlich effektiver zu sein scheint. Hier konnten signifikante Verbesserungen der postoperativen Schmerzen und Senkungen des Bedarfes an Opioiden festgestellt werden. Folgestudien, die an diesen Ergebnissen ansetzen, sollten durchgeführt werden.

Weiterhin sollte auch die wissenschaftliche Evaluierung von neuen Techniken des postoperativen Schmerzmanagements zukünftig in der Geburtshilfe und in den anderen medizinischen Disziplinen im Rahmen von klinischen Studien stattfinden.

## 7 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurde eine Lidocain/Prilocain-haltige Creme (EMLA® Creme) in Anwendung zur postoperativen lokalen Analgesie bei Kaiserschnittpatientinnen getestet. Die Studie beschäftigt sich mit den Forschungsfragen, ob die zusätzliche Therapie mit EMLA® Creme postoperativ den Schmerzverlauf verbessern, die Dauer bis zur Mobilisation und bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus verkürzen sowie die zusätzlich eingenommene Menge an Analgetika, insbesondere Opiaten, vermindern kann.

Die Untersuchung wurde mittels prospektivem, zweiarmigem und randomisiertem Studiendesign getestet und unter Verblindung der Probandinnen und dem pflegerischen sowie ärztlichen Personal durchgeführt. Von insgesamt 189 rekrutierten Patientinnen konnten 139 vollständige Datensätze genutzt werden. Bei allen Probandinnen wurde in der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim eine elektive primäre Sectio caesarea durchgeführt. Die untersuchten Kollektive unterschieden sich nicht im Hinblick auf demographische oder chirurgisch-operative Parameter. Die Versuchsgruppe („V“, n = 62) erhielt das Präparat EMLA® Creme und die Kontrollgruppe („K“, n = 77) Bepanthen® Salbe. Je ein Gramm der Präparate wurden unmittelbar nach dem primären Kaiserschnitt sowie 24 Stunden später auf die Hautnaht des Kaiserschnittes aufgetragen. Beide Gruppen erhielten eine postoperative Standardanalgesie sowie Bedarfsanalgesie. Der postoperative Schmerz wurde durch den short-form McGill pain questionnaire (MPQ-SF) nach 24 und 48 Stunden erfasst.

Der primäre Endpunkt McGill total betrug nach 24 Stunden im Median 38,5 (Range 0 – 102) (V) versus 50 (0 – 120) (K) Punkte, was mit einem p-Wert von 0,0889 keinen signifikanten Unterschied bot. Nach 48 Stunden betrugen die Werte 24 (0 – 19,5) (V) versus 30,5 (0 – 92) (K) Punkte, was ebenfalls nicht signifikant verschieden war (p = 0,1455). Des Weiteren gab es bezüglich des normativ geschätzten Schmerzindex (McGill 1), der aktuellen Schmerzintensität (McGill 2) und der Beurteilung der Intensität der gesamten Schmerzerfahrung (McGill 3) nach 24 und 48 Stunden keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Bei Einteilung der Probandinnen in die Stufen 1-3 nach dem WHO-Stufenschema (moderater, starker und sehr starker Schmerz) anhand der konsumierten Menge an

Analgetika zeigte sich kein Gruppenunterschied (Stufe 1: 36,36% (V) versus 40% (K), Stufe 2: 58,18% (V) versus 60% (K), Stufe 3: 5,45% versus 0% (K);  $p = 0,3483$ ). Im Vergleich der kumulativen Dosis der einzelnen Analgetika zeigten sich ebenfalls jeweils keine Unterschiede.

Auch im Hinblick auf die Zeit bis zur Mobilisation sowie die Zeit bis zur stationären Entlassung zeigten sich vergleichbare Zeitintervalle ohne signifikante Unterschiede. Nebenwirkungen der Präparate traten bei nur einer (V) beziehungsweise vier (K) Probandinnen ohne signifikanten Unterschied auf ( $p = 0,3807$ ). Ebenfalls ohne signifikanten Gruppenunterschied in allen Punkten fiel die Beurteilung der Wundnaht durch den behandelnden Arzt aus.

Die postoperative topische Anwendung von EMLA®-Creme bei Zustand nach Kaiserschnitt zeigte zusammenfassend keinen positiven Effekt auf den postoperativen Schmerz, den postoperativen Konsum von Analgetika und insbesondere Opioiden, die Zeit bis zur erfolgten Mobilisation sowie die Zeit bis zur Entlassung in die Häuslichkeit. Folglich ist die Anwendung von EMLA®-Creme im klinischen Alltag in dieser Indikationsstellung kritisch zu sehen.

## 8 ANHANG

### 8.1 Patienteninformation zur Studie



Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg

Universitätsklinikum Mannheim



#### **Patienteninformation zur Studie:**

#### **Effektivität und Verträglichkeit einer postoperativen, topischen Schmerztherapie der Kaiserschnittnaht durch EMLA-Creme**

Sehr geehrte Patientin,  
wir möchten Sie um Ihr Einverständnis zur Teilnahme an einer klinischen Studie bitten. Die folgenden Seiten sollen Sie eingehend über die geplante Studie informieren und Ihnen helfen, die Entscheidung über Ihre Teilnahme zu treffen.

