

Diplomarbeit

Erste Erfahrungen mit Hydromorphon in der postoperativen patientenkontrollierten Analgesie an der Schmerzambulanz der Univ. - Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Graz

eingereicht von

Christian Wilhelm Haas

Geb.dat.: 11.02.1981

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. - Klinik für Anästhesiologie und Intesivmedizin Graz

unter der Anleitung von

Univ. - Prof. Dr.med.univ. Wolfgang Kröll

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

Danksagung

Ich möchte meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Wolfgang Kröll, meiner Zweitbetreuerin Frau Ass. Prof. Dr. med. univ. Gudrun Rumpold-Seitlinger und Frau Univ. Ass. Dr. med. univ. Sylvia Ingrid Farzi für ihre Unterstützung und Betreuung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit meinen herzlichen Dank dafür aussprechen, dass ich mich aufgrund ihrer Hilfe mit der Praxis des wissenschaftlichen Arbeitens vertraut machen konnte.

Besonderer Dank gilt meiner ganzen Familie für ihre Unterstützung und ihr Vertrauen in mich. Weiters meiner Verlobten Iris Irmelin Stockmair, welche mich oftmals aufmunterte, motivierte und mir bei der Datenerhebung hilfreich zur Seite stand.

Ich möchte auch meinen Studienkollegen Herrn Dr. Marco Spicker für seine Ratschläge würdigen und ihm für die gemeinsamen Gespräche danken. Frau Mag. Sonja Tilp und Herrn Mag. Raphael Walder danke ich für ihre Unterstützung im Studium.

Besonderer Dank gebührt meinem geschätzten Freund und Mentor Herrn Mag. Peter Lechner, da die vorliegende Arbeit ohne dessen Wirken wohl nicht in dieser Form zustande gekommen wäre.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die intravenöse patientenkontrollierte Analgesie (PCIA) stellt in der modernen postoperativen Schmerztherapie mittlerweile ein Standardverfahren dar. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden Protokollblätter der Schmerzambulanz der Univ.-Klinik Graz ausgewertet. Ziel war es, die Unterschiede zwischen Piritramid, Morphin und Hydromorphon, die im Rahmen der PCIA am Klinikum verwendet werden, aufzuzeigen und erste Erfahrungen mit Hydromorphon an der Univ.-Klinik zu evaluieren.

Methodik: Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie anhand von 507 PCIA-Protokollen durchgeführt. Die Studie schloss 290 Männer und 217 Frauen ein, das Probandenalter erstreckte sich von 16 – 83 Jahre, als Pumpen-Opioide wurden Piritramid (Dipidolor®), Morphin (Vendal®) und Hydromorphon (Hydal®) verwendet.

Resultate: Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern, dem Alter, den Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen, sowie dem Verbrauch oder der Liegedauer in Bezug auf die verwendeten Opioide gezeigt werden.

Unter den operativen Eingriffen zeigte sich jedoch bei Thorakotomien in der Varianzanalyse ein erhöhter Opioid-Verbrauch pro kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) bei Piritramid (p-Wert 0,03) und bei Morphin (p-Wert 0,02), während dies bei Hydromorphon in der Varianzanalyse nicht gezeigt werden konnte (p-Wert 0,18). Bei allen anderen Eingriffen wie Laparotomien, K-Tep, Unfällen, Herz-, Wirbelsäulen- und anderen, nicht näher bezeichneten Operationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Konklusion: Die Ergebnisse zeigen, dass zwischen den verwendeten Opioiden bei Thorakotomien ein Unterscheid im Opioidverbrauch besteht. Der Hydromorphonverbrauch ist niedriger als der von Piritramid und Morphin. Diese Ergebnisse relativieren sich allerdings aufgrund der geringen Fallzahl von Thorakotomien. Nichtsdestotrotz geben diese einen Anhaltspunkt für weitere prospektive Studien. Eine Anwendung von Hydromorphon, die teurer ist als jene von Piritramid und Morphin, kann mit einer günstigeren Pharmakokinetik sowie einem besseren Interaktionsprofil gerechtfertigt werden.

Keywords: PCIA, Hydromorphone, Morphine, Piritramide, Thorakotomie, PCA, i.v. PCA.

Abstract

Background: In modern post-operative pain management, patient controlled intravenous analgesia (PCIA) is an established standard procedure. This retrospective cohort study analysed and assesses protocol data obtained from the outpatients pain department of the University Hospital of Graz. The aim of the study was to demonstrate the differences between piritramide, morphine and hydromorphone which are currently used in PCIA at the clinic, and to assess the data from the first experiences with Hydromorphone.

Methodology: A retrospective cohort study was conducted on 507 PCIA protocols. The study included a population of 290 male and 217 female subjects between 16 – 83 years of age; opioids used in the analgesics pumps were piritramide (Dipidor®), morphine (Vendal®) and hydromorphone (Hydal®).

Findings: No significant difference between gender, age, the incidence of the adverse events nausea and vomiting as well as analgesics consumption or residence time of the device was found for the individual opioids used in the clinic.

However, variance analysis of the individual surgical interventions showed that thoracotomies presented a higher opioid-consumption per kg of body weight (normal weight or less) for piritramide (p-value = 0.03) and morphine (p-value = 0.02). Variance analysis could not demonstrate the same for hydromorphone (p-value = 0.18). For all other surgical interventions, which included laparatomies, total endoprosthetic replacement of the knee, accident surgery, interventions on heart and spine as well as unspecified surgery, no significant differences could be found between the opioids.

Conclusion: The findings demonstrate that there is a difference in consumption between the individual opioids after thoracotomy. Consumption of hydromorphone was observed to be inferior to consumption of piritramide and morphine. However, the small number of thoracotomies relativise these results. Nevertheless, the findings of the present study can act as indicators for further prospective studies. The use of hydromorphone, albeit more expensive than piritramide and morphine, can be justified by its more favourable pharmacokinetic properties and a better interaction profile.

Keywords: PCIA, Hydromorphone, Morphine, Piritramide, Thorakotomie, PCA, i.v. PCA.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| DANKSAGUNG..... | III |
| ZUSAMMENFASSUNG..... | IV |
| ABSTRACT | V |
| GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN..... | IX |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | X |
| TABELLENVERZEICHNIS..... | XI |
| 1 EINLEITUNG | 1 |
| 2 POSTOPERATIVER SCHMERZ | 3 |
| 2.1 Nozizeption..... | 5 |
| 2.2 Schmerzleitung | 5 |
| 2.3 Schmerzmodulation | 6 |
| 2.4 Periphere und zentrale Sensibilisierung | 7 |
| 2.4.1 Periphere Sensibilisierung..... | 7 |
| 2.4.1.1 Periphere Sensibilisierung bei neuropathischen Schmerzen..... | 7 |
| 2.4.2 Zentrale Sensibilisierung..... | 7 |
| 2.5 Komponenten des Schmerzerlebens | 8 |
| 2.5.1 Sensorisch-diskriminative Komponente | 8 |
| 2.5.2 Affektive Komponente | 8 |
| 2.5.3 Vegetative Komponente..... | 8 |
| 2.5.4 Motorische Komponente | 9 |
| 2.5.5 Kognitive Komponente..... | 9 |
| 2.6 Erscheinungsform von Schmerzen | 9 |
| 2.6.1 Physiologischer Nozizeptorschmerz..... | 9 |
| 2.6.2 Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz..... | 9 |
| 2.6.2.1 Somatischer Oberflächenschmerz | 10 |
| 2.6.2.2 Somatischer Tiefenschmerz | 10 |
| 2.6.2.3 Viszeraler Tiefenschmerz..... | 10 |
| 2.6.3 Neuropathische Schmerzen | 10 |
| 2.6.4 Deafferenzierungsschmerz..... | 10 |
| 2.6.5 Reflektorischer Schmerz..... | 11 |
| 2.6.6 Psychosomatischer Schmerz | 11 |
| 2.7 Schmerzmessung..... | 11 |
| 2.7.1 Subjektive Algesimetrie | 11 |
| 2.7.1.1 Reizabhängige Verfahren..... | 12 |
| 2.7.1.2 Antwortabhängige Verfahren | 12 |
| 2.7.2 Experimentelle Algesimetrie | 13 |
| 2.7.3 Objektive Algesimetrie | 13 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 2.8 | Postoperatives Schmerzmanagement | 13 |
| 2.9 | Stufenschema der Schmerztherapie | 14 |
| 2.10 | Verfahren in der postoperativen Schmerztherapie | 15 |
| 2.10.1 | Systemische Verfahren | 15 |
| 2.10.1.1 | Orale Applikation | 15 |
| 2.10.1.2 | Rektale Applikation | 15 |
| 2.10.1.3 | Systemische parenterale Verfahren | 17 |
| 2.10.1.3.1 | Subkutane parenterale Applikation | 17 |
| 2.10.1.3.2 | Intramuskuläre Applikation | 17 |
| 2.10.1.3.3 | Intravenöse Applikation | 17 |
| 2.10.2 | Regionale Verfahren | 17 |
| 2.10.2.1 | Periphere Leitungsanästhesie | 17 |
| 2.10.2.2 | Rückenmarksnahe Leitungsanästhesie | 18 |
| 2.10.2.2.1 | Spinalanästhesie | 18 |
| 2.10.2.2.2 | Periduralanästhesie | 18 |
| 2.10.2.3 | Intravenöse Regionalanästhesie | 18 |
| 2.10.3 | Patientenkontrollierte Analgesie | 18 |
| 2.10.3.1 | PCIA | 20 |
| 2.10.3.1.1 | Indikationen für die PCIA | 21 |
| 2.10.3.1.2 | Kontraindikationen für die i.v. PCIA | 21 |
| 2.10.3.2 | PCEA | 22 |
| 2.10.3.2.1 | Indikationen für eine PCEA | 22 |
| 2.10.3.2.2 | Kontraindikationen für eine PCEA bei | 22 |
| 2.10.3.3 | Nichtinvasive PCA – iPATS | 22 |
| 2.11 | Häufig verwendete Substanzen in der postoperativen Schmerztherapie | 23 |
| 2.11.1 | Lokalanästhetika | 23 |
| 2.11.2 | Nicht-Opioidanalgetika | 25 |
| 2.11.2.1 | Nicht-saure Nicht-Opioidanalgetika | 25 |
| 2.11.2.1.1 | Paracetamol | 25 |
| 2.11.2.1.2 | Metamizol | 26 |
| 2.11.2.2 | Saure Nicht-Opioidanalgetika, NSAID | 26 |
| 2.11.2.2.1 | Klassische NSAID beschrieben am Beispiel ASS | 26 |
| 2.11.2.2.2 | Selektive Cox-2-Hemmer | 27 |
| 2.11.3 | Opioide | 28 |
| 2.11.3.1 | Pharmakodynamik von μ -Opioid-Agonisten | 32 |
| 2.11.3.1.1 | Pharmakodynamische Auswirkungen von μ -Opioid-Agonisten auf das ZNS | 32 |
| 2.11.3.1.2 | Pharmakodynamische Auswirkungen von μ -Opioid-Agonisten auf das PNS | 34 |
| 2.11.3.1.3 | Weitere pharmakodynamische Auswirkungen von μ -Opioid-Agonisten beschrieben nach Aktories Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie | 35 |
| 2.11.4 | Kontraindikationen für μ -Opioidrezeptor-Agonisten | 35 |
| 2.11.5 | Interaktionen von μ -Opioidrezeptor-Agonisten | 36 |
| 2.11.6 | Verwendete Opioide in der PCIA am Univ.-Klinikum Graz | 36 |
| 2.11.6.1 | Allgemeine Empfehlungen von Opioiden in ihrer Anwendung | 36 |
| 2.11.6.2 | Dipidolor®/Piritramid | 37 |
| 2.11.6.3 | Vendal®/Morphin | 38 |
| 2.11.6.4 | Hydal®/Hydromorphon | 39 |
| 3 | FRAGESTELLUNG | 41 |
| 4 | MATERIAL UND METHODEN | 42 |
| 4.1 | Fälle | 42 |
| 4.1.1 | Einschlusskriterien | 42 |
| 4.1.2 | Ausschlusskriterien | 42 |
| 4.1.3 | Patientendaten | 42 |
| 4.1.4 | Datensammlung | 42 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4.1.5 | Datenanalyse und Berechnung | 42 |
| 4.1.6 | Diagramme, Tabellen und Abbildungen | 43 |
| 4.1.7 | Dokumentierte Daten..... | 43 |
| 4.1.8 | Erzeugte Variablen..... | 43 |
| 4.1.9 | Statistische Auswertung | 44 |
| 5 | ERGEBNISSE – RESULTATE | 45 |
| 5.1 | Allgemeine Bemerkungen..... | 45 |
| 5.2 | Ergebnisse der Datenanalyse | 46 |
| 5.2.1 | Geschlechterverteilung | 46 |
| 5.2.2 | Alter | 47 |
| 5.2.3 | Übelkeit | 48 |
| 5.2.4 | Ratio versuchte zu gegebenen Pumpenboli | 50 |
| 5.2.5 | Gesamtverbrauch pro kg Körpergewicht..... | 51 |
| 5.2.6 | Dipidolor®..... | 53 |
| 5.2.7 | Hydal® | 55 |
| 5.2.8 | Vendal® | 57 |
| 5.2.9 | Materialkosten | 58 |
| 6 | DISKUSSION..... | 59 |
| 6.1 | Geschlecht..... | 59 |
| 6.2 | Nebenwirkungen..... | 60 |
| 6.3 | Analgetische Potenz | 61 |
| 6.4 | Opioidverbrauch | 62 |
| 6.5 | Kosten..... | 62 |
| 6.6 | Kritik..... | 63 |
| 6.7 | Schlussfolgerungen | 63 |
| 7 | LITERATURVERZEICHNIS..... | 65 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|-------|---|
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme |
| ACTH | Adenocorticotropes Hormon |
| ADH | Anti-diuretisches Hormon |
| ARAS | Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem |
| ASD | Akutschmerzdienst |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| BMI | Body-Mass-Index |
| cAMP | Cyclisches Adenosinmonophosphat |
| CYP | Cytochrom |
| etc. | Etcetera |
| GABA | Gamma-Aminobuttersäure |
| GIT | Gastro-Intestinal-Trakt |
| h | Stunde |
| i.m. | intramuskulär |
| i.v. | intravenös |
| iPATs | iontophoretisches Patientenaktiviertes Transdermales System |
| IVRA | Intravenöse Regionalanästhesie |
| KG | Körpergewicht |
| kg | Kilogramm |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| MAO | Monoaminoxidase |
| mg | Milligramm |
| MSH | Melanozyten-stimulierendes Hormon |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| NRS | Numerische Rating Skala |
| NSAID | Non steroidal anti inflammatory drugs = NSAR |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| ÖSG | Österreichische Schmerzgesellschaft |
| PCA | Patientenkontrollierte Analgesie |
| PCEA | Patientenkontrollierte epidurale Analgesie |
| PCIA | Patientenkontrollierte intravenöse Analgesie |
| PCRA | Patientenkontrollierte regionale Analgesie |
| PDA | Periduralanästhesie, syn. Epiduralanästhesie |
| PNS | Peripheres Nervensystem |
| POMC | Proopiomelanocortin |
| s.c. | subkutan |
| Tab. | Tabelle |
| VAS | Visuelle Analog-Skala |
| vgl. | vergleiche |
| VNS | Vegetatives Nervensystem |
| VRS | Verbale Ratings-Skala |
| z.B. | zum Beispiel |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Patientenverteilung nach Pumpen-Opioiden..... | 45 |
| Abbildung 2: Geschlechterverteilung Gesamtpopulation..... | 46 |
| Abbildung 3: Überblick über die bei weiblichen Patienten verwendeten Pumpen-Opioide..... | 46 |
| Abbildung 4: Überblick über die bei männlichen Patienten verwendeten Pumpen-Opioide..... | 46 |
| Abbildung 5: Altersverteilung nach Pumpen-Opioiden..... | 47 |
| Abbildung 6: Auftreten von Übelkeit in der Gesamtpopulation..... | 48 |
| Abbildung 7: Auftreten von Übelkeit nach Pumpen-Opioiden..... | 48 |
| Abbildung 8: Auftreten von Erbrechen nach Pumpen-Opioiden..... | 49 |
| Abbildung 9: Ratio versuchte/gegebene Pumpenboli nach Pumpen-Opioiden..... | 50 |
| Abbildung 10: Mittelwerte Gesamtverbrauch/kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) in mg..... | 51 |
| Abbildung 11: Gesamtverbrauch pro kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) nach Pumpen-Opioiden..... | 52 |
| Abbildung 12: Fallverteilung bei Dipidolor®..... | 53 |
| Abbildung 13: Fallverteilung bei Hydal®..... | 55 |
| Abbildung 14: Verbrauch in mg bei Hydal®..... | 56 |
| Abbildung 15: Fallverteilung bei Vendal®..... | 57 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| <i>Tabelle 1: Begleiterscheinungen postoperativer Schmerzen (2)</i> | 3 |
| <i>Tabelle 2: Prädiktive Faktoren für eine Schmerzchronifizierung (2)</i> | 4 |
| <i>Tabelle 3: Schmerzskalen (angepasst nach 2)</i> | 12 |
| <i>Tabelle 4: Vor- und Nachteile der PCIA gegenüber der konventionellen Basisanalgesie (nach 17)</i> | 21 |
| <i>Tabelle 5: Reihung postoperativer Verfahren zur Schmerzlinderung nach Sicherheit und Praktikabilität in der Anwendung (nach 19)</i> | 23 |
| <i>Tabelle 6: Reihenfolge der Reizaufhebung in der Regionalanästhesie bei LA (nach 33)</i> | 24 |
| <i>Tabelle 7: Opioidrezeptorsuptypen, Wirkungen und an ihnen wirksame Agonisten und Antagonisten (nach 33)</i> | 30 |
| <i>Tabelle 8: Leistung postoperativer Verfahren nach ökonomischen Gesichtspunkten (nach 19)</i> | 58 |
| <i>Tabelle 9: Opioid-bezogene Nebenwirkungen nach Hong (vgl. 50)</i> | 61 |

1 Einleitung

Schmerz ist eine Empfindung, die wohl jedem geläufig ist und welche jeder mit eigenen Worten zu beschreiben vermag. So fällt es im Regelfall leicht zu beschreiben, „Wie“ der Schmerz sich für den Einzelnen präsentiert - dumpf, hell, stechend oder einschneidend - um nur einige Qualitäten zu nennen. Bei der Frage nach dem „Wo“, dem Ort des Schmerzes, gestaltet sich die genauere Antwort schon schwieriger. So ist ein als dumpf empfundener viszeraler Schmerz meist nur schwer genauer zu lokalisieren.

Auch ein akuter Schmerz, dem für gewöhnlich ein den Schmerz auslösendes Ereignis zugeschrieben werden kann, wird anders erlebt und empfunden als ein chronischer Schmerz. Der chronische Schmerz ist weniger fassbar für die Betroffenen und weiters kommt hinzu, dass diesem sich verselbstständigenden Schmerz unter Umständen ein morphologisches Substrat fehlen kann. Psychische und physische Störungen, die durch die Chronifizierung entstehen, können sich massiv auf die Lebensqualität der Betroffenen und in weiterer Folge auch auf die Lebensqualität der Angehörigen auswirken.

Aus einem inadäquat behandelten postoperativen Schmerz, der zunächst als akuter Schmerz imponiert, kann sich ein chronischer Schmerz entwickeln. Dies verdeutlicht den Stellenwert der postoperativen Schmerztherapie für den behandelnden Arzt. Die Planung und Einleitung der postoperativen patientenkontrollierten Schmerztherapie wird meist vom zuständigen Anästhesisten übernommen. Seine Aufgabe beginnt schon vor der Operation mit der Aufklärung und Unterweisung des Patienten und setzt sich fort in der weiteren Betreuung des Patienten im Rahmen spezieller schmerztherapeutischer Verfahren.

Einer der Gründe für eine suffiziente Schmerztherapie nach Operationen ist die Vermeidung einer potenziellen Chronifizierung der Schmerzsymptomatik. Einen weiteren Grund stellt die Ermöglichung physiotherapeutische Frühmobilisation dar, wie sie heute fast bei jedem Eingriff erwünscht ist, da diese bei Patienten mit Schmerzen nur bedingt möglich ist.