#### **Hintergrund und Ziel der Studie:**

Die menschliche Haut enthält Nervenfasern, die der Schmerzwahrnehmung dienen. Durch die Verletzung der Haut im Rahmen von Operationen entsteht über diese Nervenfasern Wundschmerz. Ziel der Studie ist es den Wundschmerz zu reduzieren, indem eine Creme (EMLA-Creme) verwendet wird, die schmerzlindernden Substanzen enthält, so dass diese Nervenfasern betäubt werden. **EMLA-Creme enthält ein Anästhetikagemisch bestehend aus Lidocain und Prilocain (1 g Creme enthält 25 mg Lidocain und 25 mg Prilocain).**

Es soll überprüft werden, inwieweit der Wundschmerz auf diese Weise verringert werden kann, und ob eine schnellere Genesung nach der Operation erreicht wird.

## **Studienablauf**

Im Rahmen der Studie wird untersucht inwieweit Wundschmerz durch das Auftragen der schmerzlindernden Creme (EMLA-Creme) reduziert werden kann. Wie bei einem Kaiserschnitt üblich, werden Pflaster nach der Operation auf die Naht aufgebracht und 24 Stunden später wieder entfernt. Bei den an der Studie teilnehmenden Patientinnen wird nach dem Zufallsprinzip entweder EMLA-Creme oder eine wirkstofffreie Creme auf die Kaiserschnittnaht aufgebracht, und diese dann mit Pflastern versorgt. Welche Creme verwendet wird entscheidet das Los. Weder Sie als Patientin noch die behandelnden Ärzte werden wissen, welche Creme verwendet wurde (doppelblinder Ansatz). Zur Beurteilung des Schmerzempfindens werden Sie am Morgen nach der Operation und 24 Stunden danach anhand eines Fragebogens nach Ihrer Schmerzwahrnehmung (McGill short form Schmerzfragebogen) und nach Nebenwirkungen gefragt.

## **Nebenwirkungen**

Mögliche, aber seltene Nebenwirkungen der EMLA-Creme sind vorübergehende örtlich begrenzte Hautreaktionen wie z. B. Blässe, Rötung, Schwellung, Brennen und Juckreiz.

## **Freiwilligkeit der Studienteilnahme - Widerruf der Studienteilnahme**

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Wenn Sie sich entscheiden, an dieser Studie teilzunehmen, können Sie trotzdem jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre weitere medizinische Behandlung die Teilnahme an der Studie beenden.

Falls Ihnen durch diese Aufklärung, die Ihnen zum Verbleib ausgehändigt wird, nicht alle Fragen beantwortet wurden, zögern Sie bitte nicht, uns im Gespräch diese zu stellen.



## **Datenverarbeitung und Datenschutz**

**Ich bin über die Behandlung der erhobenen Daten und über die Möglichkeit, dass autorisierte Personen von Seiten der zuständigen in- und ausländischen Behörden und der zuständigen Ethik-Kommission unter Wahrung der Vertraulichkeit in Originalbefunde Einsicht nehmen, informiert worden und erkläre mich damit einverstanden. Entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen kann eine Weitergabe der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten zur Überprüfung an die zuständigen Behörden erfolgen. Ich bin damit einverstanden, dass der Prüfarzt meinen Hausarzt über meine Studienteilnahme sowie über das allgemeine Studienkonzept informieren darf. Desweiteren bin ich damit einverstanden, dass meine Daten anhand eines Schlüssels (Code) pseudonymisiert ausgewertet werden.**

### ***Ansprechpartner, Kontaktadresse***

Während der Laufzeit der Studie können Sie bei Fragen Ihrerseits jederzeit den verantwortlichen Arzt kontaktieren:

PD Dr. med. Sebastian Berlit

Oberarzt Universitätsfrauenklinik

Telefon: 0621-383 2286

Email: [sebastian.berlit@umm.de](mailto:sebastian.berlit@umm.de)

## 8.2 Einverständniserklärung



Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg

Universitätsklinikum Mannheim



Frauenklinik  
Direktor: Prof. Dr. med. Marc Sütterlin  
Studienleiter: PD Dr. Med. Sebastian Berlit  
Telefon: +49 621 383-2286 Sekretariat  
sebastian.berlit@umm.de

### Einverständniserklärung

#### Effektivität und Verträglichkeit einer postoperativen, topischen Schmerztherapie der Kaiserschnittnaht durch EMLA-Creme

#### Schmerztherapie der Kaiserschnittnaht durch EMLA-Creme

Name der Patientin:

Prüfarzt:

hat mit mir heute ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Art, Umfang und Bedeutung dieser klinischen Studie geführt. Dabei wurden u. a. Studienziel und Studienlänge, studienbedingte Erfordernisse und mögliche Nebenwirkungen der Studienbehandlung besprochen. Die Patienteninformation sowie ein Exemplar der Einverständniserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden. In diesem Zusammenhang bestehende Fragen wurden besprochen und beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden. Eine spezielle Patientenversicherung im Rahmen der Studie existiert nicht.

**Ich bin einverstanden, als Patientin an dieser klinischen Studie teilzunehmen.**

Mir ist bekannt, dass diese Studie der medizinischen Wissenserweiterung dient und gegebenenfalls auch keinen persönlichen Vorteil für mich bringen kann.

Ich bin darüber unterrichtet worden, dass meine Teilnahme vollkommen freiwillig erfolgen muss, und ich meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönlichen Nachteil widerrufen kann. Auch der Arzt kann aufgrund seiner ärztlichen Erfahrung die Prüfung jederzeit beenden.

**Ich bin über die Behandlung der erhobenen Daten und über die Möglichkeit, autorisierter Personen in- und ausländischer Behörden und der zuständigen Ethik-Kommission unter Wahrung der Vertraulichkeit in Originalbefunde Einsicht zu nehmen, informiert worden und erkläre mich damit einverstanden. Entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen kann eine Weitergabe der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten zur Überprüfung an die zuständigen Behörden erfolgen.**

Mannheim, den .....

Name der Patientin

Ort Datum    Unterschrift der Patientin

Mannheim, den .....

Ort, Datum Unterschrift Ärztin/Arzt

**Die Patientin hat eine Kopie der Patienteninformation und Einverständniserklärung erhalten.**

## 8.3 Schmerzfragebogen

**Schmerzfragebogen EMLA-Studie (Short form Mc Gill pain questionnaire)**

Patientin: Name....., Vorname .....

Geburtsdatum ..... Ausfülldatum:.....

1. Normativ geschätzter Schmerzindex: Die untenstehenden Worte beschreiben den durchschnittlichen Schmerztyp. Bitte setzen Sie **ein Kreuz (X)** für alle nachstehenden Schmerztypen in diejenige Spalte, die Ihrer gefühlten Schmerzstärke/ Intensität entspricht.

1a	Keine	Leicht	Mäßig	Stark
<b>Klopfend</b>	0	1	2	3
<b>Einschießend</b>	0	1	2	3
<b>Stechend</b>	0	1	2	3
<b>Scharf</b>	0	1	2	3
<b>Klemmend</b>	0	1	2	3
<b>Nagend</b>	0	1	2	3
<b>Heiß/ brennend</b>	0	1	2	3
<b>Schmerzend</b>	0	1	2	3
<b>Schwer</b>	0	1	2	3
<b>Empfindlich</b>	0	1	2	3
<b>Durchtrennend</b>	0	1	2	3

1b	Keine	Leicht	Mäßig	Stark
<b>Ermüdend/ erschöpfend</b>	0	1	2	3
<b>Übelkeit erregend</b>	0	1	2	3
<b>Beängstigend</b>	0	1	2	3
<b>Bestrafend</b>	0	1	2	3

2. Momentane Schmerzintensität – Visuelle Analogskala

Markieren Sie bitte auf der unten abgebildeten Linie (Skala) mit einem Kreuz (X) Ihre Schmerzintensität

(0 = kein Schmerz, 100 = denkbar schlimmster Schmerz).

0	100
Schmerzfrei	denkbar schlimmster Schmerz

3. Beurteilung der Intensität der gesamten Schmerzerfahrung

Setzen Sie ein Kreuz (X) in die passende Zeile

0	Schmerzfrei	3	Belastend
1	Gering/ leicht	4	Fürchterlich
2	Unangenehm	5	Qualvoll

## 9 LEBENS LAUF

### Personalien

---

Vorname und Name: Malin Krämer  
Geburtsdatum: 06.12.1992  
Geburtsort: Bonn

### Berufliche Erfahrung

---

Seit 10/2019 Assistenzärztin im Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Zentrum für Muskuloskeletttale Medizin: Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie, Handchirurgie und Wiederherstellungschirurgie. Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. Fuchs

### Studium und Ausbildung

---

09/2012-06/2019 Medizinische Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg: Studiengang Humanmedizin  
„Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung“ 09/14  
(Note „gut“)  
„Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung“ 04/18  
(Note „gut“)  
„Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung“ 06/19  
(Note „gut“)

02/2017-07/2017 Auslandssemester an der Medizinischen Universität Wien (Erasmus)

10/2018-03/2019 Zweithörerschaft an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

05/2018-05/2019 Praktisches Jahr in Quartalen:  
- Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum des Universitätsklinikum Mannheim