Das Gesundheitssystem ist immer mehr von Einsparungsmaßnahmen unter immer weiter fortschreitender Technisierung betroffen, welche häufig Mehrkosten verursacht. In diesem Kontext präsentiert sich die PCA zwar zunächst teurer als herkömmliche Formen der Schmerztherapie, allerdings sind die Konsequenzen für das Sozialsystem bei chronischen Schmerzen wesentlich weitreichender für das Krankenkassensystem und den betroffenen Patienten.

Bei den patientenkontrollierten analgetischen Methoden wird unterteilt in intravenöse (PCIA), rückenmarksnahe (PCEA) und regionale (PCRA) Anwendungsmöglichkeiten. Ein wesentlicher Vorteil der PCA ist, dass der Patient sich bei Schmerzen das Analgetikum selbst verabreichen kann, wodurch die Latenz für eine Schmerzreduktion deutlich gesenkt werden kann.

Die Aufgabe des betreuenden Arztes besteht nun in der Auswahl des geeignete PCA-Verfahrens und des dafür am besten geeigneten Medikamentes für die Schmerzpumpe. An der Univ.-Klinik Graz werden bei der PCIA vor allem die Opioide Piritramid (Dipidolor®), Morphin (Vendal®) und Hydromorphon (Hydal®) verwendet. Diese drei Substanzen unterscheiden sich in ihrer Wirkstärke und vor allem in ihrer Metabolisierung, was direkte Auswirkungen auf die Anwendung bei Patienten hat. Meist werden zur PCA in Anlehnung an das WHO-Stufenschema zusätzlich Nicht-Opioide-Analgetika kombiniert um eine Reduktion des Opioidverbrauchs zu erreichen. Hydromorphon wird am Univ.-Klinikum Graz im Rahmen der PCIA weniger lang verwendet als Piritramid oder Morphin. Die im Folgenden beschriebene retrospektive Kohortenstudie soll die ersten Ergebnisse der Anwendung dieses Opioids am Klinikum Graz zeigen. Auch sollen diese mit internationalen Erfahrungen verglichen werden.

Abschließend möchte ich noch auf das wohl beste Argument für eine suffiziente postoperative Schmerztherapie verweisen - eine inadäquate Schmerztherapie ist nach ethischen Gesichtspunkten in keiner Weise gerechtfertigt. Adäquat beschreibt dabei nicht das Ziel einer kompletten Analgesie, sondern eine Schmerzlinderung auf ein medizinisch vertretbares Schmerzlevel.

2 Postoperativer Schmerz

Die International Association for the Study of Pain definiert Schmerz als: „Ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potentieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache.“ (1)

Postoperative Schmerzen sind durch eine Gewebeschädigung bedingt. Einerseits ist die Stärke der Schmerzen vom Eingriff abhängig andererseits unterscheiden sich die Schmerzschwelle und das Schmerzerleben der einzelnen Patienten oft deutlich von einander sogar wenn es sich um ein und denselben Eingriff handelt.

Die Bezeichnung „postoperativer Schmerz“ lässt die Vermutung zu, dass es sich dabei um ein Phänomen handelt, welches erst nach einer Operation auftritt. Es gibt allerdings Faktoren, welche sich schon vor dem Eingriff auf die postoperative Schmerzsituation auswirken können.

Zu diesen Faktoren zählen sowohl starke präoperative Schmerzen als auch Depressionen. So leiden depressive Patienten postoperativ unter den höchsten Schmerzlevels (2).

| Begleiterscheinungen postoperativer Schmerzen |
|---|
| Häufigste Ursache ungeplanter stationärer Aufnahmen nach ambulanten Operationen |
| Übelkeit |
| Erschwerte Mobilisation |
| Verschlechterte Wundheilung |
| Vermehrte postoperative Komplikationen |
| Gefährdeter Operationserfolg |
| Erhöhte Kosten |
| Unzufriedene Patienten |
| Gefahr der Chronifizierung des Schmerzes |

Tabelle 1: Begleiterscheinungen postoperativer Schmerzen (2)

Ein mögliches Therapiekonzept des postoperativen Schmerzes stellt das multimodale postoperative Konzept dar. Sein Ziel ist es vor allem das Auftreten von Schmerzen nach Operationen zu verhindern, im Hinblick auf die Entstehung eines möglicherweise chronifizierenden Schmerzes. Der multimodale Ansatz versucht, die patientengerechte Analgesie, die frühe enterale Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr und die Frühmobilisation des Patienten umzusetzen (2).

Der postoperative Schmerz ist in der Regel ein akuter Schmerz, der jedoch mit der Voraussicht des erfahrenen Schmerztherapeuten behandelt werden sollte. Diesem stehen die verschiedensten Möglichkeiten der postoperativen Schmerztherapie zur Verfügung. Diese reichen von der Anwendung des WHO-Stufenschemas für die Schmerzbehandlung bis hin zu alternativen Verfahren.

Akutschmerz ist physiologisch sinnvoll, da er ein schmerzvermeidendes Verhalten begünstigt. Im Allgemeinen ist die Behandlung des akuten Schmerzes einfacher als die Behandlung des chronischen Schmerzes da in der Regel dem Schmerz ein auslösendes Ereignis zugeordnet werden kann.

Chronische Schmerzen haben einen deutlich längeren zeitlichen Verlauf. Bestehen Schmerzen noch 6 Monate nach einer Traumatisierung bzw. auch nach dem Abheilen des Defekts, spricht man von chronifiziertem Schmerz; dieser hat eine multifaktorielle Genese. Bei seiner Entwicklung kommen die physiologischen Schutzfunktionen abhanden. Viele Betroffene leiden außerdem an psychischen Problemen, welche die Schmerzen zusätzlich negativ beeinflussen (2).

Am häufigsten bei der Entwicklung von chronisch-postoperativen Schmerzen sind chirurgische Komplikationen wie Infektionen, Kontrakturen, Nervenschädigungen oder eine inadäquate postoperative Schmerztherapie anzuführen (2). Für die Entwicklung von chronischen Schmerzen wurden auch prädiktive Faktoren festgestellt - siehe Tab. 2

| präoperativ | intraoperativ | postoperativ |
|---------------------|--------------------|-------------------------------|
| Schmerzen | Nervenschädigungen | Moderate bis starke Schmerzen |
| Angst | | Ausgeprägte Phantomschmerzen |
| Psychische Faktoren | | Chemotherapie |
| | | Angst |
| | | Psychische Faktoren |

Tabelle 2: Prädiktive Faktoren für eine Schmerzchronifizierung (2).

2.1 *Nozizeption*

Nozizeption beschreibt das Empfinden und Wahrnehmen von Schmerzreizen (3).

Schmerzrezeptoren, auch Nozizeptoren genannt, sind primärafferente Neuronen, ihre sensiblen Endigungen nehmen Stimuli von noxischen Reizen auf und leiten diese synaptisch ans ZNS weiter. Unter noxischen Reizen versteht man mechanische, thermische oder chemische Stimuli mit potentiell oder tatsächlich schädigender Wirkung auf das Gewebe (4).

Nozizeptoren sind durch verschiedene Stimuli erregbar, wie z.B. Gewebeverletzungen, Bradykinin, Substanz P, Prostaglandine, H⁺-Ionen, Histamin und Acetylcholin, aber auch durch körperfremde Noxen – Nozizeptoren gelten daher überwiegend als polymodal (5).

Unter dem Ausdruck „Rezeptives Feld“ wird das Areal verstanden, in dem die sensorischen Enden des Nozizeptors liegen bzw. der Bereich, in dem der Nozizeptor für Reize empfänglich ist. Nozizeptoren gelten als hochschwellige Rezeptoren, da man für ihre Aktivierung ein höheres Reizmaß benötigt als für niederschwellige Rezeptoren wie z.B. Druck-, Wärme- und Kälterezeptoren (6).

Axone von Nozizeptoren lassen sich anhand ihrer Eigenschaften auf histologischer Ebene weiter unterscheiden. A-delta-Fasern (nach Erlanger und Gasser) oder auch Klasse-III-Fasern (nach Lloyd und Hunt) sind dünn myelinisiert und leiten den Schmerz mit einer Geschwindigkeit von ca. 2,5 - 30 m/s weiter. Aufgrund ihrer schnelleren Leitgeschwindigkeit, im Gegensatz zu den C-Fasern, sind sie auch verantwortlich für den hellen, gut zuordenbaren Schmerz, der als erstes empfunden wird. C-Fasern (nach Erlanger und Gasser), die auch Klasse-VI-Fasern (nach Lloyd und Hunt) genannt werden können, sind unmyelinisiert, ihre Schwannsche Zellschicht ist teilweise unterbrochen. Dies spiegelt sich in ihrer Überleitungsgeschwindigkeit mit ca. 1 - 2,5 m/s wider.

Ein C-Faser-vermittelter Schmerz wird meist als dumpf empfunden, ist schlecht lokalisierbar und setzt nach dem A-delta-Faserschmerz ein (7).

Die freien Nervenendigungen der Nozizeptoren finden sich in fast allen Geweben, allerdings nicht in parenchymatösen Organen oder in Hirngewebe (5).

2.2 *Schmerzleitung*

Hier beschrieben anhand eines noxischen Reizes eines peripheren Nervs mit sensiblem Anteil.

Ein die Nozizeption stimulierender Reiz veranlasst den in der Haut liegenden Nozizeptor zur Erregungsweiterleitung über afferente A-delta- und C-Fasern zum Rückenmark. A-

delta- und C-Fasern besitzen unterschiedliche Endigungsorte und verlaufen von der Peripherie bis zum Thalamus getrennt. Im Rückenmark in der Substantia gelatinosa des Hinterhornes wird der Reiz auf die sekundären Neurone umgeschaltet. Im entsprechenden Segment auf Rückenmarksebene kreuzen nun die sekundären Neurone auf die Gegenseite in den Tractus spinothalamicus, auch Vorderseitenstrang genannt, von wo aus sie durch den Hirnstamm in den Thalamus weitergeleitet werden. (Das sekundäre Neuron hat auf Rückenmarksebene im entsprechenden Segment auch eine Verschaltungsmöglichkeit zu motorischen und sympathischen Efferenzen, um über diesen Weg Reflexe auszulösen. Der Tractus spinothalamicus gibt außerdem auf seinem Weg zum Thalamus Verbindungen zur Formatio Reticularis und zum aufsteigenden retikulären aktivierenden System (ARAS) ab. In den Venterobasalkernen des Thalamus angelangt, werden die hier ankommenden afferenten Reize auf das tertiäre Neuron verschaltet. Von den Thalamusregionen erreichen die Reize in weiterer Folge den somatosensorischen Kortex (Areale S I und S II) im Gyrus postcentralis, in welchem sich die sensible Wahrnehmung in den entsprechenden Hautarealen am sensiblen Homunkulus widerspiegelt. Zudem werden Areale des Limbischen Systems erreicht, wo unter anderem affektive Reaktionen ausgelöst werden. So wird auch der Hypophysenvorderlappen stimuliert, aus welchem ACTH und β -Endorphin abgegeben werden können (8–15).

2.3 Schmerzmodulation

Schmerzmodulation kann durch deszendierende Hemmmechanismen oder durch endogene Opioide erfolgen. Bei der deszendierenden Hemmung (absteigende Bahnen) wird der Einstrom von weiteren Reizimpulsen über ein negatives Feedback gehemmt. Serotonin und Noradrenalin wurden als Überträgerstoffe in diesen deszendierenden Bahnen nachgewiesen. Zu den endogenen Opiaten zählen Stoffe wie: Endorphine, Enkephaline und Dynorphine. β -Endorphin wird zusammen mit ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen sezerniert, die anderen meist aus den Nervenendigungen selbst. Endogene Opioide greifen auch über segmentale Hemmmechanismen in den Schmerzprozess ein. Stimulierte A- β -Fasern, welche normalerweise Druck und Berührungsinformationen übermitteln, können im entsprechenden Rückenmarkssegment hemmende Interneurone stimulieren. Die so aktivierten Interneurone setzen Enkephaline frei und dämpfen die Weiterleitung von A-delta- und C-Fasern (stößt man sich beispielsweise an einem Tisch und reibt die Stelle dann mit seinen Händen, führt dies zur Erregung von A- β -Fasern in diesem Bereich) (vgl. 8).

Diese Beschreibung spiegelt unter anderem eine vereinfachte Darstellung der Gate-Control-Hypothese wieder (11).

2.4 Periphere und zentrale Sensibilisierung

2.4.1 Periphere Sensibilisierung

Bei peripheren Entzündungsprozessen werden Mediatoren freigesetzt (Bradikinin, Histamin, Prostaglandine, Zytokine, Neutrophine, H⁺, K⁺,...), welche Nozizeptoren sensibilisieren. Die Folge ist eine Absenkung der Erregungsschwelle für nicht-noxische Reize, was in der primären Hyperalgesie Ausdruck findet. Den Grundstein für die Entwicklung von Ruheschmerz stellt die spontane Aktivität der nozizeptiven Rezeptoren dar. Auch werden stumme Nozizeptoren sensibilisiert, welche normalerweise eine sehr hohe Reizschwelle besitzen; durch die Sensibilisierungsvorgänge nehmen sie zusätzlich an der Schmerzentwicklung teil (4).

2.4.1.1 Periphere Sensibilisierung bei neuropathischen Schmerzen

Bei der Entwicklung von neuropathischen Schmerzen spielen auch periphere Mechanismen eine Rolle. Es kommt zu einer ektopen Erregung, welche ihren Ursprung in einem Neurom (Nervenfaserknäuel an der durchtrennten Stelle des Nervs) oder in der Ganglienzelle der Hinterwurzel selbst hat. An der geschädigten Nervenfaser können sich vermehrt Natriumkanäle ausbilden und so in zunehmendem Maß für Depolarisationen sorgen. Auch können Entzündungsmediatoren für eine Depolarisation am geschädigten Nerv sorgen, was am gesunden Axon nicht der Fall ist. Die Mediatoren nehmen ihren Ausgang entweder von Leukozyten, die sich an der verletzten Stelle ansammeln, oder auch von Schwannschen Zellen im geschädigten Areal (4).

2.4.2 Zentrale Sensibilisierung

Eine zentrale Sensibilisierung wird vor allem für Neuronen des Rückenmarks beschrieben, kann aber auch im Rahmen eines gestörten Antwortverhaltens auf supraspinaler Ebene erfolgen. Bei Entzündungsprozessen erweitert sich das rezeptive Feld in das nicht geschädigte Areal, sodass eine sekundäre Hyperalgesie die Folge ist. Nach dem Ende der Entzündungsreaktion in der Peripherie sollte auch die zentrale Sensibilisierung abklingen. Leider ist dies nicht immer der Fall, da es auch zu einer Langzeitpotenzierung kommen kann, die unabhängig vom eintreffenden Signal ist. Das gesteigerte Antwortverhalten der spinalen Neurone ist Ausdruck einer prä- und postsynaptischen Induktion. Es kommt zu

einer vermehrten Ausschüttung von Glutamat, Substanz P und CGRP (calcitonin gene-related peptide). Es werden auch NMDA-Rezeptoren aktiviert, welche ebenfalls zur Sensibilisierung beitragen (4).

2.5 Komponenten des Schmerzerlebens

Schmerz ist weit mehr als die bloße Wahrnehmung eines noxischen oder potentiell noxischen Reizes, er betrifft unser Sinnes- und Gefühlserleben. Nozizeptoren stimulieren die unterschiedlichsten Areale unsers Nervensystems und man kann sagen, dass diese Tatsache den Schmerz an sich in seiner Wahrnehmung einzigartig macht. Schmerz löst selbst bei gesunden, davon nicht betroffenen Individuen emotionale Reaktionen aus: Menschen sind dank der Funktionalität ihrer Spiegelneuronen in der Lage, den Schmerz anderer sozusagen am eigenen Leib nachzuvollziehen. Die im Folgenden angeführten Komponenten beschreiben aber auch die körperlichen Veränderungen, die Schmerz verursachen kann. So erscheint es beispielsweise durchaus sinnig, wenn nach einer Schmerzreaktion der Gefäßtonus steigt und wir so bereit für eine Fluchtreaktion sind.

2.5.1 Sensorisch-diskriminative Komponente

Sie beschreibt die Zuordnung des noxischen Reizes nach Ort, Intensität, Art und Dauer (4). Eine lokale Zuordnung des schmerzauslösenden Reizes ist für die Haut am ehesten auszumachen, für Gelenke und Muskulatur schwierig und bei viszerale Organen sehr ungenau (7).

Der Ventrobasalkomplex des Thalamus sowie die Kortexareale S I und S II, welche unter dem lateralen System des thalamokortikalen nozizeptiven Systems beschrieben sind, zeigen sich für die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente verantwortlich (4).

2.5.2 Affektive Komponente

Die affektive Komponente des Schmerzes beschreibt die unangenehme Emotion und das daraus resultierende Verhalten, welches durch den Schmerz hervorgerufen wird (4).

Schmerzreize stimulieren auch Teile des limbischen Systems wie die Amygdala und den Gyrus cinguli. Die dort gefundene elektrische Aktivität bei Schmerzen lässt auch auf den Zusammenhang von depressiver Gemütslage und chronischen Schmerzen schließen (7).

2.5.3 Vegetative Komponente

Der Schmerzreiz löst vegetative Reaktionen aus, welche sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus betreffen (4).

2.5.4 Motorische Komponente

Schutzreflexe, Schonhaltungen und Muskelverspannungen sind motorische Schmerzkomponenten (4).

Ipsilateral kommt es nach nozizeptiver Erregung einer Hand zu einem Beugereflex und einer Blockade der Streckmuskulatur. Bei besonders intensiven Reizen kann auch eine kontralaterale Streckung im Sinne eines gekreuzten Streckreflexes beobachtet werden (7).

2.5.5 Kognitive Komponente

Schmerz wird kognitiv verarbeitet und mit früheren Schmerzerlebnissen verglichen und bewertet – stellt der Schmerz eine Bedrohung dar oder ist er tolerierbar? Ein Ausdruck der kognitiven Schmerzkomponente kann z.B. Wehklagen oder Schreien darstellen (4).

2.6 *Erscheinungsform von Schmerzen*

2.6.1 Physiologischer Nozizeptorschmerz

Der physiologische Nozizeptorschmerz wird ausgelöst durch eine schädigende Noxe, welche auf nozizeptives Gewebe einwirkt. Dieser physiologische Schmerz hat eine warnende und schützende Funktion für unseren Organismus, er ist mitunter Auslöser von Schutzreflexen (4).

2.6.2 Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz

Ausgelöst wird der pathophysiologische Nozizeptorschmerz durch pathophysiologische Veränderungen z.B. bei entzündlichen Vorgängen. So kann es zu Hyperalgesie kommen, die bei intensiver Reizung zu einer stärker ausgeprägten nozizeptiven Empfindung als normal führt. Ist die Schmerzwahrnehmung auf das geschädigte Gewebeareal beschränkt, spricht man von einer primären Hyperalgesie. Es kommt allerdings oft vor, dass dieses Areal auch erweitert ist und im gesunden Gewebereich bei z.B. intensiver Berührung Schmerz auslöst. Dieses Erscheinungsbild wird dann als sekundäre Hyperalgesie bezeichnet. Wenn ein üblicherweise nicht schmerzhafter Reiz, wie z.B. leichte Berührung, zum Auftreten von Schmerz führt, bezeichnet man dies als Allodynie.

Beim pathophysiologischen Nozizeptorschmerz treten auch Ruheschmerzen auf, welche keine mechanische oder thermische Ursache haben (4).

2.6.2.1 Somatischer Oberflächenschmerz

Seine Ursache stellt meist eine noxische Reizung der Haut dar, er wird als heller und gut zu ortender Schmerz wahrgenommen, der mit dem Ende der Reizung abklingt (4).

2.6.2.2 Somatischer Tiefenschmerz

Der Ursprung des somatischen Tiefenschmerzes findet sich in Muskulatur, Knochen, Gelenken und im Bindegewebe. Der Schmerzcharakter wird als dumpf und schwer zu lokalisieren beschrieben. Häufig tritt dieser Schmerz auch chronisch auf (4).

2.6.2.3 Viszeraler Tiefenschmerz

Viszeraler Tiefenschmerz klassifiziert den Schmerz bei Erkrankung von viszerale Organen. Er wird als dumpfer, schlecht zu lokalisierender Schmerz beschrieben, der auch spastische Ausprägungen haben kann (4).

2.6.3 Neuropathische Schmerzen

Für neuropathische Schmerzen wird Synonym auch der Begriff neuralgische Schmerzen verwendet. Die Ursache dieser Schmerzform liegt in der Schädigung der Nervenfasern z.B. bei Nervendurchtrennung, Stoffwechselerkrankungen, Discus Prolaps oder auch bei multipler Sklerose (4).

Der neuropathische Schmerz wird vom Schmerzcharakter her als brennend, schneidend oder elektrisierend beschrieben, häufig kommt es zu intensiven Schmerzattacken. Der Schmerz beginnt oft erst Tage oder Wochen nach dem auslösenden Ereignis und projiziert sich entlang des Innervationsgebietes in die Peripherie; seinen Ursprung nimmt er ausgehend vom peripheren oder zentralen Nervensystem. Neurologisch finden sich Sensibilitätsstörungen wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Dysästhesie, Hypalgesie, Hyperalgesie oder Allodynie. Medikamentös spricht der neuropathische Schmerz nur sehr schlecht auf NSAR an, sehr gut dagegen auf Antidepressiva und Antikonvulsiva, gut auf Opioide und Neuroleptika (16).

2.6.4 Deafferenzierungsschmerz

Der Phantomschmerz erklärt sich durch den Wegfall der A- β -Fasern, welche nun nicht mehr in der Lage sind, die schmerzhemmenden Interneurone zu stimulieren. Durch diesen Wegfall kann es zu einer spontanen Überaktivität der deafferenzierten Neurone des

Rückenmarks kommen, mit heftigen Schmerzattacken als Folge. Therapeutisch werden in diesem Bereich Antikonvulsiva und Antidepressiva verwendet (8).

2.6.5 Reflektorischer Schmerz

Die Ursache der reflektorischen Schmerzsyndrome begründet sich in gestörten Feedback-Schleifen. So kann ein Schmerz zu einer muskulären Verspannung führen, welche wiederum zu einer Stimulation von Schmerzrezeptoren führen kann – et vice versa. Um diesen Kreislauf zu unterbrechen, sind Nervenblockaden mit Lokalanästhetika gut geeignet (8).

2.6.6 Psychosomatischer Schmerz

Beim psychosomatischen Schmerzgeschehen handelt es sich um eine seelische Erkrankung, die sich somatisch zeigt. Als therapeutisch wirksam haben sich eine Änderung der Lebensumstände und auch psychotherapeutische Verfahren erwiesen (8).

2.7 Schmerzmessung

Schmerz ist eine subjektive Empfindung, die nur schwer fassbar ist, da bei einer etwaigen Gewebetraumatisierung auch psychische Aspekte und die individuelle Schmerzgeschichte eine Rolle spielen (2).

Um dennoch den Schmerz eines Patienten für die Therapie greifbar zu machen, wurden verschiedene Möglichkeiten der Schmerzmessung entwickelt. Dabei wird zwischen subjektiver, experimenteller und objektiver Schmerzmessung unterschieden. Die subjektiven antwortabhängigen Verfahren haben klinisch für den Patienten wohl die größte Bedeutung.

2.7.1 Subjektive Algesimetrie

Die subjektive Schmerzeinschätzung des Patienten sollte immer höchste Priorität haben und die Basis für die schmerztherapeutischen Interventionen bilden (17).

Klopfenstein zeigte 2000 in einer Studie, dass sowohl Schwestern als auch Ärzte in ihrer Beurteilung der globalen Schmerzstärke nach operativen Eingriffen signifikant niedrigere VAS-Werte annehmen als jene, welche tatsächlich von Patienten empfunden werden (18). Grundsätzlich wird in der subjektiven Algesimetrie zwischen reizabhängigen und antwortabhängigen Verfahren unterschieden (16).

2.7.1.1 Reizabhängige Verfahren

Bei diesen Verfahren wird zwischen dem Erreichen der Schmerzschwelle und dem der Schmerztoleranzgrenze unterschieden. Zum Verfahren der Schmerzschwelle gehören die Grenzwertmethode, die Herstellungsmethode, die Methode der konstanten Reize und die Multiple-Random-Staircase-Methode. Bei den Methoden der Schmerzschwelle werden Reize mehrmals in verschiedenen Intensitäten gesetzt, um die Reizstärke festzustellen, bei der es zu empfundenen Schmerzen kommt, Bei der Schmerztoleranzgrenzmethode wird nach der Reizstärke gesucht, welche den Patienten veranlasst, den Reiz einzustellen (16).

2.7.1.2 Antwortabhängige Verfahren

Eine Möglichkeit, den individuellen Schmerz sichtbar zu machen, besteht darin, verschiedene Skalen und Scores bei der Patientenbefragung zu verwenden (2).

Bei antwortabhängigen Verfahren werden Kategorienskalen wie deskriptive verbale Skalen (VRS) und numerische Skalen (NRS) von visuellen Analogskalen (VAS) unterschieden (16).

| Skalen | Spannweite |
|------------------------------|--|
| Visuelle Analogskala (VAS) | Angaben von VAS = 0 (kein Schmerz) bis VAS = 100 (unerträglicher Schmerz). |
| Verbale Ratingskala (VRS) | kein, mäßig, mittelstark, stark, stärkster vorstellbarer Schmerz. |
| Numerische Ratingskala (NRS) | Angaben von NRS = 0 (kein Schmerz) bis NRS = 10 (unerträglicher Schmerz). |
| Faces Pain-Scale | Validierte Gesichtsskala in verschiedenen Graduierungen. |

Tabelle 3: Schmerzskalen (angepasst nach 2)

Schmerzmessungen sollten schon vor dem Eingriff stattfinden und nach dem Eingriff in Ruhe und bei Bewegung erfolgen. Unter Bewegung versteht man, soweit dies möglich ist, das Aufstehen, tiefes Atmen oder das Hustenlassen von Patienten. Die Schmerzmessung sollte in den ersten 24 h nach dem Eingriff alle 2 h erfolgen sowie bei neu aufgetretenen bzw. sich verschlechternden Schmerzen 30 min. vor und nach Interventionen (nicht pharmakologischer Natur); weiters vor und nach jeder Schmerzmittelgabe in Anbetracht ihrer Wirkzeit zur Abschätzung der pharmakologischen Therapie mindestens alle 8 h (17).

2.7.2 Experimentelle Algesimetrie

Die experimentelle Algesimetrie beschreibt definierte Reize im Rahmen einer Laboranordnung. Es werden elektrische, mechanische, chemische und thermische Reize für die Untersuchungen eingesetzt (16).

2.7.3 Objektive Algesimetrie

Objektive Algesimetrie befasst sich mit den autonomen Funktionsabläufen des Patienten. Oft werden die physiologischen Reaktionen des Patienten auf Schmerzstimuli gemessen, darunter: Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung. Die Schwierigkeit dieser Messungen liegt vor allem in der subjektiven Variabilität der Reaktionen bei den Patienten. Unter anderem werden Mikroneurographie, Reflexmessungen und evozierte Potentiale für diese Untersuchungen verwendet (16).

2.8 *Postoperatives Schmerzmanagement*

Die österreichische Schmerzgesellschaft (ÖSG) stellte in ihrem aktuellen Konsensusbericht zum postoperativen Schmerz fest, dass in Österreich ein Aufwärtstrend bei der Anwendung eines multimodalen Schmerzkonzeptes/-managements zu verzeichnen ist. Allerdings hielt sie auch fest, dass nach wie vor große Defizite bei der postoperativen Schmerztherapie von Kindern und alten Menschen bestehen. Der unterbehandelte postoperative Schmerz steht der ÖSG zufolge in Verbindung mit einem Mangel an Patientenbefragung. Dieses Nichtbefragen führt auch zu einer mangelnden Dokumentation. In vielen Kliniken sind zudem die Zuständigkeiten/Kompetenzen innerhalb der ärztlichen und pflegerischen Strukturen nicht eindeutig definiert. Das Zulassen einer inadäquaten Schmerztherapie nach operativen Eingriffen, also dem bewusst gesetzten Trauma, stellt abgesehen von fehlender Ethik auch ein rechtliches Vergehen dar. Der Patient hat das Anrecht auf die bestmögliche Therapie, dies inkludiert auch die postoperative Schmerztherapie. Die bestmögliche Therapie ist nicht immer auch die teuerste. Die Entwicklung chronischer Schmerzen, die durch eine unzureichende postoperative Schmerztherapie ausgelöst werden kann, stellt einen in weiterer Folge enormen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar (19).

Die ÖSG empfiehlt, den Patienten bereits im Aufwachraum, mindestens einmal in einem passenden Abstand zur Analgetikagabe, mindestens jedoch 3 x täglich nach seinen Schmerzen zu befragen und die Ergebnisse auch zu dokumentieren. Für die Erfassung der Schmerzsituation werden VRS, NRS, VAS und die Faces-Pain-Scale empfohlen. Welche

Methode der Schmerzerfassung letztlich verwendet wird, spielt eine untergeordnete Rolle. Wichtig ist letztendlich, den Schmerz des Patienten zu erfassen, um ihn entsprechend behandeln zu können. In diesem Zusammenhang wird auch die Etablierung von 24 h Akut-Schmerzdiensten (ASD) gefordert (19).

Der ASD kann die Häufigkeit und das Ausmaß von therapeutischen Komplikationen senken, er beschleunigt die Rekonvaleszenz und hilft beim Umgang mit organisatorischen Problemen im Rahmen der PCA (vgl. 20,21).

2.9 Stufenschema der Schmerztherapie

Die WHO (World Health Organisation) erstellte 1986 ein in Stufen aufgebautes Schema zur medikamentösen Schmerztherapie. Ursprünglich für Tumorschmerzen entwickelt, setzte es sich generell bei der Therapie von Schmerzpatienten durch (2).

Dem ursprünglich aus 3 Stufen bestehenden Modell wird heute eine 4. Stufe für interventionelle Verfahren hinzugefügt.

Das Stufenschema wurde bereits viele Male von verschiedenen Personen oder Institutionen erweitert und anhand der jeweiligen Bedürfnisse adaptiert. Das im Folgenden dargelegte Schema nimmt Bezug auf das Buch: Duale Reihe – Anästhesie, 2011.

Stufe 1

Nicht-Opioidanalgetika werden sowohl bei akuten als auch chronischen Schmerzzuständen eingesetzt. In dieser Stufe werden saure Analgetika wie NSAR aber auch nicht-saure Zykllooxygenase-Hemmer verwendet, welche weiter in saure und nicht-saure Nichtopioidanalgetika eingeteilt werden.

Stufe 2

Zusätzlich zu Nicht-Opioidanalgetika werden jetzt schwache Opioide eingesetzt, um eine Synergie in der schmerzbekämpfenden Wirkung zu erreichen.

Stufe 3

Wie bei Stufe 2 bleiben auch hier die Nicht-Opioidanalgetika erhalten, allerdings wird nun auf ein stärker wirksames Opioid gewechselt, um die gewünschte Wirkung zu erhalten.

Stufe 4

Die 4. Stufe schließt invasive Verfahren in Kombination mit Nicht-Opioidanalgetika und stark wirksamen Opioiden in der Schmerzbehandlung ein.

Basis

Auf jeder dieser Stufen kommen abhängig von der Art des Schmerzes Ko-Analgetika, Physiotherapie, Psychotherapie, Ergotherapie und Schmerzbewältigungsverfahren zum Einsatz (2).

Eine frühzeitige Kombination von nicht-medikamentösen und medikamentösen Maßnahmen muss angestrebt werden. Jede Stufe des Schmerzschemas sollte voll ausgeschöpft werden, bevor auf eine höhere Stufe gewechselt wird. Bei starken Schmerzen stellt ein Therapieeinstieg auf Stufe 2 oder 3 eine ethische Verpflichtung für den Arzt dar.. Bei unzureichender Wirkung eines Opioids sollte auch eine Opioid-Rotation in Erwägung gezogen werden (16).

2.10. Verfahren in der postoperativen Schmerztherapie

Grundsätzlich wird zwischen systemischen und regionalen Verfahrensmöglichkeiten unterschieden. Bei den systemischen Verfahren wird zwischen enteralen und parenertalen Applikationsmöglichkeiten der Analgetika unterschieden (19).

Die patientenkontrollierten Verfahren werden aufgrund der vorliegenden Studie gesondert beschrieben.

2.10.1 Systemische Verfahren

Zu den systemisch enteralen Verfahren zählen orale und rektale Applikationsmöglichkeiten der Analgetika; ihnen gemein ist, dass sie nicht-invasiv sind.

2.10.1.1 Orale Applikation

Die orale Schmerztherapie eignet sich bei kleineren extraabdominellen Operationen, die wenig schmerzhaft sind. Bei Abdominaloperationen, Schluckstörungen, Nahrungskarenz sowie Übelkeit oder Erbrechen sollte Abstand von oraler Analgetikaanwendung genommen werden. Die Notwendigkeit des Schluckvermögens, die relativ lange Latenz bis zum Wirkungseintritt und eine unsichere Resorption machen dieses Verfahren bezüglich der Analgesie schlecht steuerbar (19).

2.10.1.2 Rektale Applikation

Die rektale Applikation von Analgetika eignet sich gut bei kleineren Eingriffen, bei Kindern und bei Patienten mit Schluckstörungen. Kontraindiziert ist diese Methode bei Colon- und Rektaleingriffen. Als Hauptkritikpunkte zeigen sich der verzögerte Wirkeintritt

und die unberechenbare Resorption. Ein Vorteil der oralen Verabreichung gegenüber besteht darin, dass auch bewusstlosen Patienten rektal ein Analgetikum verabreicht werden kann (19).

2.10.1.3 Systemische parenterale Verfahren

2.10.1.3.1 Subkutane parenterale Applikation

Sie wird verwendet bei schwachen bis mittelstarken Schmerzen. Durch den verzögerten Wirkeintritt ist die subkutane Verabreichung von Analgetika vor allem bei starken Schmerzen sowie bei schockierten und unterkühlten Patienten kontraindiziert. Aufgrund der niedrigen Invasivität wird sie auch vom Pflegepersonal angewendet (19).

2.10.1.3.2 Intramuskuläre Applikation

Die intramuskuläre Applikation gilt heute als obsolet.

2.10.1.3.3 Intravenöse Applikation

Sie kann aufgrund der schnellen Anflutgeschwindigkeit der applizierten Substanzen bei allen Formen von Schmerzzuständen angewendet werden, vorzugsweise natürlich bei starken Schmerzen. Speziell Patienten, welche auf diese Weise starke Opioide erhalten, sollten aufgrund des Nebenwirkungsspektrums monitiert werden (19).

2.10.2 Regionale Verfahren

Regionale Verfahren weisen einen großen Vorteil gegenüber systemischen Schmerztherapieverfahren auf, reduzieren sie doch den Schmerz gut, ohne dabei den Patienten zu sedieren. Es werden bei ihnen kaum systemische Nebenwirkungen beobachtet und die Mobilisation kann früher und somit effizienter erfolgen. Die Spitalsaufenthaltsdauer und die Thromboseneigung sind bei regionalen Anwendungen niedriger und die Gewebepfusion wird günstig beeinflusst. Dem gegenüber steht ein relativ hoher technischer Aufwand und die Notwendigkeit einer regelmäßigen Observanz, um Nebenwirkungen und Komplikationen zu verhindern (19).

2.10.2.1 Periphere Leitungsanästhesie

Die periphere Leitungsanästhesie betäubt gezielt das Versorgungsgebiet eines Nervenstammes (22). Dabei wird ein Lokalanästhetikum in die unmittelbare Nähe des Nervs verabreicht, nach 10 bis 20 Minuten ist dann das Versorgungsgebiet des Nervs betäubt. Verwendung findet dieses Verfahren vorwiegend bei Eingriffen an den Extremitäten, es kann auch mit einer Vollnarkose kombiniert werden (23).

2.10.2.2 Rückenmarksnahe Leitungsanästhesie

Zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie zählen die Spinalanästhesie und die Periduralanästhesie (PDA) (22).

2.10.2.2.1 Spinalanästhesie

Bei ihr werden Segmente im kaudalen Anteil des Rückenmarks betäubt, wobei eine passagere und reversible Unterbrechung der Reizleitung in den segmental betroffenen Nerven erfolgt. Dabei kommt es zu Sympathikolyse, Analgesie, Anästhesie und Paralyse. Bei der Spinalanästhesie wird die Dura mater durchdrungen und ein Lokalanästhetikum direkt in den Liquor cerebrospinalis verabreicht. Verwendung findet die Spinalanästhesie vor allem bei Eingriffen an der unteren Körperhälfte (24).

2.10.2.2.2 Periduralanästhesie

Ein Synonym für Periduralanästhesie (PDA) ist Epiduralanästhesie; bei diesem Verfahren werden Lokalanästhetika alleine oder in Kombination mit einem Opioid in den thorakalen oder lumbalen Epiduralraum verabreicht – seltener auch in den zervikalen Epiduralraum. Dies führt wie bei der Spinalanästhesie zu einer segmentalen reversiblen Sympathikolyse, Analgesie, Anästhesie und Paralyse. Es bestehen in der Anwendung verschiedene Möglichkeiten, so kann zwischen Einzelinjektionstechnik oder Kathetertechnik unterschieden werden. Die Kathetertechnik wird auch in der postoperativen patientenkontrollierten Analgesie eingesetzt (PCEA). Die Durchführung der Epiduralanästhesie ist im Vergleich zur Spinalanästhesie schwieriger und weist auch eine höhere Versagensquote auf (25).

2.10.2.3 Intravenöse Regionalanästhesie

Bei der intravenösen Regionalanästhesie (IVRA) wird das Lokalanästhetikum über eine gestaute Vene injiziert (26). Die IVRA wird auch nach August Bier als Bier-Block bezeichnet. Eingesetzt wird sie für kurzzeitige Eingriffe an den Extremitäten (27). Die IVRA wird in unseren Breiten nur noch selten angewendet.

2.10.3 Patientenkontrollierte Analgesie

Bei der patientenkontrollierten Analgesie (PCA) kann der Patient sich das Analgetikum bei Bedarf selbst verabreichen, was den großen Vorteil hat, dass er weder Arzt noch Pflegekraft für seine Schmerzlinderung benötigt. Das Analgetikum kann dabei über ein

elektronisch geregeltes Pumpensystem durch die Betätigung eines Bolustasters abgegeben werden. Die Bolusmenge, die vom Pumpensystem verabreicht wird, ist zuvor vom behandelnden Arzt definiert und programmiert worden und kann vom Patienten nicht geändert werden. Dadurch werden etwaige Nebenwirkungen des Analgetikums wie z.B. Atemdepression bei der Verwendung von Opioiden verhindert. Vorab definiert werden sowohl eine Sperrzeit, die festlegt, in welchen Zeitabständen der Patient einen Medikamentenbolus bekommen kann (z.B. 5 Minuten), als auch ein maximales Analgetikalimit, das festlegt welche Menge eines Analgetikums der Patient in einem gewissen Zeitraum maximal über die Pumpe erhalten darf.

Die Applikationsform des Analgetikums kann dabei je nach verwendetem System intravenös, epidural, an peripheren Nerven oder auch transdermal erfolgen. Das transdermale System iPATS wurde zur Zeit allerdings vom Markt genommen. Was die Art der Pumpeneinstellung betrifft, so kann zusätzlich zur einfachen Bolusgabe eine Basalrate (Hintergrundinfusion) mit dem Analgetikum eingestellt werden. Diese Anwendungsform mit einer intravenösen kontinuierlichen Basalrate und/oder einer zusätzlichen Bolusabgabe wird allerdings nur in speziellen Fällen eingesetzt, bei regionalanästhetischen Verfahren jedoch standardmäßig verwendet.

Hinter der patientenkontrollierten Analgesie steht ein großer Aufwand in der Patientenbetreuung, welcher nicht bloß das Nachfüllen von Medikamenten erfordert. Die Patienten müssen überwacht und betreut werden, um etwaige Nebenwirkungen und Komplikationen frühzeitig zu erkennen, die eingestellten Pumpenparameter müssen gegebenenfalls adaptiert werden, um dadurch an den jeweiligen Schmerzlevel des Patienten angepasst zu werden (17).