- 2. Medizinische Abteilung des Donauspital (Sozialmedizinisches Zentrum Ost) Wien
  - Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde des Universitätsklinikum Bonn
  - Orthopädische und Unfallchirurgische Klinik des St. Marienkrankenhaus Ludwigshafen
- Bis 06/2012 Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium Bonn  
Abitur 06/12 (Abiturgesamtnote 1,0)

### **Wissenschaftliche Arbeit**

---

- 2015-2019 Doktorandin der medizinischen Doktorarbeit „Effektivität und Verträglichkeit einer postoperativen, topischen Schmerztherapie der Kaiserschnittnaht durch EMLA® Creme“ (Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim; Leitung: PD Dr. med. Sebastian Berlit; Betreuung: Dr. med. Thomas Grosse-Steffen)
- 2017 Ko-Erstautorenschaft des medizinischen Papers “Topic anaesthesia with an eutectic mixture of lidocaine/prilocaine cream after elective caesarean section: a randomized, placebo-controlled trial” (T. Grosse-Steffen, M. Krämer, B. Tuschy, C. Weiss, M. Sütterlin, S. Berlit; Arch Gynecol Obstet; DOI 10.1007/s00404-017-4486-6; © Springer-Verlag GmbH Germany 2017; eingereicht: 18 Mai 2017 / akzeptiert: 3 August 2017)
- 2017 Posterpräsentation: „Analgesie mit einer Lidocain-/Prilocainhaltigen Creme nach einem elektiven Kaiserschnitt: Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie“ (28. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin, Berlin)

## 10 DANKSAGUNG

Zum Abschluss meiner Doktorarbeit gibt es einige Personen, ohne die dieses Forschungsprojekt nicht möglich gewesen wäre und denen ich meinen herzlichen Dank aussprechen möchte.

Ganz besonders danken möchte ich meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Sebastian Berlit für die Überlassung dieses Projektes für meine Dissertation. Lieber Sebastian, es hat mir sehr viel Freude bereitet, mit Dir zu arbeiten. Ich danke Dir für Deine Geduld und Dein immer offenes Ohr, wenn es mal Probleme oder Fragen gab. Mit Dir sind gute Laune und Spaß nie zu kurz gekommen.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank meinem Betreuer Dr. med. Thomas Grosse-Steffen. Lieber Thomas, es war mir ein großes Vergnügen, mit Dir zu arbeiten. Vielen Dank für Deine Unterstützung, die vielen Gespräche bei einer Tasse Kaffee (auch über Kunst und die Welt), Deine Motivation und nicht zuletzt das gemeinsame Schreiben unseres Papers.

Auch danke ich herzlich Prof. Dr. med. Marc Sütterlin für die (auch finanzielle) Ermöglichung des Projektes. Die Arbeit in der Frauenklinik hat mich fachlich und persönlich sehr weitergebracht.

Ohne die Hilfe von vielen MitarbeiterInnen des Universitätsklinikum Mannheim wäre die Arbeit ebenfalls nicht möglich gewesen. Ich möchte mich herzlich beim gesamten ÄrztInnenteam der Frauenklinik, den PflegerInnen und GeburtshelferInnen von Station 1.61, 1.63 sowie aus dem Kreißsaal bedanken.

Auch möchte ich Frau Prof. Dr. sc. hum. habil. Christel Weiß herzlich für die Zusammenarbeit und die statistische Auswertung des Projektes danken.

Zu guter Letzt möchte ich mich in Liebe bei meinen Freunden, meiner Familie, meinen Eltern Ulrike und Dirk Krämer und meinem Lebenspartner Dario Zocholl bedanken. Ihr seid mit mir durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit gegangen. Danke für das Korrekturlesen, viele fachliche Diskussionen und Euer Interesse. Ihr habt immer ein offenes Ohr gehabt und mich unterstützt. Wenn meine Motivation am Ende war, habt Ihr mir neue gegeben.

Ohne Euch geht es nicht! Tausend Dank!

## 11 QUELLENVERZEICHNIS

Abbas, A.M., Abdel Hafiz, H.A., Abdelhafez, A.M., Michael, A., and Ismail, A.M. (2019). Topical lidocaine-prilocaine cream versus lidocaine infiltration for pain relief during repair of perineal tears after vaginal delivery: randomized clinical trial. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 32, 2182-2187.

Adesope, O., Ituk, U., and Habib, A.S. (2016). Local anaesthetic wound infiltration for postcaesarean section analgesia: A systematic review and meta-analysis. *European journal of anaesthesiology* 33, 731-742.

Albrecht, H. (1986). Der Kaiserschnitt im Wandel der Geburtshilfe von 1885-1985. In: L. Beck, eds., *Zur Geschichte der Gynäkologie und Geburtshilfe*, Vol 1, pp. 103-104 (Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg).

Alessandri, F., Lijoi, D., Mistrangelo, E., Nicoletti, A., Crosa, M., and Ragni, N. (2006). Topical diclofenac patch for postoperative wound pain in laparoscopic gynecologic surgery: a randomized study. *Journal of minimally invasive gynecology* 13, 195-200.

Apfelbaum, J.L., Chen, C., Mehta, S.S., and Gan, T.J. (2003). Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia and analgesia* 97, 534-540, table of contents.

Apgar, V. (1953). A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. *Anesthesia and analgesia* 32, 260-267.

AstraZeneca GmbH (2013a). Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC). EMLA® Creme. AstraZeneca GmbH, Wedel.

AstraZeneca GmbH (2013b). Gebrauchsinformation: Information für den Anwender. EMLA® Creme. AstraZeneca GmbH, Wedel.

Ata, N., Bulbul, T., and Demirkan, A. (2017). Comparison of Emla cream and lidocaine injection for local anaesthetic before radiofrequency reduction of the inferior turbinates. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 55, 917-920.

Bamigboye, A.A., and Hofmeyr, G.J. (2009). Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *The Cochrane database of systematic reviews*, Cd006954.

Beake, S., Bick, D., Narracott, C., and Chang, Y.S. (2017). Interventions for women who have a caesarean birth to increase uptake and duration of breastfeeding: A systematic review. *Maternal & child nutrition* 13.



Beinder, E. (2007). Gynäkologie und Geburtshilfe, M. Kiechle, eds., Vol 2, p 362, (Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag München).

Berlit, S., Tuschy, B., Brade, J., Huttner, F., Hornemann, A., and Sutterlin, M. (2015). Topical anaesthetic patches for postoperative wound pain in laparoscopic gynaecological surgery: a prospective, blinded and randomised trial. Archives of gynecology and obstetrics 291, 585-590.

Bhatia, P., and Chhabra, S. (2018). Physiological and anatomical changes of pregnancy: Implications for anaesthesia. Indian journal of anaesthesia 62, 651-657.

Boley, J.P. (1991). The history of Caesarean section. CMAJ : Canadian Medical Association journal Vol. 145 (4), pp. 319-322.

Brown, R.D. (1981). The failure of local anaesthesia in acute inflammation. Some recent concepts. British dental journal 151, 47-51.

Carvalho, B., Cohen, S.E., Lipman, S.S., Fuller, A., Mathusamy, A.D., and Macario, A. (2005). Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. Anesthesia and analgesia 101, 1182-1187, table of contents.

Cervero, F., and Laird, J.M. (1999). Visceral pain. Lancet (London, England) 353, 2145-2148.

Cross, M., and Plunkett, E. (2014). Physics, Pharmacology and Physiology for Anaesthetists. Key Concepts for the FRCA, Vol 2, pp. 331-336 (Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom).

Custovic, S., Pandza, H., and Delibegovic, S. (2019). Effect of Local Anesthesia on the Postoperative Pain After Laparoscopic Appendectomy. Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A 29, 65-71.

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (2015). Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015), AWMF-Registriernummer: 001/012 (S3). Online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html>, Stand 29.10.2018.

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Berufsverband Deutscher Anästhesisten, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2009). BDAktuell / DGAInfo: Durchführung von Analgesie- und Anästhesieverfahren in der Geburtshilfe, 2. überarbeitete Empfehlungen , Vol 50, pp. 490-495 (Aktiv Druck & Verlag GmbH)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2010a). Absolute und relative Indikationen zur Sectio caesarea, in: DGGG-Leitlinienprogramm, AWMF-Registriernummer: 015/054 (S1). Online: <https://www.dggg.de/leitlinien-stellung>

nahmen/leitlinien/leitlinie/absolute-und-relative-indikationen-zur-sectio-caesarea-287/, Stand: 28.04.2018.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2010b). Stellungnahme zur Frage der erlaubten Zeit zwischen Indikationsstellung und Sectio (E-E-Zeit) bei einer Notlage. Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen, online: <https://www.dggg.de/leitlinien-stellungnahmen/stellungnahmen/zu-frage-der-erlaubten-zeit-zwischen-indikationsstellung-und-sectio-e-e-zeit-432/>, Stand 28.04.2018.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2012): DGGG-Kongress 2012 - Kaiserschnitt oder natürliche Geburt – keine schwierige Entscheidung? Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Berlin 2012. Online: <https://www.dggg.de/presse-news/pressemitteilungen/mitteilung/dggg-kongress-2012-kaiserschnitt-oder-natuerliche-geburt-keine-schwierige-entscheidung-85/>, Stand 28.04.2018.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Board für Pränatal- und Geburtsmedizin, Arbeitsgemeinschaft Materno-fetale Medizin, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (2010). Schwangerenbetreuung und Geburtseinleitung bei Zustand nach Kaiserschnitt, in: DGGG-Leitlinienprogramm, AWMF-Registernummer: 015/021 (S1). Online: <https://www.dggg.de/leitlinien-stellungnahmen/leitlinien/leitlinie/schwangerenbetreuung-und-geburtsleitung-bei-zustand-nach-kaiserschnitt-335/>, Stand 28.04.2018.