Die PCA sollte im Idealfall am Ende des Eingriffes bzw. im Aufwachraum beginnen; sie ist als eine interdisziplinäre ärztliche, pflegerische und therapeutische Aufgabe aufzufassen. Sowohl die Einstellungen der Pumpe als auch das vorhandene Schmerzniveau sowie die Vitalparameter und Nebenwirkungen des Patienten sind verpflichtend zu dokumentieren (2).

2.10.3.1 PCIA

Bei der PCIA, also der intravenösen Verabreichung eines Analgetikums über eine Schmerzpumpe, kommt es zu einem sehr schnellen Wirkeintritt des Analgetikums, das in den meisten Fällen ein Opioid ist. Ein großer Vorteil der PCIA ist, dass sich eine wesentlich bessere Schmerzkontrolle erzielen lässt als durch konventionelle Schmerzmittelgaben s.c. oder i.v (28).

Dass die Patienten mit PCIA ihre Schmerzlinderung bis zu einem gewissen Grad selbst in der Hand haben und dadurch auch unabhängiger von Ärzten und Pflegepersonen sind, wirkt sich psychologisch positiv auf die Patientenzufriedenheit aus (17).

Der oft postulierte Vorteil der PCA, nämlich dass weniger Opioide verbraucht werden als bei konventionellen Therapien, konnte in einer Metaanalyse von Hudcoca et al. nicht bestätigt werden. PCA-Patienten konsumierten signifikant mehr Analgetika als die Patienten der Kontrollgruppen. Auch konnte kein geringeres Auftreten von opioidassoziierten Nebenwirkungen bei der PCIA gezeigt werden. Unerwünschte Wirkungen traten bei konventioneller Therapie im Vergleich zur PCA etwa gleich oft auf, nur bei Juckreiz gab es größere Unterschiede (PCA 26% vs. konventionelle Th. 18%) (17,29).

Die vorangegangenen Aussagen decken sich auch mit einer Analyse von 32 Studien aus dem Jahr 2001 von Walder et al. über den Vergleich von PCIA und konventioneller Opioidtherapie. Walder zeigte auf, dass eine PCIA weder die Hospitalisierungsdauer verkürzt, noch zu einem geringeren oder vermehrten Opioidverbrauch führt. Auch belegt er eine geringe Evidenz für eine Kombination von PCA und konventioneller Opioidtherapie, welche Vorteile bringen könnte. Beide Verfahren zeigten einen sehr variablen Opioidverbrauch und keinen signifikanten Unterschied bei der Patientenzufriedenheit. Jedoch gestand Walder ein, dass für eine genauere Beleuchtung der Patientenzufriedenheit weitere Daten erforderlich wären. Seine Analyse zeigte auch, dass Patienten eher die PCIA gegenüber der konventionellen Opioidtherapie als Form der Schmerztherapie bevorzugten (30).

| Vorteile | Nachteile |
|---|---|
| Individuelle Dosisanpassung | Nicht alle Patienten verstehen die PCA |
| Rasche Titration | Ein ASD wird für allgemeine Stationen empfohlen |
| Gute Schmerzkontrolle und Analgesiequalität | Großer technischer und personeller Aufwand |
| Gut steuerbar | Programmierung und technische Defekte als Fehlerquellen |
| Schneller Wirkeintritt | Angst/Unbehagen der Patienten vor Infusionsnadeln, technischen Systemen |
| Geringe Gefahr der Über- oder Unterdosierung | Einschränkung der Mobilität der Patienten durch Schläuche, Pumpen, Stromkabel |
| Geringere Schwankungen der Plasmaspiegel | |
| Geringere Abhängigkeit vom Pflegepersonal, mehr Autonomie | |
| Hohe Patientenzufriedenheit | |

Tabelle 4: Vor- und Nachteile der PCIA gegenüber der konventionellen Basisanalgesie (nach 17)

2.10.3.1.1 Indikationen für die PCIA

- Mittlere bis starke Schmerzen nach Operationen
- Bei großen Schwankungen von Schmerzintensitäten
- Bei zu erwartendem hohem Analgetikabedarf oder raschem Titrationsbedarf (17)

2.10.3.1.2 Kontraindikationen für die i.v. PCIA

- Kreislaufinstabilität
- Schwere respiratorische Insuffizienz
- Hypovolämie
- Vigilanzstörungen
- Suchtanamnese
- Suizidalität
- Eingeschränkte Verständnisfähigkeit für das Verfahren (17).

2.10.3.2 PCEA

Bei der patientenkontrollierten Epiduralanalgesie (PCEA) wird das Lokalanästhetikum mit oder ohne Opioidzusatz über eine PCA-Pumpe kontinuierlich rückenmarksnah verabreicht. Neben der kontinuierlichen Basisrate können auch hier eventuell noch vom Patienten Bolusgaben angefordert werden. Auch bei der PCEA werden die Gesamtmenge und Sperrintervalle bei den Bolusgaben festgelegt, um Überdosierungen zu verhindern (17).

2.10.3.2.1 Indikationen für eine PCEA

- Große operative Eingriffe z.B. Thorax- und Abdominalchirurgie
- Ischämischen Schmerzen
- Bewegungseinschränkungen durch Operationen und Therapieverfahren (31).

2.10.3.2.2 Kontraindikationen für eine PCEA bei

- Gerinnungsstörungen
- Allergien auf Lokalanästhetika
- Wirbelsäulendeformitäten
- Neurologischen Ausfallserscheinungen
- Dermatologischen Erkrankungen im Punktionsgebiet
- Sepsis
- Hypovolämie/Schock
- Incompliance
- ZNS-Verletzungen (31).

2.10.3.3 Nichtinvasive PCA – iPATS

Im Moment findet das iPATS keine Anwendung, da es vom Markt genommen wurde; es gibt aber Bestrebungen, dieses oder ein ähnliches System wieder einzuführen.

Die Abkürzung iPATS steht für iontophoretisches patienten-aktiviertes transdermales System; es handelte sich dabei um ein batteriebetriebenes Applikationssystem, welches auf die Haut des Patienten geklebt wurde. Bei der Betätigung durch den Patienten wurde ein voreingestellter Fentanylbolus von 40µg abgegeben. Die Gesamtdosis ist auf 80 Boli oder 24 h beschränkt worden, pro Stunde konnten maximal 6 Boli abgegeben werden, wodurch

sich eine maximale Fentanyl-dosis von 3200µg pro Tag ergab, die Behandlungsdauer wurde auf 72 h begrenzt (Grond et al., 2008 nach Power, 2007).

| | Sicherheit | Praktikabilität |
|----------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | Oral/rektal | Oral |
| 2 | Nicht-Opioid-Infusion | Rektal |
| 3 | Infusion: Nicht-Opioid + Tramadol | Nicht-Opioid-Infusion |
| 4 | PCIA (Opioid) | Infusion: Nicht-Opioid + Tramadol |
| 5 | Regionale kont. Leitungsblockade | PCIA (Opioid) |
| 6 | s.c./i.m. Injektion bei Bedarf | s.c./i.m. Injektion bei Bedarf |
| 7 | Rückenmarksnahe Regionalanästhesie | Rückenmarksnahe Regionalanästhesie |
| 8 | Kont. Infusion starker Opiode | Regionale kont. Leitungsblockade |
| 9 | | Kont. Infusion starker Opiode |

Tabelle 5: Reihung postoperativer Verfahren zur Schmerzlinderung nach Sicherheit und Praktikabilität, 1 = sehr gut geeignet, 9 = ungünstiger in der Anwendung (nach 19).

2.11 Häufig verwendete Substanzen in der postoperativen Schmerztherapie

2.11.1 Lokalanästhetika

Prinzipiell können Lokalanästhetika in zwei Gruppen unterteilt werden, in Säureamide (z.B. Lidocain, Bupivacain) und Ester (z.B. Procain, Tetracain). Sie blockieren an ihrer Wirkstelle in reversibler Form die spannungsabhängigen Na⁺-Kanäle und dadurch in weiterer Folge die Weiterleitung der Aktionspotentiale (33).

Die erste lokalanästhetische Substanz stellte 1884 Cocain dar, welche unter anderem aufgrund ihrer suchterzeugenden Wirkung nur noch in speziellen Anwendungsgebieten eingesetzt wird. Auch wirken die heute eingesetzten synthetischen Analoga nicht vasokonstriktorisch (34).

Lokalanästhetika sind schwache Basen, welche undissoziiert vorliegen; um in der Nervenzelle wirksam zu werden, müssen sie in ihrer dissoziierten Form vorliegen (33).

Durch diese Eigenschaft ergeben sich klinisch diverse Einschränkungen in der Anwendung. Zum Beispiel herrscht in entzündlichem Gewebe ein saurer ph-Wert vor, die Lokalanästhetika können so nur schwer dissoziieren, wodurch sie in ihrer Wirkung stark beeinträchtigt werden (9).

Bei einem gemischten Nerv gibt es eine typische Abfolge der unterbrochenen Reizleitung, diese ist besonders bei der Regionalanästhesie zu beachten – siehe Tab. 6.

| | Faser | Auswirkung |
|---|-----------------------------|----------------------------|
| 1 | C (autonom) | Vasodilatation |
| 2 | A-delta (Temperatur) | warmes Gefühl |
| 3 | A-gamma (Schmerz) | Anästhesie |
| 4 | A-beta (Druck u. Berührung) | Sensibilitätseinschränkung |
| 5 | A-alpha (motorisch) | Paralyse |

Tabelle 6: Reihenfolge der Reizaufhebung in der Regionalanästhesie bei LA - 1 nach 5 verlaufend (nach 33).

Lokalanästhetika lassen sich anhand ihrer Wirkdauer in kurz-, mittellang- und langwirksame Substanzen einteilen. Esterverbindungen werden in Blut und Gewebe durch Cholinesterase schnell abgebaut. Der Abbau von Amidverbindungen in der Leber erfolgt langsamer. Mitunter werden auch Zusätze wie Adrenalin beigefügt, um so die Wirkdauer zu verlängern und zudem eine Abnahme der Blutungsintensität zu erzielen. Alternativ können auch ADH-Analoga zugesetzt werden. Die Anwendung von vasokonstriktiven Zusätzen ist allerdings strengen Richtlinien untergeordnet. Die Wirkung von Lokalanästhetika ist nicht selektiv, sondern zeigt sich auch an VNS, ZNS sowie systemisch. Am Herzen haben sie negativen Einfluss auf Chronotropie, Dromotropie, Bathmotropie und Inotropie. Hypotonie, Herzrhythmusstörungen und Kreislaufversagen können die Folge sein. Die Vigilanz kann eingeschränkt sein und sich bis zum Koma vermindern, ebenso können eine gesteigerte Erregbarkeit und Krämpfe sowie Zustände von Atemdepression auftreten (33).

Allergische Reaktionen treten bei der Verwendung von Esterverbindungen vor allem bei den Metaboliten Paraaminobenzoensäure und Methylparaben (Konservierungsstoff) auf. Tatsächliche allergische Reaktionen treten bei Amidverbindungen selten auf (9).

In der postoperativen Schmerztherapie werden meist Bupivacain, Ropivacain sowie Levobupivacain verwendet. Ropivacain und Levobupivacain weisen in Bezug auf die kardiovaskuläre Toxizität ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf als Bupivacain (19).

2.11.2 Nicht-Opioidanalgetika

Diese wirken über die Hemmung der Cyclooxygenase in der Prostaglandinsynthese. Es wird zwischen nicht-sauren und sauren Analgetika aus dem Nicht-Opioidkreis unterschieden. Nicht-saure (Paracetamol, Metamizol) wirken zentral analgetisch und antipyretisch, saure Nicht-Opioidanalgetika (ASS, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen) wirken hingegen analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch (reichern sich im entzündlichen Gewebe an) – saure Nicht-Opioidanalgetika werden auch als NSAID (non steroidal anti inflammatory drugs) bezeichnet (33).

2.11.2.1 Nicht-saure Nicht-Opioidanalgetika

2.11.2.1.1 Paracetamol

Man nimmt für Paracetamol einen vorwiegend zentralen Wirkort an, der jedoch noch nicht eindeutig belegt ist. Gegenwärtig wird von einer hemmenden Komponente auf die Cyclooxygenase 3 im zentralen Nervensystem ausgegangen, was sowohl für seine schwache antiinflammatorische als auch seine gute gastrointestinale Verträglichkeit sprechen würde. Paracetamol wirkt gut analgetisch und antipyretisch, es wird bei leichten und mittelstarken Schmerzen verwendet (vgl. 35). Es findet eine überwiegend hepatische Metabolisierung zu Glucuronsäure- und Schwefelsäurekonjugaten statt, welche reanal ausgeschieden werden. Ein geringer Anteil wird über CYP-Oxygenasen in N-Acetyl-p-Benzochinonimin umgewandelt, dies wird über Glutathion inaktiviert und danach als Mercaptursäurekonjugat im Harn ausgeschieden (34).

Eine niedrige Glutathion-Aktivität bei Neugeborenen sowie eine Störung in der Glutathion-Synthese, wie sie bei einem Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel vorkommen, sind Kontraindikationen von Paracetamol, da die toxischen Metabolite dadurch nicht ausgeschieden werden können (33).

Der Wirkstoff wird postoperativ vor allem intravenös verabreicht. Im Unterschied zur oralen Applikationsform besteht bei der intravenösen Gabe bis zu 2000mg/d eine lineare Dosis-Wirkungsrelation. Speziell in Kombinationsgabe mit Opioiden konnte postoperativ belegt werden, dass sich dadurch Opioide einsparen lassen. Bei einer Dosierung von über 100mg/kg KG sind schwere Leberschäden bis hin zum Leberzerfallskoma zu erwarten, daher sollte die Tageshöchstdosis von 4g für gesunde Erwachsene nicht überschritten werden. Bei Kindern wird Paracetamol häufig mit sehr gutem Erfolg eingesetzt, die Dosierung muss aber auch bei ihnen entsprechend angepasst werden (19).

Die gleichzeitige Einnahme mit Alkohol führt auf Grund der Abbaumechanismen zu schwerer Lebertoxizität. Aus ähnlichen Gründen ist auch bei der Anwendung mit Leberenzym-induzierenden Medikamenten die Indikation genau zu prüfen. Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin kann durch Paracetamol ebenfalls herabgesetzt sein. Was die teratogenen Eigenschaften von Paracetamol betrifft, konnten keine Hinweise erbracht werden, weshalb das Medikament auch in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden kann (35).

2.11.2.1.2 Metamizol

Metamizol gehört ebenfalls in die Gruppe der nicht-sauren Analgetika; es wirkt hauptsächlich analgetisch, antipyretisch, spasmolytisch und in sehr geringem Umfang auch antiphlogistisch. Unter den Nicht-Opioidanalgetika hat es die stärkste analgetische Wirkeigenschaft, weshalb es gerne bei akuten starken Schmerzzuständen eingesetzt wird. Einen besonderen Stellenwert hat es auch bei spastischen Schmerzen, hohem Fieber und auch bei Tumorschmerzen (33).

Postoperativ eignet sich die intravenöse Applikation von Metamizol sehr gut in Form einer Kurzinfusion, um so einen drastischen Blutdruckabfall durch das Infundieren zu vermeiden. Eine sehr seltene Nebenwirkung der Anwendung stellt die Agranulozytose dar, nach Absetzen des Medikamentes ist diese aber im Regelfall reversibel (19).

Bei zu rascher i.v.-Gabe kann es wie erwähnt zudem zu Blutdruckabfällen kommen, die bis hin zur Schockierung führen können. Sowohl die Rotfärbung des Urins als auch Krampfanfälle wurden beschrieben (33).

Eine Tagesdosis von 3000mg sollte für Erwachsene nicht überschritten werden, der normale Dosierungsbereich bewegt sich zwischen 500mg und 1000mg. In der postoperativen Schmerztherapie wird Metamizol häufig mit schwachen Opioiden kombiniert. In Schwangerschaft und Stillperiode ist Metamizol kontraindiziert, des Weiteren soll es nicht mit Alkohol kombiniert werden (35).

2.11.2.2 Saure Nicht-Opioidanalgetika, NSAID

2.11.2.2.1 Klassische NSAID beschrieben am Beispiel ASS

Diese hemmen Cyclooxygenase 1 (COX-1) und Cyclooxygenase 2 unselektiv und greifen so negativ in die Prostaglandinsynthese ein. Die analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen Wirkungen der NSAID sind hauptsächlich auf die COX-2-Hemmung zurückzuführen. In die Gruppe der klassischen NSAID gehören Substanzen wie: ASS,

Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen und Naproxen. Sie reichern sich vor allem in der Magenwand, der Niere, der Leber und in entzündlichem Gewebe an, in der Muskulatur, im Fettgewebe und im ZNS hingegen nur in sehr geringem Ausmaß. Eine Ausnahme dabei bilden hohe Dosen von ASS und Indometacin, bei denen es auch im ZNS zu einer Anreicherung kommen kann. Man kann die NSAID auch in verschiedene Wirkdauerklassen wie kurz-, mittellang- und lang wirksame Substanzen einteilen (33).

ASS oder Acetylsalicylsäure ist wohl der bekannteste Vertreter dieser Klasse. ASS azetyliert irreversibel die COX-1 in den Thrombozyten, deren Thromboaggregationsfähigkeit (über Thromboxan A₂) zeitlebens inhibiert bleibt. Daneben geschieht selbiges auch im Gefäßendothel, nur wird dort die Prostacyclinbildung (PGI-2) gehemmt. Im Unterschied zu den Thrombozyten kann das Gefäßendothel allerdings wieder Cyclooxygenasen bilden, wodurch der gerinnungshemmende Effekt dauerhaft nur auf die Blutplättchen beschränkt bleibt. ASS wird niedrigdosiert zur Sekundärprophylaxe von thromboembolischen Ereignissen verwendet. Häufig kommt es zu Nebenwirkungen in Form von Blutungen im Bereich des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes, weiters möglicherweise zu Übelkeit, Erbrechen und Sodbrennen. Auch wird die Nierenfunktion herabgesetzt, was zu Flüssigkeits- und Salzretention führt. Durch eine vermehrte Bildung von Leukotrienen kann es zum so genannten Aspirinasthma kommen. ASS verstärkt die Wirkung von gerinnungs- und thrombozytenaggregationshemmenden Medikamenten, z.B. SSRIs. Die Wirkungsstärke von anti-hypertensiven Medikamenten wie z.B. ACE-Hemmern kann reduziert sein, was bei einer kombinierten Anwendung bedacht werden. In den letzten 3 Schwangerschaftsmonaten sollte ASS nicht eingenommen werden, wohl aber kann in der Stillzeit eine gelegentliche Einnahme vertreten werden. Die Kombination von zwei verschiedenen NSAID ist aufgrund von Neben- und Wechselwirkungsmechanismus absolut kontraindiziert (35).

Die Anwendung bei Kindern ist genau zu prüfen, um etwa bei Kindern mit einer viralen Infektion ein Reye-Syndrom zu verhindern (33).

2.11.2.2.2 Selektive Cox-2-Hemmer

Diese werden auch Coxibe genannt. Wie ihr Name, der sich auf gemeinsame Eigenschaften und weniger auf Strukturmerkmale bezieht, schon sagt, hemmen sie selektiv die COX-2. Ihnen wird ein besseres Sicherheitsprofil in der Anwendung als den klassischen NSAR zugeschrieben, sie zeigen außerdem keine Wirkung auf die

Thromboaggregation. Allerdings haben Coxibe auch deutliche Nebenwirkungen in der längeren Anwendung. Unter ihrem Einfluss kann es zu Nierenfunktionsstörungen oder Wundheilungsstörungen bei gastrointestinalen Ulcera kommen. Die Substanzen Rofecoxib und Valdecoxib wurden auf Grund von kardiovaskulären Ereignissen vom Markt genommen (vgl. 35).

Coxibe sind bei schwerer Leber- und Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz (Nyha II-IV), KHK, aktiven Ulcerationen oder Blutungen des Gastrointestinaltrakts (GIT) sowie in der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Metabolisierung wird über Cytochrom-P-450 vermittelt, woraus sich Interaktionen mit anderen, über diesen Abbaumechanismus agierenden Medikamenten ergeben. Coxibe weisen nach oraler Einnahme einen meist verzögerten Wirkungseintritt von 24 - 48 h auf, weshalb sie für die akute Schmerztherapie weniger geeignet sind. Häufig werden sie bei schmerzhaften rheumatischen Erkrankungen eingesetzt (33).