Dillane, D., and Finucane, B.T. (2010). Local anesthetic systemic toxicity. Canadian journal of anaesthesia (Journal canadien d'anesthésie) 57, 368-380.

Dolin, S.J., Cashman, J.N., and Bland, J.M. (2002). Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. British journal of anaesthesia 89, 409-423.

Dudenhausen, J.W., and Pschyrembel, W. (2001). Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen, Vol 19, p 309 (Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 10785 Berlin).

Duenas, S.M., Pun, J., Radwan, H.A., Akerman, M., and Schulder, M. (2016). A Randomized Trial on the Efficacy of Topical Anesthesia for Pain Reduction during Frame Placement for Gamma Knife Radiosurgery. Stereotactic and functional neurosurgery 94, 259-264.

Eisenach, J.C., Pan, P.H., Smiley, R., Lavand'homme, P., Landau, R., and Houle, T.T. (2008). Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. Pain 140, 87-94.

Faboya, A., and Uncles, D. (2007). Post Caesarean delivery pain management: multimodal approach. International journal of obstetric anaesthesia 16, 185-186.

Feige, A. (2013). Kreißsaal-Kompendium. Das Praxisbuch für die Geburtshilfe, A. Feige, W. Rath, S. Schmidt, eds., Vol 2, pp. 169-170 (Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio).

Feige, A., Rempen, A., Würfel, W., Jawny, J., and Rohde, A. (2005). Frauenheilkunde: Fortpflanzungsmedizin Geburtsmedizin Onkologie Psychosomatik, Vol 3, p. 519 (Elsevier Urban und Fischer, 80335 München).

Fusco, P., Scimia, P., Paladini, G., Fiorenzi, M., Petrucci, E., Pozzone, T., Vacca, F., Behr, A., Micaglio, M., Danelli, G., et al. (2015). Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery. A systematic review. *Minerva anesthesiologica* 81, 195-204.

Grosse-Steffen, T., Kramer, M., Tuschy, B., Weiss, C., Sutterlin, M., and Berlit, S. (2017). Topic anaesthesia with a eutectic mixture of lidocaine/prilocaine cream after elective caesarean section: a randomised, placebo-controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics*.

Hawkins, J.L., Koonin, L.M., Palmer, S.K., and Gibbs, C.P. (1997). Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 86, 277-284.

Herbst, A., and Thorngren-Jerneck, K. (2001). Mode of delivery in breech presentation at term: increased neonatal morbidity with vaginal delivery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 80, 731-737.

Hofmeyr, J.G., Novikova, N., Mathai, M., and Shah, A. (2009). Techniques for cesarean section. *American journal of obstetrics and gynecology* 201, 431-444.

Holmgren, G., Sjöholm, L., and Stark, M. (1999). The Misgav Ladach method for cesarean section: method description. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 78, 615-621.

Horikiri, M., Ueda, K., and Sakaba, T. (2018). Comparison of Emla cream and topical lidocaine tape for pain relief of V-beam laser treatment. *Journal of plastic surgery and hand surgery* 52, 94-96.

Horta, B.L., Loret de Mola, C., and Victora, C.G. (2015). Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 104, 30-37.

Ismail, S., Shahzad, K., and Shafiq, F. (2012). Observational study to assess the effectiveness of postoperative pain management of patients undergoing elective cesarean section. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 28, 36-40.

Kainer, F., Steldinger, R., and Klosterhalfen, T. (2013). Gynäkologie und Geburtshilfe, T. Weyerstahl, and M. Stauber, eds., Vol 4, pp. 637-638 (Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio).

Kainu, J.P., Halmesmaki, E., Korttila, K.T., and Sarvela, P.J. (2016). Persistent Pain After Cesarean Delivery and Vaginal Delivery: A Prospective Cohort Study. *Anesthesia and analgesia* 123, 1535-1545.

Karlstrom, A., Engstrom-Olofsson, R., Norbergh, K.G., Sjoling, M., and Hildingsson, I. (2007). Postoperative pain after cesarean birth affects breastfeeding and infant care. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing* : JOGNN 36, 430-440.

Kaufner L, Weizsäcker K, Spies C, Feldheiser A, Heymann Cv. 2012. Notsectio und interdisziplinäre Notfallkonzepte im Kreißsaal - "Und wenn es schnell gehen soll?". *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 47 (1):14-21.

Kwon, Y.S., Kim, J.B., Jung, H.J., Koo, Y.J., Lee, I.H., Im, K.T., Woo, J.S., and Im, K.S. (2012). Treatment for postoperative wound pain in gynecologic laparoscopic surgery: topical lidocaine patches. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 22, 668-673.

Landau, R., Bollag, L., and Ortner, C. (2013). Chronic pain after childbirth. *International journal of obstetric anesthesia* 22, 133-145.

Larsen, R. (2013a). *Anästhesie*, Vol 10, pp 5+30-32, (Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag München).

Larsen, R. (2013b). *Anästhesie*, Vol 10, pp 152-174, (Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag München).

Larsen, R. (2013c). *Anästhesie*, Vol 10, pp 971-974, (Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag München).

Lehmann, V. (1986). Zur Geschichte der Uterusnaht beim Kaiserschnitt. In: Beck L. (eds) *Zur Geschichte der Gynäkologie und Geburtshilfe.* , Vol 1, pp. 95-101 (Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg).

Lehmann, V. (2006). *Der Kayserliche Schnitt. Die Geschichte einer Operation*, Vol 1, pp. 3-11 (Schattauer Verlag, 70174 Stuttgart).

Lirk, P., Picardi, S., and Hollmann, M.W. (2014). Local anaesthetics: 10 essentials. *European journal of anaesthesiology* 31, 575-585.

Li, X., Zhou, M., Shi, X., Yang, H., Li, Y., Li, J., Yang, M., and Yuan, H. (2015). Local anaesthetic wound infiltration used for caesarean section pain relief: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine* 8, 10213-10224.

- Liang, C.L., Lu, K., Liliang, P.C., Chung, M.C., Chi, S.C., and Chen, H.J. (2011). Topical anesthetic EMLA for postoperative wound pain in stereotactic gamma knife radiosurgery: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Minimally invasive neurosurgery* : MIN 54, 75-78.
- Lodge, C.J., Tan, D.J., Lau, M.X., Dai, X., Tham, R., Lowe, A.J., Bowatte, G., Allen, K.J., and Dharmage, S.C. (2015). Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) 104, 38-53.
- Loebstein, R., Lalkin, A., and Koren, G. (1997). Pharmacokinetic Changes During Pregnancy and Their Clinical Relevance. *Clin Pharmacokinet* 33:328. <https://doi.org/10.2165/00003088-199733050-00002>.
- Mansour Ghenaee, M., Rahmani, S., and Jafarabadi, M. (2015). Local lidocaine 2% in postoperative pain management in cesarean delivery. *Journal of family & reproductive health* 9, 19-21.
- McDonnell, N.J., Keating, M.L., Muchatuta, N.A., Pavy, T.J., and Paech, M.J. (2009). Analgesia after caesarean delivery. *Anaesthesia and intensive care* 37, 539-551.
- Melzack, R. (1987). The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 30, 191-197.
- Mkontwana, N., and Novikova, N. (2015). Oral analgesia for relieving post-caesarean pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, Cd010450.
- OECD (2015). Caesarean sections, in *Health at a Glance 2015: Vol. 1*, pp. 114-115, (OECD Indicators, OECD Publishing, 75775 Paris).
- Mogren, I.M. (2007). Does caesarean section negatively influence the post-partum prognosis of low back pain and pelvic pain during pregnancy? *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 16, 115-121.
- Mukkannavar, P., Desai, B.R., Mohanty, U., Parvatikar, V., Karwa, D., and Daiwajna, S. (2013). Pelvic girdle pain after childbirth: the impact of mode of delivery. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation* 26, 281-290.
- Nikolajsen, L., Sorensen, H.C., Jensen, T.S., and Kehlet, H. (2004). Chronic pain following Caesarean section. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 48, 111-116.
- Oda, T., Hazama, Y., Sano, R., Nakamura, T., Shiota, M., Shimoya, K., Baird, R., Ingelmo, P., Wei, A., Meghani, Y., et al. (2019). Nebulized analgesia during laparoscopic appendectomy (NALA): A randomized triple-blind placebo controlled trial. *Reproductive medicine and biology* 54, 33-38.

Oz, M., Korkmaz, E., Cetinkaya, N., Bas, S., Ozdal, B., Meydanl, M.M., and Gungor, T. (2015). Comparison of Topical Lidocaine Spray With Placebo for Pain Relief in Colposcopic Procedures: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Journal of lower genital tract disease* 19, 212-214.

Pan, P.H. (2006). Post cesarean delivery pain management: multimodal approach. *International journal of obstetric anesthesia* 15, 185-188.

Patel, R., Carvalho, J.C., Downey, K., Kanczuk, M., Bernstein, P., and Siddiqui, N. (2017). Intraperitoneal Instillation of Lidocaine Improves Postoperative Analgesia at Cesarean Delivery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Anesthesia and analgesia* 124, 554-559.

Powell, J.L. (2001). The Kerr Incision: John Martin Munro Kerr (1868–1960). *J Pelvic Med Surg* 7, 177-178.

Pschyrembel, W., and Dornblüth, O. (2017). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, Vol 267, p. 1619 (Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston).

Quecke, K. (1953). François Rousset und die erste Monographie über den Kaiserschnitt. *Centaurus* 2, 349–363.

Reuber, M. (2017). Lokalanästhetika. In: Heck, M., Fresenius, M., Busch, C. (eds) *Repetitorium Anästhesiologie*, Vol 8, pp. 283-295 (Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg).

Rosenberg, J., and Kehlet, H. (1999). Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity? *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes* 31, 133-137.