Mittlerweile gibt es auch für die intravenöse Applikation geeignete Coxibe, diese wirken sehr schnell, sind allerdings nicht unumstritten. So wurde das i.v. Parecoxib Dinastat in der Schweiz vom Markt genommen und in den USA aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht zugelassen (36).

2.11.3 Opioide

Unter der Bezeichnung Opioide werden alle Substanzen verstanden - ob natürliche, halb- oder vollsynthetische - welche mit Opioidrezeptoren interagieren und zudem morphinartige Wirkungen auslösen. Der Begriff umfasst dabei auch endogene, exogene, peptidische und nicht-peptidische Liganden.

Der Ausdruck Opiate hingegen bezieht sich auf Alkaloide, welche aus dem Schlafmohn gewonnenen wurden und meint dabei nicht nur natürliche Stoffe, sondern auch aus diesen gewonnene halb-synthetische Verbindungen(37).

Bei Opioiden handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe von Substanzen, welche chemisch in verschiedene Klassen eingeteilt werden können. So unterscheidet man zwischen 4,5-Epoxymorphinanen (z.B. Morphin oder auch Hydromorphon), Piperidinen und Phenylpiperidinen (z.B. Fentanyl), Diphenylaminen (z.B. Piritramid oder auch Methadon) und Cyclohexanolen (z.B. Tramadol oder auch Tillidin). Opioide unterscheiden sich weiters in ihrer Affinität zu den Opioidrezeptoren. Man unterscheidet reine Agonisten, welche eine hohe intrinsische Aktivität aufweisen, partielle Agonisten mit geringer intrinsischer Aktivität und Antagonisten mit fehlender intrinsischer Aktivität. Weiters gibt es gemischte Agonisten-Antagonisten, welche je nach ihrer Affinität zu den

unterschiedlichen Opioidrezeptoren ihre Wirkungen entfalten (38).

Pharmakologisch werden mehrheitlich die Rezeptorsubtypen μ , κ und δ mit ihren unterschiedlichen Wirkmechanismen beschrieben – vgl. Tab. 7.

| Opioidrezeptor | μ | κ | δ |
|-------------------|---|---|---|
| Wirkungen | <ul style="list-style-type: none"> • Analgesie • Atemdepression • Abhängigkeit • antitussiv • Emesis • Obstipation | <ul style="list-style-type: none"> • Analgesie • Dysphorie • Sedation | <ul style="list-style-type: none"> • Analgesie • Dysphorie • Halluzination |
| Agonist | <ul style="list-style-type: none"> • β-Endorphin • Morphin • Pethidin • Fentanyl • L-Methadon • Buprenophin (partiell) | <ul style="list-style-type: none"> • Dynorphin • Morphin • Pentazocin | <ul style="list-style-type: none"> • Enkephalin • Morphin |
| Antagonist | <ul style="list-style-type: none"> • Naloxon • Naltrexon • Buprenophin (partiell) • Pentazocin | <ul style="list-style-type: none"> • Naloxon • Naltrexon • Buprenophin | <ul style="list-style-type: none"> • Naloxon • Naltrexon |

Tabelle 7: Opioidrezeptorsubtypen, Wirkungen und an ihnen wirksame Agonisten und Antagonisten (nach 33).

Alle 3 Rezeptorsubtypen werden in allen nozizeptiven und die Nozizeption modulierenden Arealen sowohl im peripheren Nervensystem (PNS) als auch im zentralen Nervensystem (ZNS) nachgewiesen. Die unterschiedlichen Subtypen können in funktionell unterschiedlichen Arealen und Zelltypen in Gehirn und Rückenmark additiv oder gegenläufig interagieren. Bei den Opioidrezeptoren handelt es sich um transmembranöse Proteine, welche an inhibitorische G-Proteinen gekoppelt sind. Eine intrinsische aktive Ligandenbindung führt zur Hemmung der Adenylatcyklase. Durch die so gehemmte cAMP-abhängige Proteinkinase A können keine Phosphorylierungsreaktionen mehr stattfinden. In weiterer Folge hyperpolarisiert die Zellmembran und es kommt zur Öffnung der K^+ -Kanäle und zum Verschluss der Ca^{++} -Kanäle. Das Resultat ist eine Abnahme der neuronalen Erregbarkeit für eintreffende Reize (38).

Weiters aktivieren sie noch Phospholipasen wie PLC, PLD2 und PLA2 und mitogen-assoziierte Kinasen (37).

Die analgetische Wirkung der Opioide entsteht auf spinaler Ebene durch direkte oder indirekte Hemmung der synaptischen Weiterleitung von prim.-afferenten auf die spinothalamischen Neurone und auf supraspinaler Ebene durch die Stimulation von absteigenden hemmenden Bahnen. Es werden auch die neuronalen Aktivitäten in Thalamuskernen und Kortex gemindert (38).

Die Rolle der endogenen Opioidrezeptoragonisten sollte nicht unterschätzt werden. Zu ihnen zählen unter anderem β -Endorphin, Enkephalin und Dynorphin. β -Endorphin ist ein Agonist am μ -Subtyp, sein Vorläuferprotein ist das Proopiomelanocortin (POMC), aus dem auch das Adreno-Corticotrophe-Hormon (ACTH) und das Melanozyten-Stimulierende-Hormon (MSH) gebildet werden. Enkephalin ist ein Agonist am δ -Subtyp, Dynorphin am κ -Subtyp. Die einzelnen endogenen Opioidrezeptorsubtypen lassen sich auch noch weiter unterteilen, ihnen gemein ist eine physiologische Funktion in der endogenen Schmerzverarbeitung. Sie beeinflussen weiters die Steuerung der Darmfunktion bzw. des Kreislaufsystems. In der schmerztherapeutischen Anwendung spielen sie jedoch nur eine untergeordnete Rolle, da sie als Peptidhormone nicht intestinal resorbiert werden können und auch nicht ZNS-gängig sind (33).

Als Referenzsubstanz der Opioide dient Morphin; alle anderen Opioide zeigen ein ähnliches pharmakodynamisches Profil. Was allerdings ihre analgetische Potenz, ihre Bioverfügbarkeit, ihre Pharmakokinetik und ihre Biotransformation in etwaige aktive Metabolite betrifft, bestehen oft erhebliche Unterschiede zwischen den Pharmaka (38). Zudem treten unter Umständen aufgrund genetischer Polymorphismen in Opioidtransportern in der Anwendung große intraindividuelle Unterschiede zwischen applizierter Dosis und Plasmaspiegel bzw. klinischem Effekt auf. So finden sich bei Poor-Metabolizern signifikant niedrigere Plasmaspiegel der Metabolite als bei Extensive-Metabolizern (37 nach 38).

Unter den Nebenwirkungen von Opioiden ist allen voran die Atemdepression gefürchtet, auf zentraler Ebene kommt es zu Sedierung, Übelkeit, Erbrechen und Miosis. Periphere Effekte sind unter anderem Obstipation, Miktionsstörungen, Koliken, eine Vasodilatation und Bronchokonstriktion sowie Juckreiz. Die Wirkungen der Opioide unterliegen einer Toleranzentwicklung mit Ausnahme von zwei Erscheinungen, nämlich der Obstipation und der Miosis. Klinisch tragend wird vor allem eine Toleranzentwicklung bei einer akuten Schmerztherapie von über 5 Tagen. Bei der klinischen Anwendung von Opiaten in einem kurzen Zeitraum spielen die psychische und physische Abhängigkeit eine untergeordnete Rolle (38).

2.11.3.1 Pharmakodynamik von μ -Opioid-Agonisten

Wie bereits beschrieben, wirken Agonisten des μ -Opioidrezeptors im ZNS schmerzhemmend auf spinaler und supraspinaler Ebene. Auf Rückenmarksebene haben sie eine inhibierende Wirkung auf die Freisetzung primär-afferenter Transmitter wie Glutamat und Substanz P und unterbinden so die Übertragung der Reize auf spino-thalamische Projektionsneurone. Auf supraspinaler Ebene werden efferente Nervenbahnen stimuliert, welche eine hemmende Wirkung auf die Erregungsübermittlung von primär-afferenten Fasern zum Tractus spinothalamicus haben. μ -Rezeptoren finden sich auch in Thalamus, sensomotorischem Kortex und limbischem System, bei ihrer Aktivierung passen sie die empfundene Stärke und die emotionale Wahrnehmung des Schmerzreizes an (vgl. 37).

2.11.3.1.1 *Pharmakodynamische Auswirkungen von μ -Opioid-Agonisten auf das ZNS*

Aktories Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie (37) fasst die pharmakodynamischen Auswirkungen von μ -Opioid-Agonisten auf das ZNS wie folgt zusammen:

- **Euphorie:** Durch μ -Ligandenbindungen in der Area tegmentalis ventralis des Mittelhirns kommt es zur Inhibition von hemmenden GABAergen Interneuronen, wodurch in weiterer Folge eine Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens erfolgt. Dieser Mechanismus ist für das Auftreten von euphorischem, kritiklosem Wohlbefinden verantwortlich. Die Euphorie steht auch in Zusammenhang mit der Ausbildung von Craving-Mechanismen der Suchtentwicklung. Bei chronischen Schmerzpatienten ist das Gefühl der Euphorie wesentlich schwächer ausgeprägt und wirkt einer Suchtentstehung entgegen.
- **Sedierung:** Die μ -vermittelte Sedierung entsteht durch Inhibition im aufsteigenden Teil der Formatio reticularis. Die Sedierung wirkt sich auf die Verkehrstüchtigkeit aus, bei einer längeren Anwendung zeigt sich aber eine Toleranzentwicklung, welche unter Umständen zum eingeschränkten Wiedererlangen der Fahrtüchtigkeit führen kann.
- **Atemdepression:** Die Empfindlichkeit des medullären Atemzentrums für den CO₂-Partialdruck im Blut wird herabgesetzt, die μ -Rezeptorbindung unterdrückt auch die medulläre Regulation des Atemrhythmus. Der supprimierende Effekt auf das Atemzentrum tritt bei Gesunden schon bei der Verabreichung von normalen Standarddosen eines Opioides auf. Bei Schmerzpatienten tritt dieser Effekt bei

Standarddosen in dieser Form weniger auf, da Schmerz einer atemsupprimierenden Wirkung von μ -Opioid-Agonisten entgegenwirkt. Nichtsdestotrotz ist der Exitus bei Opioidintoxikationen beinahe gänzlich durch Atemdepression verursacht.

- **Antitussive Wirkung:** μ -Opioid-Agonisten besitzen eine dämpfende Wirkung auf das Hustenzentrum, dieser Umstand wird therapeutisch bei unproduktiven Husten mit schwachen Opioiden ausgenützt.
- **Emetische Wirkung:** Durch die Stimulation der Chemorezeptor-Triggerzone der Medulla oblongata kommt es zu Erbrechen, bei weiterem Verlauf der Therapie bildet sich diesbezüglich häufiger eine Toleranz aus. Um dem entgegenzuwirken, verabreicht man am Beginn der Therapie häufig antiemetische Substanzen.
- **Muskelrigidität:** Durch die Reizung der μ -Rezeptoren im Striatum und Locus coeruleus, vor allem bei Verwendung von hochpotenten Opioiden, kommt es zu Muskelrigidität. Diese kann in weiterer Folge sekundär die Atmung supprimieren.
- **Konvulsionen:** Durch die GABAerge Hemmung von Interneuronen im Hippocampus können μ -vermittelt Konvulsionen auftreten, allerdings erst bei Dosierungen weit jenseits des für die Analgesie nötigen Wirkstoffspiegels.
- **Hypothermie:** Das temperaturregulierende Zentrum liegt im Hypothalamus und wird durch μ -Opioid-Agonisten reguliert, bei entsprechender Opioidanwendung kommt es zu einem Abfall der Körpertemperatur.
- **Miosis:** Im Edinger-Westphal-Kern können Nervenzellen von μ -Opioid-Agonisten stimuliert werden und so eine Pupillenkonstriktion verursachen. Bei Intoxikationen mit Opioiden sind „stecknadelgroße“ Pupillen typisch zu beobachten, auch bei einer Langzeitanwendung von Opioiden ist hier der Toleranzeffekt nicht sonderlich ausgeprägt.
- **Blutdrucksenkung:** Durch eine Hemmung der Baro-Reflexe kommt es zum Auftreten von orthostatischen Blutdruckabfällen nach dem Aufrichten des Körpers.
- **Bradykardie:** Stimulierte μ -Opioidrezeptoren in den dorsalen Vagus-kernen verursachen eine Absenkung der Herzfrequenz.
- **Hormonfreisetzung:** Die μ -Opioid-Agonisten unterdrücken die Abgabe von Gonadotropin-releasing-Hormon im Hypothalamus – was zu Zyklusstörungen führen kann. Es kommt auch zu einer vermehrten Diurese, vermittelt durch die gesteigerte Abgabe von Vasopressin aus dem Hypophysenhinterlappen (37).

2.11.3.1.2 Pharmakodynamische Auswirkungen von μ -Opioid-Agonisten auf das PNS

Pharmakodynamische Auswirkungen von μ -Opioid-Agonisten auf das PNS beschrieben nach Aktories Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie (37).

- **Analgesie:** Durch die an den peripheren Nervenendigungen von afferenten Nozizeptoren liegenden μ -Opioidbindungsstellen wird die μ -rezeptorvermittelte periphere Sensibilisierung durch eine entsprechende Opioidgabe gehemmt.
- **Verminderung der Motilität des Magen-Darm-Trakts:** μ -Agonisten erhöhen den Tonus des Magen-Darmtrakts durch ihre Wirkung auf die peristaltische Muskulatur. Die Folge sind eine verzögerte Magenentleerung und spastische Obstipation. Die μ -Agonisten verhindern auch den Übertritt von Wasser und Elektrolyten in das Darmlumen bei Diarrhoe, was therapeutisch eingesetzt werden kann. Neben diesen Effekten des peripheren enteralen Nervensystems haben auch zentrale und vagale μ -Agonisten vermittelte Reize Einfluss auf die Darmfunktion. Ähnlich der Miosis bilden sich bei der Obstipation zudem kaum Toleranzeffekte aus – was bei einer längeren Anwendung von Opioiden zu einer Begleitmedikation mit Laxantien führt.
- **Hemmung des Gallenflusses:** μ -Agonisten können zum Spasmus des Sphinkter-Oddi und so zum gehemmten Abfluss von Galle sowie Pankreassekreten führen.
- **Harnretention:** Auch die glatte Muskulatur des Harnblasenschließmuskels ist von spastischen Tonuserhöhungen betroffen; zudem kommt es zu einer Inhibition des Miktionsreflexes. Die Auswirkungen dieser Umstände spiegeln sich in Harnverhalt und der Gefahr einer Blasenruptur wieder (37).

2.11.3.1.3 Weitere pharmakodynamische Auswirkungen von μ -Opioid-Agonisten beschrieben nach Aktories Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie

Pharmakodynamische Auswirkungen von μ -Opioid-Agonisten beschrieben nach Aktories Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie (37).

- **Einfluss auf das Immunsystem:** μ -Opioid-Agonisten haben supprimierende Effekte auf die humorale und zelluläre Immunmodulation. Sie unterdrücken sowohl die Antikörperproduktion als auch die Aktivität der natürlichen Killerzellen und der Phagozyten; diese Einflüsse werden auf zentralen und peripheren μ -Rezeptorwegen vermittelt. Heroinabhängige konnten mit einer erhöhten Anfälligkeit für die Infektion mit dem HI-Virus in Korrelation gebracht werden. Heroin, ein μ -Opioid-Agonist, erhöht die Expression der Chemokinrezeptoren CCR5 und CCR3, welche Korezeptoren für den HI-Virus sind.
- **Histaminausschüttung:** Das Gewebshormon Histamin wird nicht über einen μ -Rezeptor vermittelten Weg abgegeben. Dennoch tritt vor allem bei Morphin und Pethidin Urticaria, Juckreiz und eine Schweißneigung auf; bei den meisten anderen Opioiden kommt es hingegen nicht zu diesen Reaktionen (37).

2.11.4 Kontraindikationen für μ -Opioidrezeptor-Agonisten

Bei Opioidgabe können bestehende Lungenerkrankungen wie eine chronische Bronchitis oder ein Emphysem zu einer Hyperkapnie führen. Perinatale Anwendungen bergen das Risiko von Atemdepression bei Neugeborenen. In Verbindung mit Schädelhirntraumata bergen μ -Opioid-Agonisten die Gefahr, den intrakraniellen Druck weiter zu erhöhen. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Gallen- oder Nierenkoliken zählen nicht zu den bevorzugten Anwendungsgebieten von μ -Opioid-Agonisten, da sie auf die glatte Muskulatur wirken – eine Ausnahme stellt Pethidin dar, da es auch über eine spasmolytische Wirkkomponente verfügt (37).

2.11.5 Interaktionen von μ -Opioidrezeptor-Agonisten

Es kann durch Phenolthiazide, Alkohol, Monoaminoxidase-Inhibitoren sowie tricyclische Antidepressiva bei der gleichzeitigen Anwendung von μ -Opioid-Agonisten zu gesteigerter Sedierung, Atemdepression und Blutdrucksenkung kommen (37).

2.11.6 Verwendete Opioide in der PCIA am Univ.-Klinikum Graz

In der postoperativen Schmerztherapie werden je nach Indikation sowohl schwache als auch starke Opioide in unterschiedlichster Form verwendet. Im folgenden Teil soll insbesondere auf die Substanzen Morphin (Vendal®), Piritramid (Dipidolor®) und Hydromorphon (Hydal®) eingegangen werden. Mögliche allgemeine pharmakodynamische Auswirkungen der angeführten Opioide werden nicht näher beschrieben, da sie bereits im oben angeführten Teil besprochen wurden.

2.11.6.1 Allgemeine Empfehlungen von Opioiden in ihrer Anwendung

Generell kann eine zu schnelle i.v. Applikation von Opioiden zum Auftreten von Atemdepression führen. Bei älteren Patienten und Patienten mit Lebererkrankungen sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden. Ein erhöhtes Maß an Vorsicht in der Anwendung von Opioiden ist bei Patienten mit Alkoholintoxikation, Krampfanfällen, Kopfverletzungen oder erhöhtem Hirndruck geboten, ebenso bei sedierten oder bei kreislaufinstabilen Patienten. Wechselwirkungen ergeben sich vor allem bei Anwendung von Anästhetika, Tranquilizern, Schlafmittel, Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva, Antiemetika, Antihistaminika und anderen Opioiden sowie Alkohol, Muskelrelaxantien und Antihypertensiva. Patienten müssen über eine Interaktion mit Alkohol aufgeklärt werden, vor allem über eine in diesem Zusammenhang mögliche Atemdepression. Bei der Anwendung sämtlicher Opioide gilt, dass sie die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Eine gleichzeitige Gabe mit MAO-Hemmern kann zentrale paroxysmale Erregungszustände oder Blutdruckregulationsstörungen auslösen. Aus diesem Grund sollten MAO-Hemmer rechtzeitig, also 10 Tage vor der Anwendung, abgesetzt werden. Eine Kombination mit anderen zentral dämpfenden Substanzen kann zu einer verstärkten Wirkung führen. Bei der Anwendung von Opioiden im Verlauf einer Geburt kann es zu einem atemdepressiven Einfluss auf das Kind kommen. Die Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit kann vor allem bei unsachgemäßer, regelmäßiger Gabe erfolgen, weniger jedoch bei der Therapie von schweren Schmerzzuständen. Ein abruptes Absetzen von

Opioiden oder die Anwendung eines Antagonisten kann ein Entzugssyndrom auslösen (vgl. 40–42).