Samy, A., Abbas, A.M., Mahmoud, M., Taher, A., Awad, M.H., El Husseiny, T., Hussein, M., Ramadan, M., Shalaby, M.A., El Sharkawy, M., et al. (2019). Evaluating different pain lowering medications during intrauterine device insertion: a systematic review and network meta-analysis. *Fertility and sterility* 111, 553-561.e554.

Sewell, J.E. (2013). *Cesarean Section - A Brief History. A Brochure to Accompany an Exhibition on the History of Cesarean Section at the National Library of Medicine*, U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894, <https://www.nlm.nih.gov/exhibition/cesarean/> Stand 07.10.17.

Shang, A.B., and Gan, T.J. (2003). Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs* 63, 855-867.

Stamer, U.M., Wiese, R., Stuber, F., Wulf, H., and Meuser, T. (2005). Change in anaesthetic practice for Caesarean section in Germany. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 49, 170-176.

Stark, M., Chavkin, Y., Kupfersztain, C., Guedj, P., and Finkel, A.R. (1995). Evaluation of combinations of procedures in cesarean section. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 48, 273-276.

Stark, M., and Wacker, J. (2013). *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, J. Wacker, M. Sillem, G. Bastert, M. Beckmann, eds. , Vol 2, p. 163 (Springer-Verlag, Berlin Heidelberg).

Statistisches Bundesamt (2015a). Entbindungen im Krankenhaus, nach Krankenhaus-merkmalen und Region, in: *Krankenhausstatistik - Grunddaten der Krankenhäuser und Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen*, Online: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (Thematische Recherche: Kaiserschnitt → Dokumentart Tabellen), Stand: 30.11.2015.

Statistisches Bundesamt (2015b). Häufigste Operationen in Krankenhäusern, in: *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik), Diagnosen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern*, Online: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (Thematische Recherche: Kaiserschnitt → Dokumentart Tabellen), Stand: 30.11.2015.

Statistisches Bundesamt (2018). *Krankenhausentbindungen in Deutschland Jahre 1991 bis 2017*, online: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/KrankenhausentbindungenKaiserschnitt.html> Stand 18.11.2018

Statistisches Bundesamt (2019). Die 20 häufigsten Operationen bei Frauen (OPS-Schlüssel 5), online: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/DRGOperationenWeiblich.html>, Stand 12.01.2019.

Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018). Entbindungen in Krankenhäusern (Anzahl und in Prozent). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Art der Entbindung. In: *Krankenhausstatistik - Grunddaten der Krankenhäuser und Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen*, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn. Online: [www.gbe-bonn.de](http://www.gbe-bonn.de) (Thematische Recherche: Schwangerschaften, Geburten > Tabelle (gestaltbar): Entbindungen im Krankenhaus, u.a. nach Region), Stand 18.11.2018.

Sugihara, M., Miyake, T., and Miyagi, Y. (2018). Does local infiltration anesthesia on laparoscopic surgical wounds reduce postoperative pain? Randomized control study. *17*, 474-480.

Tharwat, A.A., Yehia, A.H., Wahba, K.A., and Ali, A.E. (2016). Efficacy and safety of post-cesarean section incisional infiltration with lidocaine and epinephrine versus lidocaine alone in reducing postoperative pain: A randomized controlled double-blinded clinical trial. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 17, 1-5.

Vollandt, R., and Horn, M. (1997). Evaluation of Noether's method of sample size determination for the Wilcoxon-Mann-Whitney test. *Biom J* 39(7), 823-829.

Wallin, G., and Fall, O. (1999). Modified Joel-Cohen technique for caesarean delivery. *British journal of obstetrics and gynaecology* 106, 221-226.

World Health Organization (2015). Dramatic increase in Caesarean sections. Online: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/sexual-and-reproductive-health/news/news/2015/06/dramatic-increase-in-caesarean-sections>, Stand: 28.04.2018.

World Health Organization (2018). WHO's cancer pain ladder for adults, Online: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>, Stand: 29.04.2018.

Wörz, R. (2001). Differenzierte medikamentöse Schmerztherapie, Vol 2, pp. 4-43 (Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, München, Jena).

Yu, W., Wang, T., Zhu, J., Qiu, Y., Chen, H., Jin, Y., Yang, X., Hu, X., Chang, L., Chen, Y., et al. (2018). EMLA cream does not influence efficacy and pain reduction during pulsed-dye laser treatment of port-wine stain: a prospective side-by-side comparison. *Lasers in medical science* 33, 573-579.

Zeng, A.M., Nami, N.F., Wu, C.L., and Murphy, J.D. (2016). The Analgesic Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents (NSAIDs) in Patients Undergoing Cesarean Deliveries: A Meta-Analysis. *Regional anesthesia and pain medicine* 41, 763-772.

Zimberg, S.E. (2003). Reducing pain and costs with innovative postoperative pain management. *Managed care quarterly* 11, 34-36.