2.11.6.2 Dipidolor®/Piritramid

Aus der Fachinformation von Janssen – Cilag Pharma geht hervor:

Der Wirkstoff von Dipidolor® ist Piritramid, ein Diphenylpropylpiperidinderivat; es gilt als starkes narkotisches Analgetikum mit schnellem Wirkungseintritt (1-2 min.) bei intravenöser Applikation und hat eine Wirkdauer von 4 – 6 h. Der analgetische Effekt wird durch eine μ -Opiatrezeptorbindung im Rückenmark und in höheren Schmerzzentren wie Thalamus und Cortex hervorgerufen. Allgemein wird Piritramid gut vertragen, Nausea, Erbrechen, Obstipation und Atemdepression treten unter der Anwendung weniger häufig auf als unter Morphin. In seltenen Fällen kann es signifikante kardiovaskuläre Veränderungen wie Hypertonie und Bradikardie verursachen. Die Antagonisierung ist mit Naloxongaben möglich. Die Metabolisierung von Piritramid findet in der Leber statt, die genaue Struktur seiner Metaboliten wurde von Janssen – Cilag Pharma nicht untersucht. Die farblose Substanz kann i.v, i.m. und s.c. verabreicht werden. Eine besonders schnelle Schmerzlinderung lässt sich bei intravenöser Verabreichung erzielen, wobei 7,5 – 22,5 mg langsam (10mg pro min.) injiziert werden. Eine gleichzeitige Therapie mit Neuroleptika (z.B. Haloperidol) kann die Wirkung verstärken, was auch bei der Neuroleptanalgesie bewusst eingesetzt werden kann. Die momentanen Informationen reichen nicht aus, um eine sichere Anwendung in der Schwangerschaft abschätzen zu können. Tierexperimentell konnten keine teratogenen Eigenschaften nachgewiesen werden, aus Gründen der Sicherheit wird die Anwendung in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten allerdings nicht empfohlen. Piritramid wird auch in der Muttermilch nachgewiesen, weshalb eine Stillkarenz von 24 h nach der Anwendung empfehlenswert ist. Der Wirkstoff wurde in 7 klinischen Studien von Janssen – Cilag Pharma getestet, dabei wurde mindestens einmal 15 mg Dipidolor® i.m. verabreicht. Die Inzidenz von Nebenwirkungen betrug dabei 15% für erhöhte Herzfrequenz, 13,1% für erniedrigten Blutdruck und in 9,9% der Fälle kam es zum Auftreten von Stupor. Außerdem wurden in der klinischen Anwendung sehr häufig eine erhöhte Herzfrequenz und ein erniedrigter Blutdruck festgestellt. (40).

Die Ausscheidung von Piritramid erfolgt hauptsächlich über den Faeces und daher auch ohne Beteiligung der Nieren. Bei wiederholter Injektion oder Infusion wurden Reizungen

der Venenwand beobachtet. Eine Kombination mit NSAID oder anderen Nicht-Opioiden ist sinnvoll, hingegen sollte eine Kombination mit anderen Opioiden abgelehnt werden.

Bei einer Überdosierung von Piritamid sollte darauf geachtet werden, dass die Halbwertszeit von Naloxon wesentlich geringer ist als die von Piritramid (19)

Die äquianalgetische Potenz von Dipidolor® bzw. seinem Wirkstoff Piritamid beträgt im Vergleich zu Morphin 0,7 und ist damit in seiner Anwendung zur Schmerzstillung hinsichtlich der Wirkstärke etwas schwächer als Morphin (37).

Piritramid besitzt im Vergleich zu Fentanyl und Sufentanyl eine deutlich längere kontextsensitive Halbwertszeit (43).

2.11.6.3 Vendal®/Morphin

Aus der Fachinformation von Gerot Pharma für seine 10 mg Ampullen geht hervor:

Bei Vendal® handelt es sich um das natürliche Opiumalkaloid Morphin. Morphin ist ein Opioidrezeptor-Agonist im ZNS, insbesondere an den μ -Rezeptoren und in geringerem Ausmaß auch an den κ -Rezeptoren (42).

Der pK-Wert des Morphins beträgt 8,2, wodurch bei einem physiologischen pH-Wert des Blutes ca. 80% des Wirkstoffes in seiner hydrophilen ionischen Formen vorliegen. Dieser Umstand ist dafür verantwortlich, dass Morphin nur schlecht die Blut-Hirnschranke passieren kann. Hinzu kommt noch, dass der Effluxtransporter P-Glycoprotein Morphin wieder zurück ins Blut transportiert (37).

Morphindydrochlorid-Trihydrat liegt in wässriger Lösung vor, diese ist klar, farblos bis schwach gelblich und weist einen pH-Wert von 3,0 auf. Vendal® findet bei starken Schmerzen akuter oder chronischer Genese Anwendung. Es kann i.v., i.m., epidural oder intrathekal angewendet werden. Bei i.v. und i.m. Applikation gelangt Morphin rasch in den Kreislauf. So ist bei i.v. Gabe der maximale analgetische Effekt nach 20-30 Minuten zu erwarten, nach i.m. oder s.c. Injektion ist mit einer Latenz von 60-90 Minuten zu rechnen. Der analgetische Effekt hält je nach Applikationsort 2-5 h an, bei epiduraler oder intrathekalen Gabe kann für 12-24 h ein analgetischer Effekt erzielt werden. Morphin wird überwiegend in der Leber, aber auch im Darmepithel metabolisiert. Es kommt dabei zu einer Glucuronidierung der phenolischen Hydroxylgruppe und N-Demethylierung. Die Hauptmetabolite sind vor allem Morphin-3-Glucuronid und in geringerer Menge das biologisch aktive Morphin-6-Glucuronid. Die Metabolite haben erheblich längere Halbwertszeiten. Im Harn werden nach oraler oder parenteraler Verabreichung ca. 80% des verabreichten Morphins wiedergefunden (10% unverändert, 4% Normorphin und 65% als

Glucuronide, wobei Morphin-3-Glucuronid und Morphin-6-Glucuronid im Verhältnis von 10:1 vorliegen. Großen individuellen Schwankungen unterliegt die Eliminationshalbwertszeit von Morphin, welche bei parenteraler Gabe zwischen 1,7 und 4,5 h schwanken kann; es wurden aber auch schon Werte um 9 h gemessen. Ca. 10% der Morphin-Glucuronide werden über den Stuhl ausgeschieden. Eine eventuelle Dosisreduktion ist bei Kindern unter 1 Jahr geboten. Bei epiduraler und intrathekalen Applikation muss die Möglichkeit einer künstlichen Beatmung gegeben sein. Eine Kontraindikation für Vendal® ist auch die Anwendung bei Säuglingen unter 6 Monaten. Bei Kindern von 6-12 Monaten ist eine Indikation besonders streng zu stellen. Zudem ist bei Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion unter Umständen eine Dosisreduktion ratsam. Morphin, der Wirkstoff von Vendal®, hat mutagene Eigenschaften und sollte daher bei zeugungsfähigen bzw. gebärfähigen Personen nur in Verbindung mit einer wirksamen Empfängnisverhütung erfolgen. Morphin ist plazentagängig, weshalb eine Anwendung während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird. Es tritt auch in die Muttermilch über, weshalb eine Anwendung bei der stillenden Mutter ebenfalls nicht empfohlen wird (42).

2.11.6.4 Hydal®/Hydromorphon

Aus der Fachinformation des Zulassungsinhabers Mundipharma für seine 2 mg/ml Ampullen Hydal® geht hervor: Hydromorphon ist ein μ -selektiver, reiner Opioid-Agonist, welcher hauptsächlich auf das ZNS und den Darm wirkt. Seine therapeutische Wirkung entfaltet sich vorwiegend analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedierend. Unter Hydalanwendung kann es auch zu einem Anstieg des Prolaktins im Serum sowie zu einer Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma kommen. Grundsätzlich sollte die Dosis langsam titriert werden, um den gewünschten analgetischen Effekt zu erreichen. Der Wirkeintritt erfolgt i.v. meist innerhalb von 5 Minuten, s.c. meist nach 5-10 min. In beiden Fällen kann mit einem analgetischen Effekt von 3-4 h gerechnet werden. Bei epiduraler Verabreichung kann eine Wirklatenz von $22,5 \pm 6$ min. beobachtet werden; dabei beträgt die Wirkdauer $9,8 \pm 5,5$ h. Diese Werte konnten einer Studie mit 84 Patienten im Alter von 22-84 Jahren entnommen werden. Hydromorphon ist placentagängig, weshalb von einer Anwendung während der Schwangerschaft abgeraten wird. Überwiegend wird es durch direkte Konjugation oder durch Reduktion der Ketogruppe mit der nachfolgenden Konjugation abgebaut. Größtenteils wird Hydromorphon zu Hydromorphon-3-Glucuronid, Hydromorphon-3-Glukosid und Dihydroisomorphin-6-Glucuronid, Hydromorphon-3-

Glukosid und Dihydroisomorphin-6-Glucuroid metabolisiert. Ein kleinerer Anteil der Metabolite liegt auch in Form von Dihydroisomorphin-6-Glykosid, Dihydromorphin und Dihydroisomorphin vor. Metaboliten von Hydromorphon wurden in Plasma, Urin und im humanen Hepatozyten-Test-System festgestellt. Es existieren keine Hinweise, dass Hydromorphon in-vivo durch das Cytochrom P 450-Enzymsystem metabolisiert wird. In-vitro hemmt Hydral® mit einer $IC_{50} > 50 \mu M$ die rekombinanten CYP-Isoformen, einschließlich CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 und 3A4 nur gering. Dadurch ist zu erwarten, dass Hydromorphon den Abbauweg anderer Medikamente, welche über CYP-Enzyme metabolisiert werden, nicht beeinflusst. Eine Anwendung wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen. In Tierexperimenten mit oraler Applikation konnte keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet werden. Bei verabreichten Dosen, welche für das Muttertier toxisch waren, konnte keine teratogene Wirkung auf den Fötus gezeigt werden. Die peripartale/postpartale-Mortalität von Rattenjungen war bei einigen Gruppen erhöht, auch das Körpergewicht war während der Stillzeit geringer ausgeprägt. Allerdings wurden keine Langzeitstudien betreffs der Kanzerogenität durchgeführt(41).

3 Fragestellung

Die patientenkontrollierte intravenöse Analgesie (PCIA) stellt ein Standardverfahren in der postoperativen Schmerztherapie dar. Es besteht langjährige Erfahrung mit Morphin und Piritramid im Rahmen der PCIA, nicht jedoch mit Hydromorphon. Aus dieser Tatsache ergeben sich einige interessante Fragestellungen:

Ist die in der Literatur angegebene äquianalgetische Dosierung von intravenös verabreichtem Hydromorphon zu Morphin und Piritramid korrekt? Ist Hydromorphon in der empfohlenen Dosierung analgetisch mit Piritramid und Morphin vergleichbar, unterscheidet sich die Inzidenz von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen? Gibt es ein unterschiedliches Ansprechen auf Hydromorphon zwischen Männern und Frauen? In der vorhandenen Literatur zum unterschiedlichen Ansprechen auf Opioide zwischen Männern und Frauen sind die Ergebnisse keinswegs eindeutig, was die Fragestellung interessant gestaltet, ob bei Hydromorphon ein Unterschied in der analgetischen Wirkung und in den Nebenwirkungen besteht. Die Unterschiede werden dabei in einer retrospektiven Studie mit Daten von Protokollblättern der Schmerzambulanz des Univ.-Klinikums Graz ermittelt. Zudem stellt sich die Frage, inwiefern diese Ergebnisse im internationalen Kontext zu sehen sind und welche Schlüsse im Sinne der Patienten sich dadurch ergeben.

4 Material und Methoden

4.1 Fälle

Die Fälle wurden aus Pumpenprotokollen der Schmerzambulanz des Grazer Univ.–Klinikums aus dem Zeitraum von 03.11.2009 – 20.07.2011 ausgewählt. Die Protokollblätter lagen in handschriftlicher Form vor. Bei ihrer Durchsicht wurden hinsichtlich von Nebenwirkungen wie z.B. Erbrechen oder Übelkeit sowohl Angaben des betreuenden Arztes als auch des betreuenden Pfllegeteams berücksichtigt und erfasst.

4.1.1 Einschlusskriterien

- PCIA ohne Verfahrenswechsel z.B. auf PCEA
- PCIA ohne Wechsel auf ein anders Pumpenmedikament

4.1.2 Ausschlusskriterien

- Verfahrenswechsel bei der PCIA
- Wechsel des Pumpenmedikamentes bei der PCIA

4.1.3 Patientendaten

Die Protokolle, welche die für die retrospektive Studie relevanten Daten enthielten, stammten aus dem Archiv der Schmerzambulanz und wurden in der Bibliothek der Univ.-Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin Graz erhoben. Die Datenverarbeitung erfolgte indirekt personenbezogen, eine Pseudonymisierung erfolgte mittels fortlaufender Nummerierung.

4.1.4 Datensammlung

Die Patientendaten wurden in eine zuvor erstellte Excel-Tabelle eingegeben und gesammelt. Dabei wurde die Excel-Version 2007 verwendet. Das größte Problem bei der Datensammlung war die Lesbarkeit der Einträge, welche durch den Umstand, dass beim Erstellen der Protokolle Blaupapier verwendet wurde, zusätzlich erschwert wurde.

4.1.5 Datenanalyse und Berechnung

Zur Datenanalyse wurde das Statistikprogramm JMP 9.0 (SAS Institute, Cary, NC) verwendet. Die Ratio von versuchten zu gegebenen Pumpenboli sowie die Berechnung des Patientenalters in Jahren beim Zeitpunkt der Anwendung des Verfahrens wurden mit Excel erstellt.

4.1.6 Diagramme, Tabellen und Abbildungen

Diagramme, Tabellen und Abbildungen wurden mit der Excel-Version 2010 und mit der SPSS-Version 19 (Box-plot) erstellt.

4.1.7 Dokumentierte Daten

- Datum der Anwendung des Verfahrens
- Geburtsdatum
- Geschlecht (sex)
- Körpergröße
- Realgewicht in kg
- Verwendetes Pumpen-Opioid
- Gegebene Boli
- Versuchte Boli
- Gesamtverbrauch in mg
- Liegedauer der Venenverweilkanüle in Stunden
- Übelkeit
- Erbrechen
- Allergien
- Obstipation
- Depression
- Juckreiz
- Empfohlene Zusatzmedikamente
- Begleiterkrankungen – soweit auf dem Protokoll vermerkt
- Diagnose
- Eingriffsart/Eingriff
- C2-Abusus – soweit vermerkt
- Nikotinabusus – soweit vermerkt

4.1.8 Erzeugte Variablen

- Ratio versuchte/gegebene Boli
- BMI
- Normiertes Gewicht für die Opioid-Dosisberechnung
- Alter in Jahren und Monaten beim Zeitpunkt der Anwendung der PCIA

- Gesamtverbrauch mg/kg KG (Normalgewicht oder darunterliegendes Realgewicht)

4.1.9 Statistische Auswertung

Bei der Auswertung wurden deskriptive Statistik, Korrelationsanalysen, Varianzanalysen, t-Tests und Chi-Quadrat-Tests angewendet. Es wurde auch ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

5 Ergebnisse – Resultate

5.1 Allgemeine Bemerkungen

Im Zeitraum von August bis September 2011 wurden 507 Datensätze von Patienten aus handschriftlichen Protokollblättern der Schmerzambulanz des Grazer Univ.-Klinikums erhoben. Die Patientendaten erstreckten sich über den **Zeitraum von 03.11.2009 – 20.07.2011**. Zur Sammlung der Daten wurde eine Excel-Tabelle benutzt. Patientendaten, die nicht leserlich oder unvollständig waren, wurden nicht berücksichtigt.

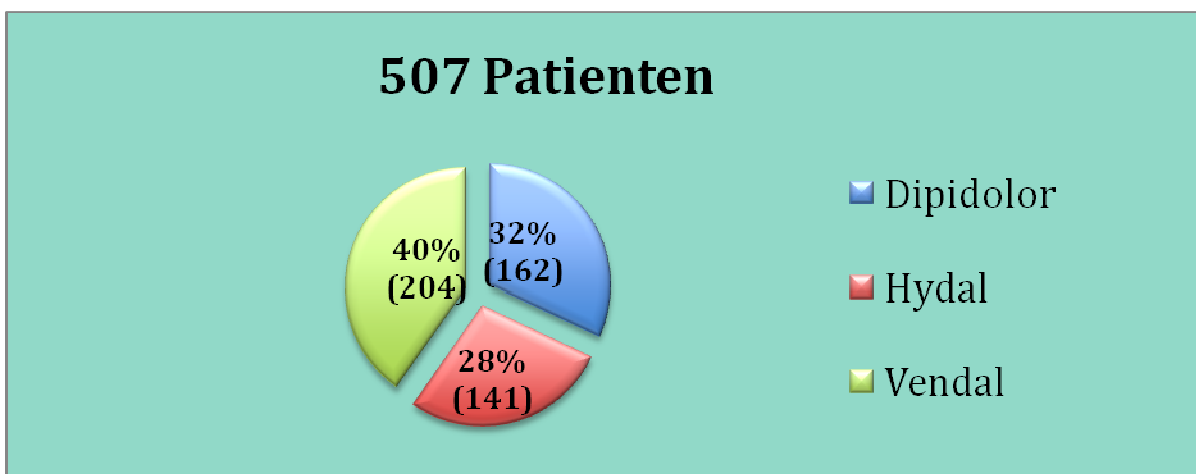


Abbildung 1: Patientenverteilung nach Pumpen-Opioiden.

5.2 Ergebnisse der Datenanalyse

5.2.1 Geschlechterverteilung

Die Studienpopulation setzte sich aus 290 (57%) Männern und 217 (43%) Frauen zusammen und wird in den Abb. 3 und 4 in Relation zu den verwendeten Pumpen-Opioiden dargestellt. Bei der statistischen Auswertung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht und dem verwendeten Opioid aufgezeigt werden.

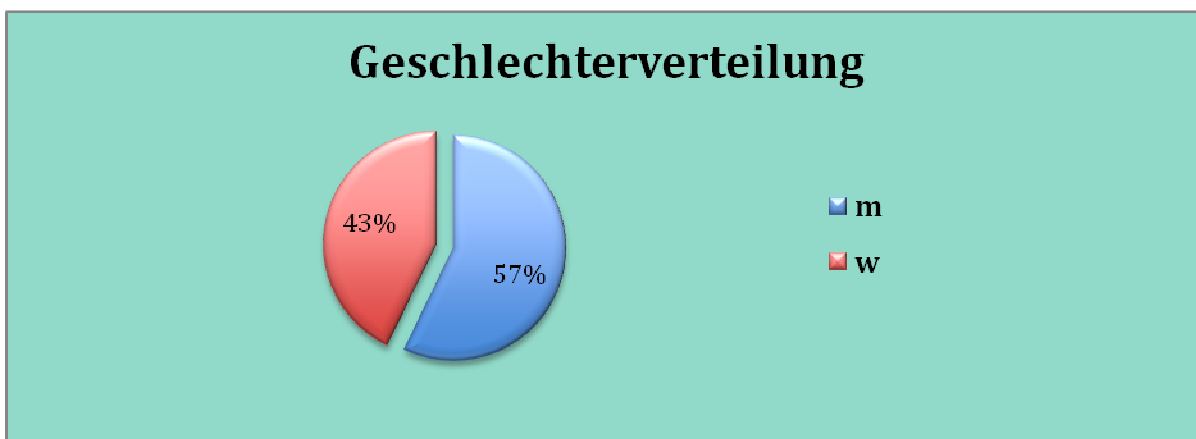


Abbildung 2: Geschlechterverteilung Gesamtpopulation.

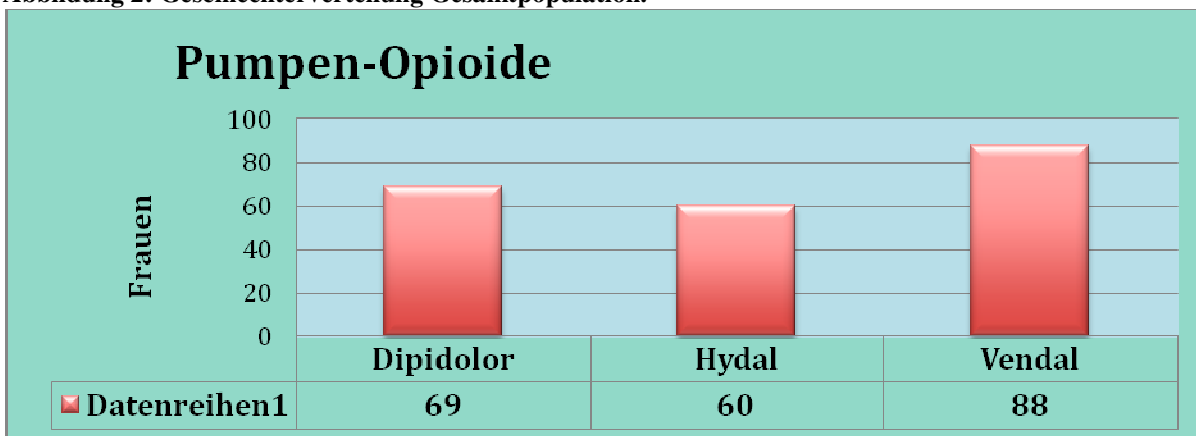


Abbildung 3: Überblick über die bei weiblichen Patienten verwendeten Pumpen-Opioide.

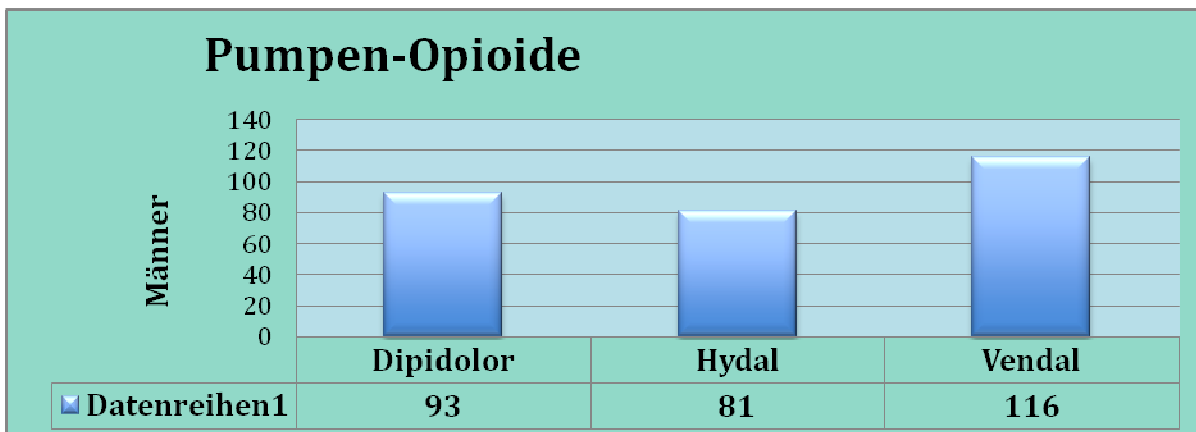


Abbildung 4: Überblick über die bei männlichen Patienten verwendeten Pumpen-Opioide.

5.2.2 Alter

Das Alter der Patienten betrug im Mittelwert bei der Dipidolorgruppe 59 Jahre, der Median lag bei 60 Jahren und deckt sich gut mit dem Mittelwert. Der älteste Patient war 83 Jahre alt und der jüngste 23 Jahre. Bei der Hydalgruppe betrug das durchschnittliche Alter 55 Jahre, im Median ergaben sich 56 Jahre. Der älteste Patient war 79 Jahre alt und der jüngste 17 Jahre. Die Vendalgruppe zeigte ein Durchschnittsalter von 52 Jahren, median ein Alter von 53 Jahren mit einem Altersmaximum von 83 Jahren und einem Minimum von 16 Jahren – vgl. Abb. 5.

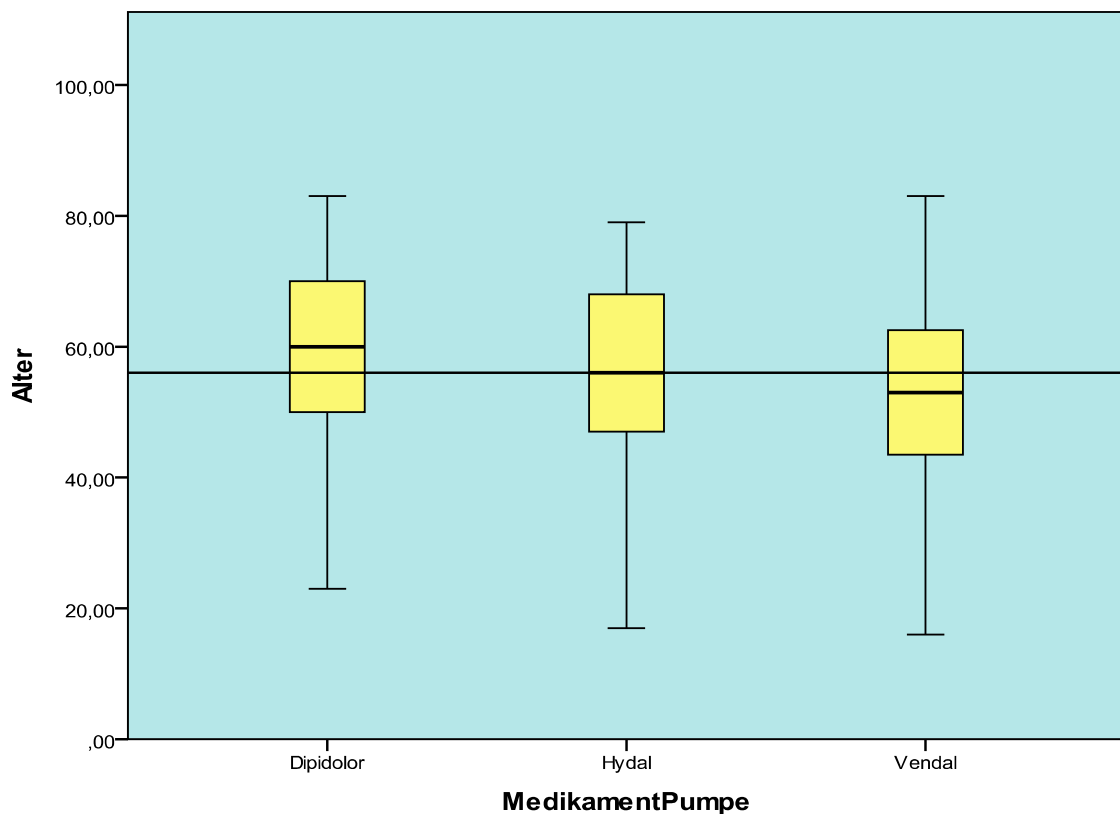


Abbildung 5: Altersverteilung nach Pumpen-Opioiden.

5.2.3 Übelkeit

Bei der Gesamtpopulation trat in 105 (21%) Fällen Übelkeit auf, bei 402 (79%) Patienten hingegen nicht.

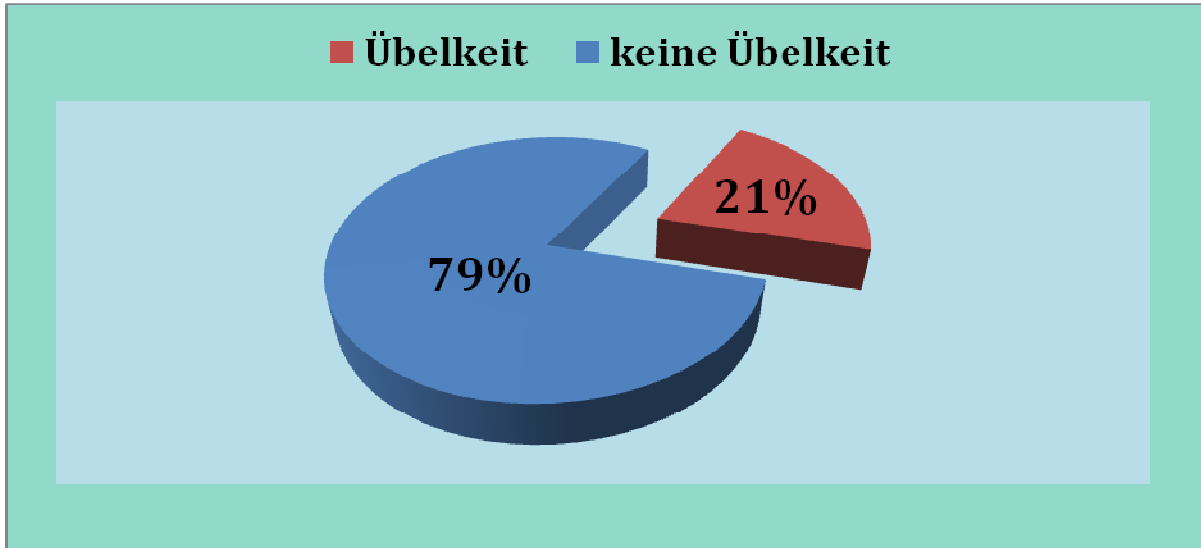


Abbildung 6: Auftreten von Übelkeit in der Gesamtpopulation.

Bei einer weiteren Untergliederung der Fälle anhand der Art des verwendeten Pumpenmedikamentes ergaben sich folgende Werte: Bei 31 von 162 mit Dipidolor® behandelten, bei 30 von 131 mit Hydal® behandelten und bei 44 von 204 Fällen mit Vendal® behandelten Patienten trat Übelkeit auf. Hier konnten zwischen den Medikamentengruppen keine signifikanten Unterschiede gefunden werden ($P=0,83$) – vgl. Abb. 7.

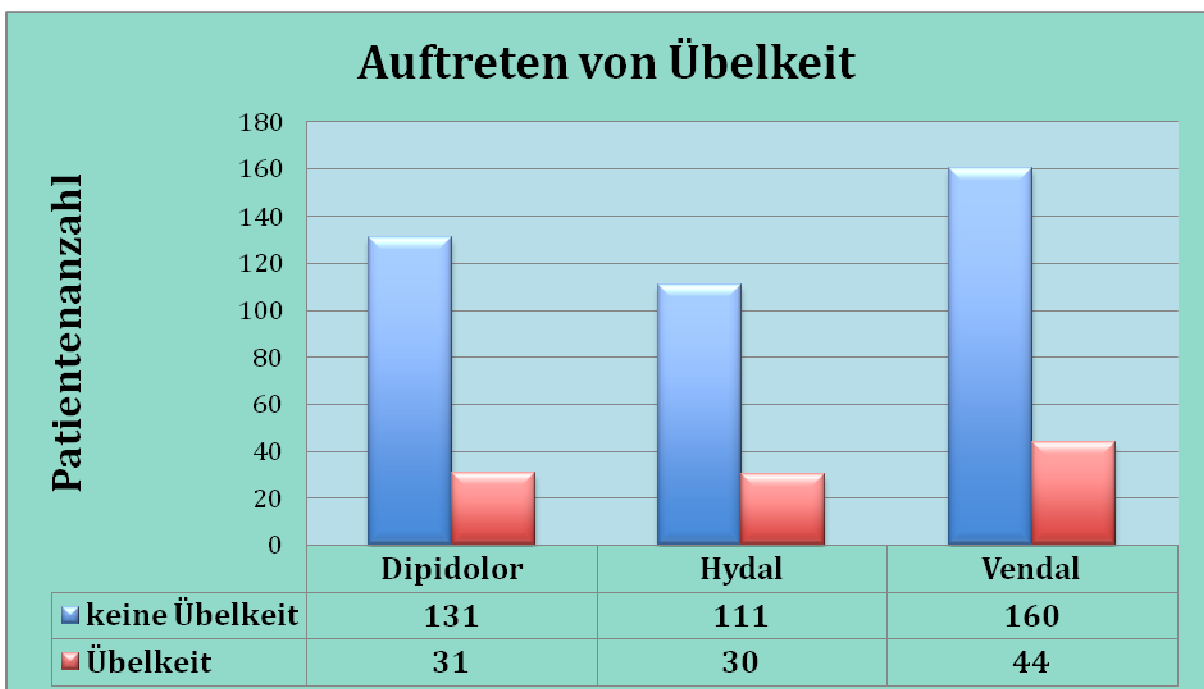


Abbildung 7: Auftreten von Übelkeit nach Pumpen-Opioiden.

Bei lediglich 22 (4%) der 507 Patienten kam es zu **Erbrechen**. Aufgeschlüsselt nach Medikamenten wurde bei Verwendung von Dipidolor® bei 5 (3%) von 161 Patienten, bei Hydal® bei 6 (4%) von 135 Patienten und bei Vendal® bei 11 (5%) von 204 Fällen Erbrechen dokumentiert. – vgl. Abb. 8. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (P=0,56).

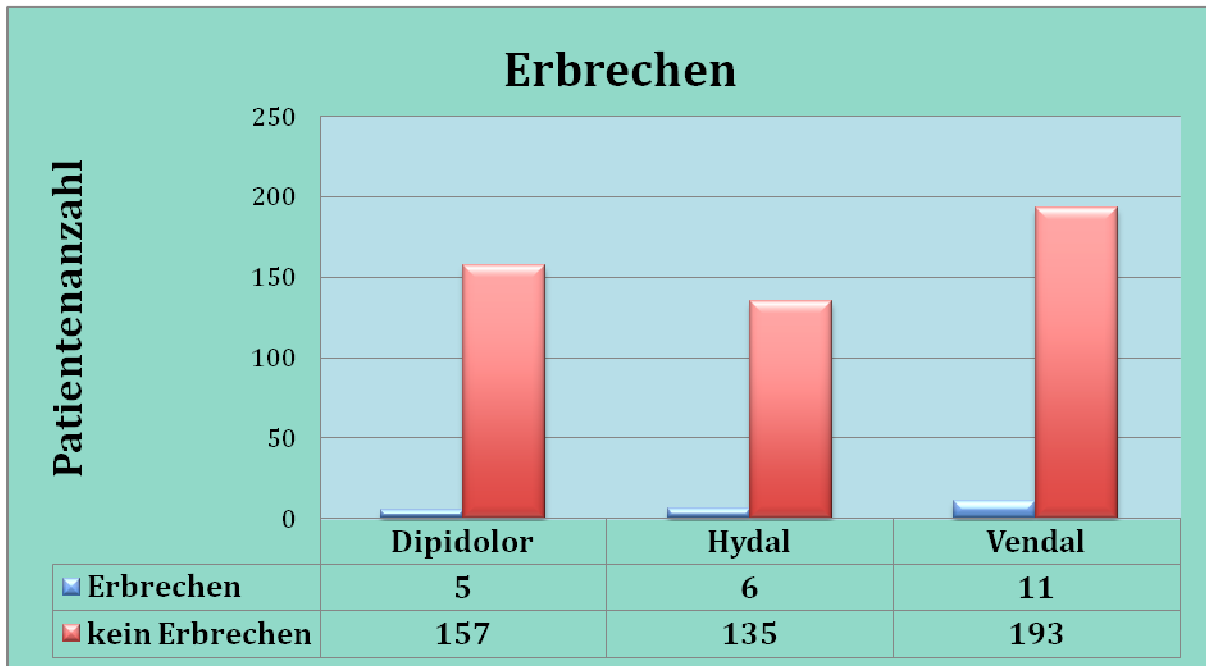


Abbildung 8: Auftreten von Erbrechen nach Pumpen-Opioiden.

5.2.4 Ratio versuchte zu gegebenen Pumpenboli

Eine einfaktorielle ANOVA für das Verhältnis von versuchten zu gegebenen Pumpenboli im Hinblick auf die Wahl des verwendeten Opioids ergab keine signifikanten Unterschiede ($P=0,42$). Die Mittelwerte für die Dipidolorgruppe betragen 0,83 (95% CI:0,80 – 0,85) mg/kg KG, bei Hydral® ergaben sich Mittelwerte von 0,82 (95% CI:0,79 – 0,84) mg/kg KG, bei der Vendalgruppe ein Mittelwert von 0,81 (95% CI:0,78 – 0,83) mg/kg KG – vgl. Abb. 9.

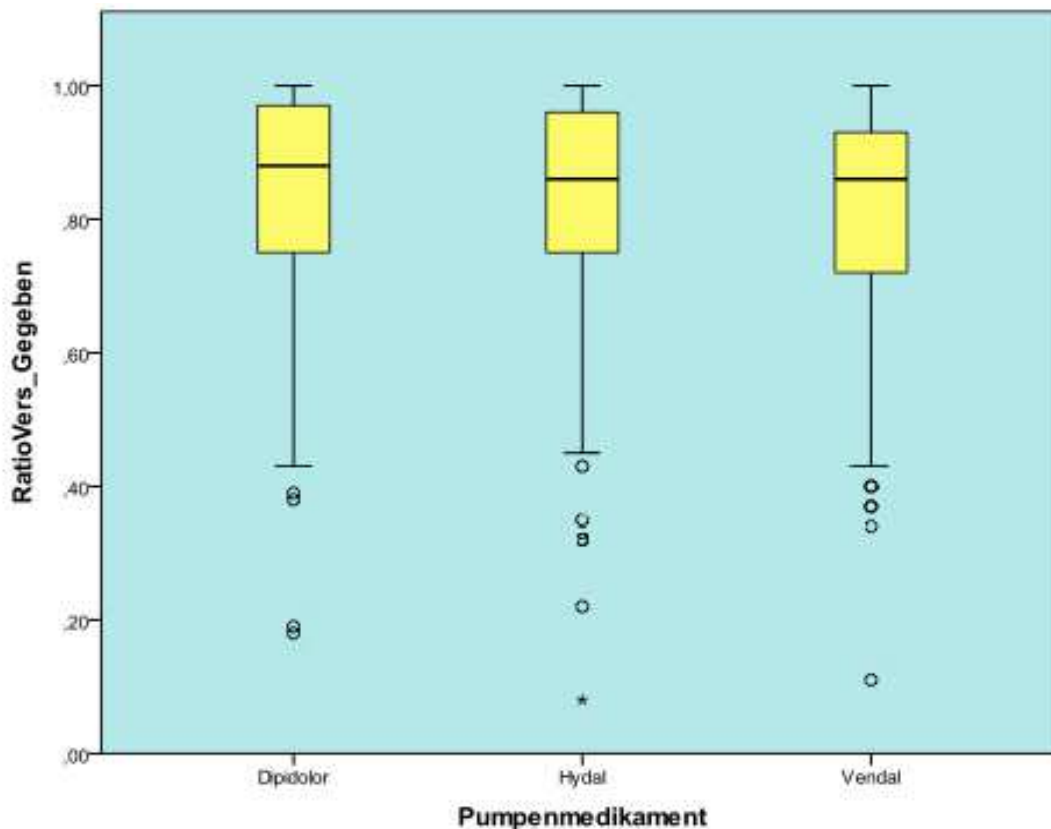


Abbildung 9: Ratio versuchte/gegebene Pumpenboli nach Pumpen-Opioiden.

5.2.5 Gesamtverbrauch pro kg Körpergewicht

Eine einfaktorielle ANOVA wurde auch für den Gesamtverbrauch der Pumpen-Opioide pro kg Körpergewicht errechnet. Das verwendete Gewicht wurde zuvor an das Normalgewicht (Körpergröße in cm - 100, z.B.: Körpergröße 178 cm -100 => 78 kg) hinsichtlich der Opioiddosierung angepasst, bei einem Körpergewicht unter dem Normalgewicht wurde das Realgewicht verwendet. Bei Dipidolor® ergaben sich im Mittelwert von 162 Patienten 0,85 (95% CI: 0,75 – 0,93) mg/kg KG, bei 141 Hydalpatienten ergab sich ein Mittelwert von 0,15 (95% CI:0,13– 0,17) mg/kg KG und bei 204 Vendalpatienten ein Mittelwert von 1,04 (95% CI: 0,95 – 1,13) mg/kg KG.

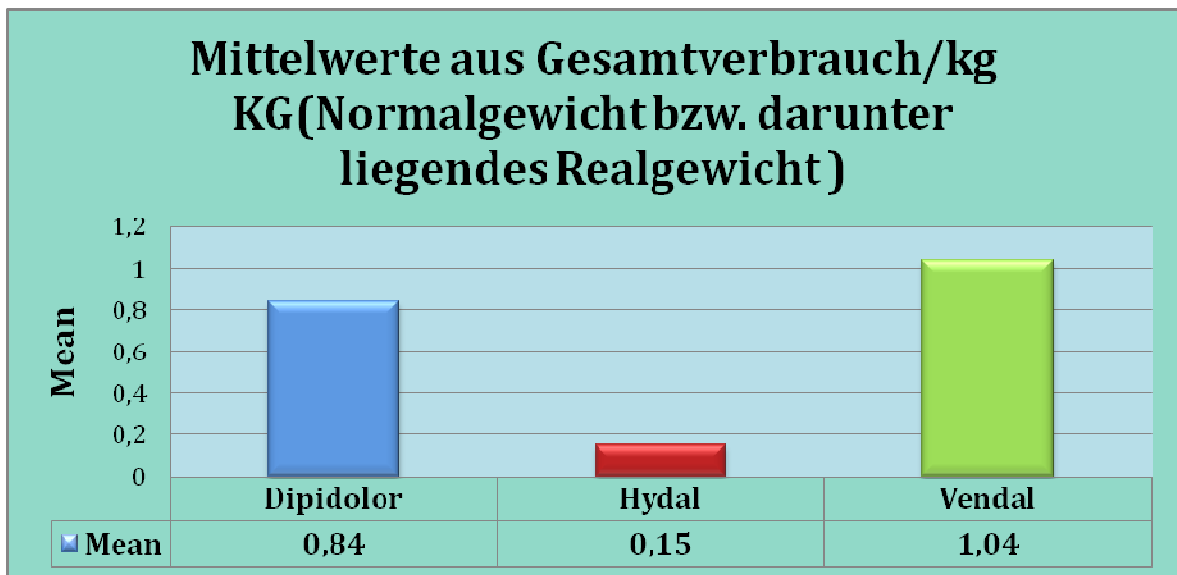


Abbildung 10: Mittelwerte Gesamtverbrauch/kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) in mg.

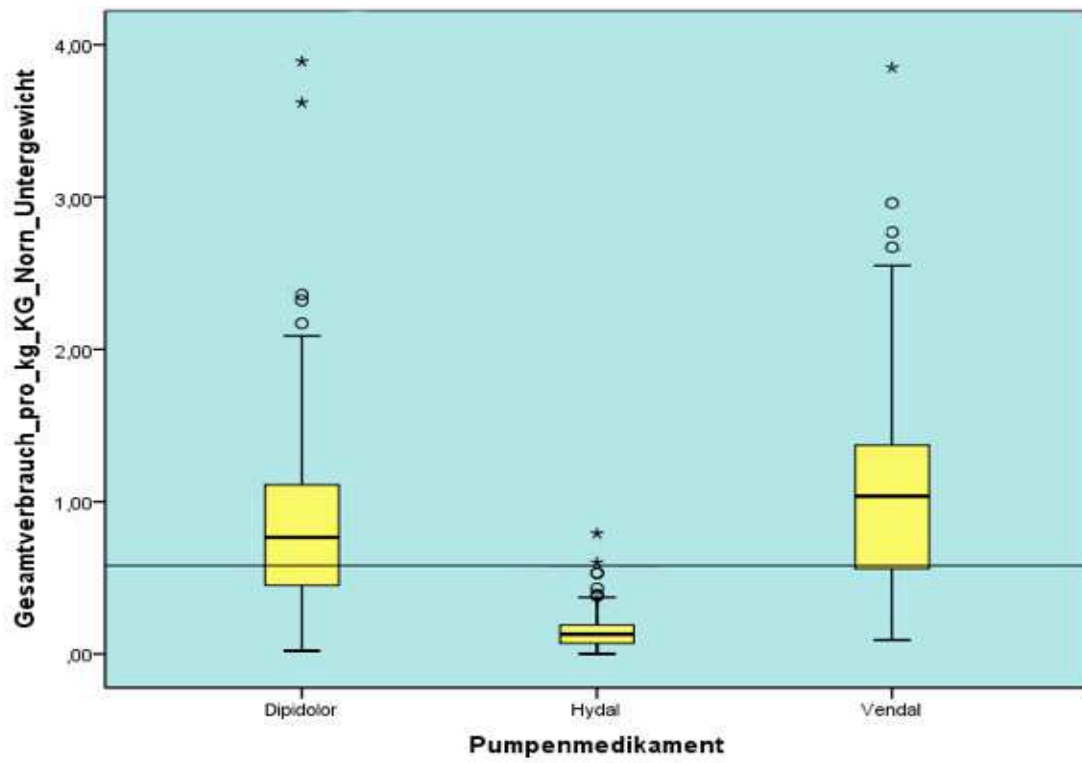


Abbildung 11: Gesamtverbrauch pro kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) nach Pumpen-Opioiden.

5.2.6 Dipidolor®

Es wurden gesamt 162 Fälle untersucht, diese setzten sich eingriffsspezifisch aus 1 K-Tep, 2 unfallchirurgischen Eingriffen, 4 Wirbelsäulenoperationen, 13 Thorakotomien und 139 Laparotomien zusammen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 59 Jahre, die Patientenpopulation setzte sich aus 93 Männern und 69 Frauen zusammen. In 31 Fällen kam es zu Übelkeit, bei 5 trat Erbrechen auf. Der auf das Normalgewicht bzw. auf das entsprechende Realgewicht normierte Medikamentenverbrauch betrug im Mittelwert 0,85 (95% CI: 0,75 – 0,93) mg/kg KG mit einer Standardabweichung von $\pm 0,06$ mg/kg KG. Der Gesamtverbrauch an Dipidolor® betrug im Mittel 58,42 (95% CI: 52,02 – 64,81) mg, der mediane Gesamtverbrauch betrug 55,4 mg.

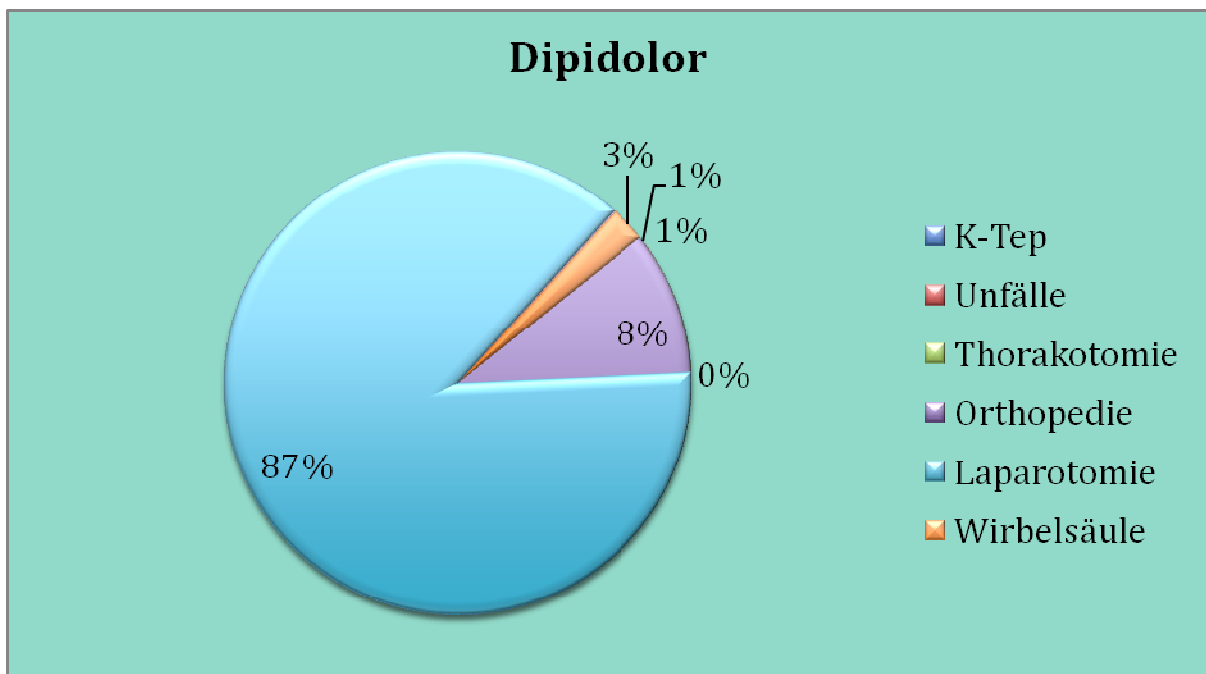


Abbildung 12: Fallverteilung bei Dipidolor®.

Der Opioidgesamtverbrauch/kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) korreliert nicht mit dem Alter der Patienten.

Es wurde auch eine einfache ANOVA hinsichtlich des normierten Gesamtverbrauchs/kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) und des Geschlechtes erstellt, diese zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen dem männlichen und weiblichen Anteil der Dipidolorgruppe hinsichtlich eines eventuellen höheren oder niedrigeren Verbrauches. So verbrauchten die 93 männlichen Patienten im Mittel 0,81 (95% CI: 0,69 – 0,93) mg Dipidolor®/kg KG mit einem Standardfehler von $\pm 0,06$ mg/kg KG und die

weiblichen Patienten 0,90 (95% CI: 0,67 – 1,03) mg/kg KG mit einem Standardfehler von \pm (95% CI: 0,675 – 1,03) 0,07mg/kg KG.

Die einfache ANOVA der Dipidolorgruppe ergab bei der Analyse des Gesamtverbrauches/kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) im Vergleich der Thorakotomie-Eingriffe mit den restlichen Eingriffsarten einen signifikanten Mehrverbrauch von Dipidolor® bei Thorakotomien als bei den übrigen Verfahren. Bei 150 chirurgischen Eingriffen ohne Thorakotomie wurden im Durchschnitt 0,81 (95% CI: 0,71 – 0,89) mg/kg KG mit einem Standardfehler von \pm 0,05 mg/kg KG verbraucht. Bei 12 Thorakotomiefällen wurde ein mittlerer Verbrauch von 1,36 (95% CI: 1,03 – 1,69) mg/kg KG mit einem Standardfehler von \pm 0,17 mg/kg KG festgestellt. In der Varianzanalyse ergab sich hinsichtlich des Mehrverbrauches der Thorakotomiefälle ein p-Wert von 0,03.

5.2.7 Hydal®

Die mit Hydal® behandelte Patientengruppe umfasste 141 Fälle; 1 Orthopädie-, je 4 K-Tep- und Unfall-, 12 Wirbelsäulen-, 23 Thorakotomie- und 95 Laparotomiepatienten – vgl. Abb.12. Der Altersschnitt betrug 55 Jahre, wobei der älteste Patient 79 Jahre und der jüngste 17 Jahre alt war und das mediane Alter 56 Jahre betrug. Es fanden sich 81 Männer und 60 Frauen in dieser Patientengruppe. Bei 30 von 141 Fällen kam es zu Übelkeit, 6 Patienten mussten erbrechen. Der auf das Normalgewicht bzw. auf das entsprechende Untergewicht normierte Medikamentenverbrauch pro Kilogramm Körpergewicht betrug im Mittelwert 0,15 (95% CI: 0,13 – 0,17) mg/kg KG bei einer Standardabweichung von $\pm 0,12$ mg/kg KG, der Median betrug 0,13mg/kg KG. Der Gesamtverbrauch von Hydal® betrug im Mittel 10,20 (95% CI: 8,84 – 11,55) mg bei einer Standardabweichung von $\pm 7,92$ mg. Die Spannweite reichte von 44,86 mg bis 0,2 mg, der Median betrug 8,21 mg für den Gesamtverbrauch von Hydal® – vgl. Abb. 13.

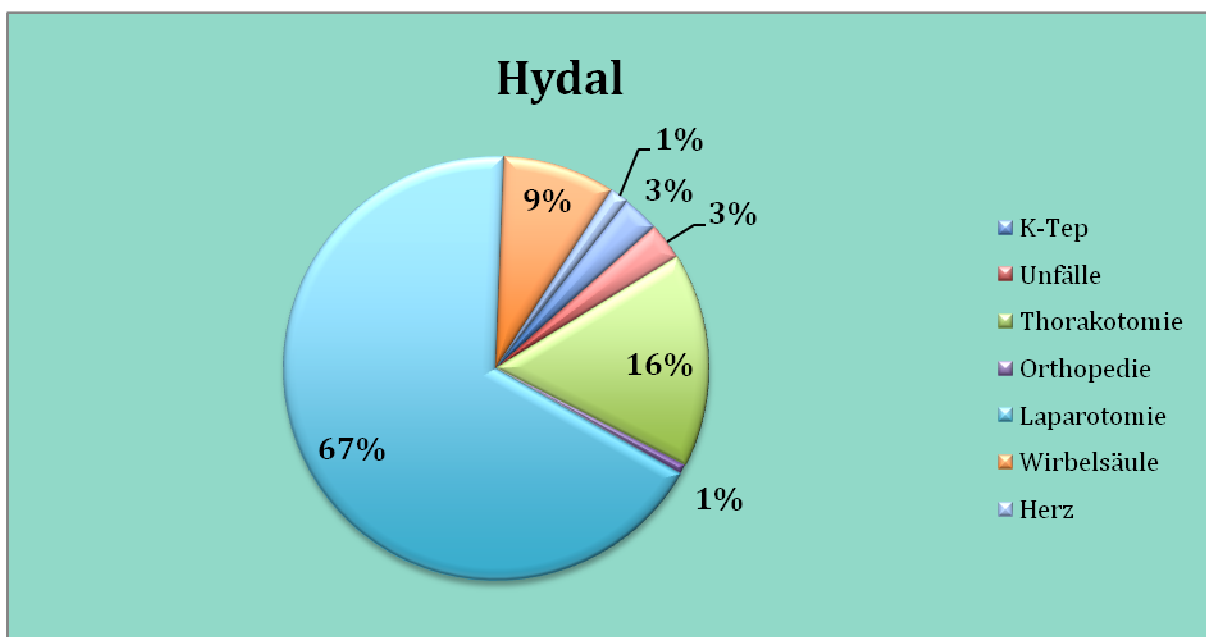


Abbildung 13: Fallverteilung bei Hydal®.

Der Gesamtverbrauch/kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) war nicht signifikant assoziiert mit dem Alter oder Geschlecht der Patienten. Es zeigten sich bei 81 Männern 0,14 (95% CI: 0,11 – 0,16) mg/kg KG mit einem Standardfehler von $\pm 0,013$ mg/kg KG und bei 60 Frauen ein Mittelwert von 0,17 (95% CI: 0,13 – 0,2) mg/kg KG mit $\pm 0,015$ mg/kg KG Standardfehler.

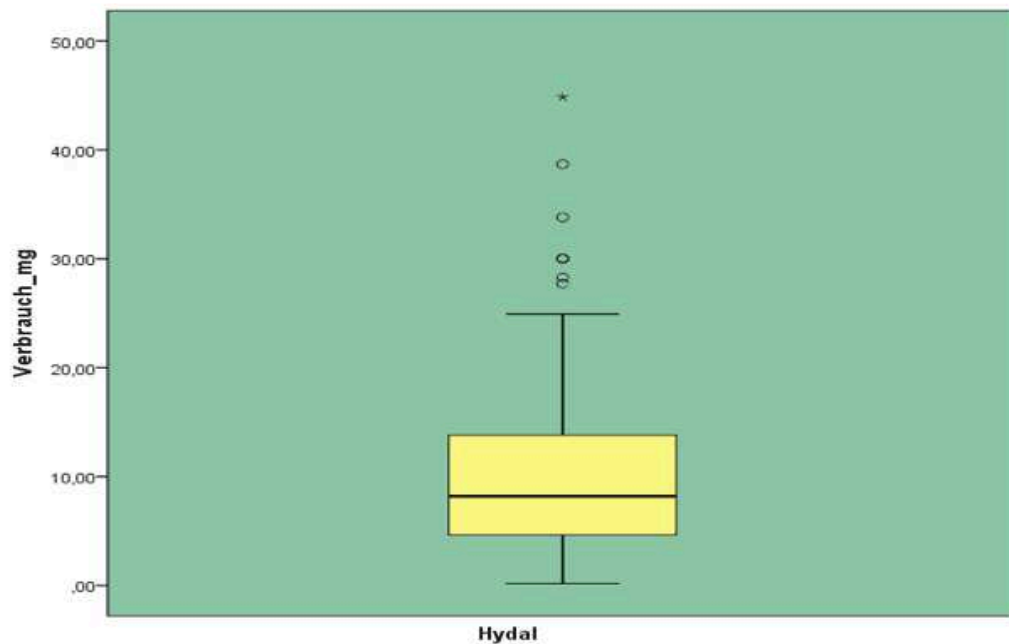


Abbildung 14: Verbrauch in mg bei Hydral®.

Thorakotomiepatienten hatten keinen signifikant höheren Gesamtverbrauch/kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) im Vergleich zu allen anderen Patienten ($P=0,18$). Bei 119 Fällen ohne Thorakotomie wurden im Durchschnitt 0,14 (95% CI: 0,12 – 0,17) mg/kg KG mit einem Standardfehler von $\pm 0,01$ mg/kg KG verbraucht. Bei 22 Thorakotomiefällen wurde ein mittlerer Verbrauch von 0,19 (95% CI: 0,14 – 0,25) mg/kg KG mit einem Standardfehler von $\pm 0,026$ mg/kg KG festgestellt.

5.2.8 Vendal®

Die Vendalgruppe umfasste 204 Patienten, von denen sich 12 einer K-Tep-, 66 einer Laparotomie-, 72 einer Thorakotomie und 54 einem nicht näher bezeichneten Eingriffsverfahren unterzogen – vgl. Abb.15.

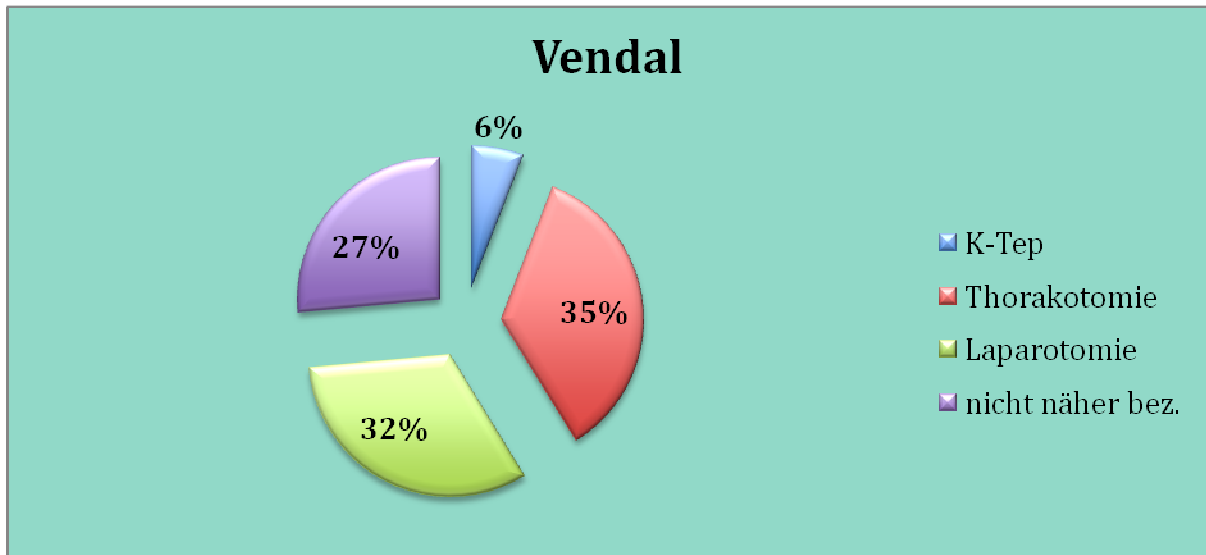


Abbildung 15: Fallverteilung bei Vendal®.

Das Durchschnittsalter betrug 52 Jahre, der älteste Patient war 83 Jahre alt, der jüngste war 16 Jahre alt und der Median betrug 53 Jahre. In der Vendalgruppe fanden sich 116 Männer und 88 Frauen. Übelkeit wurde in 44 Fällen beobachtet und Erbrechen in 11 Fällen. Der Gesamtverbrauch/kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) war im Mittelwert 1,04 (95% CI: 0,96 – 1,13) mg/kg KG bei einer Standardabweichung von $\pm 0,62$ mg/kg KG. Der Gesamtverbrauch von Vendal® betrug im Mittel 71,40 (95% CI: 65,5 – 77,32) mg bei einer Standardabweichung von $\pm 42,83$ mg und variierte von 194 mg bis 7 mg bei einem Median von 70,9 mg.

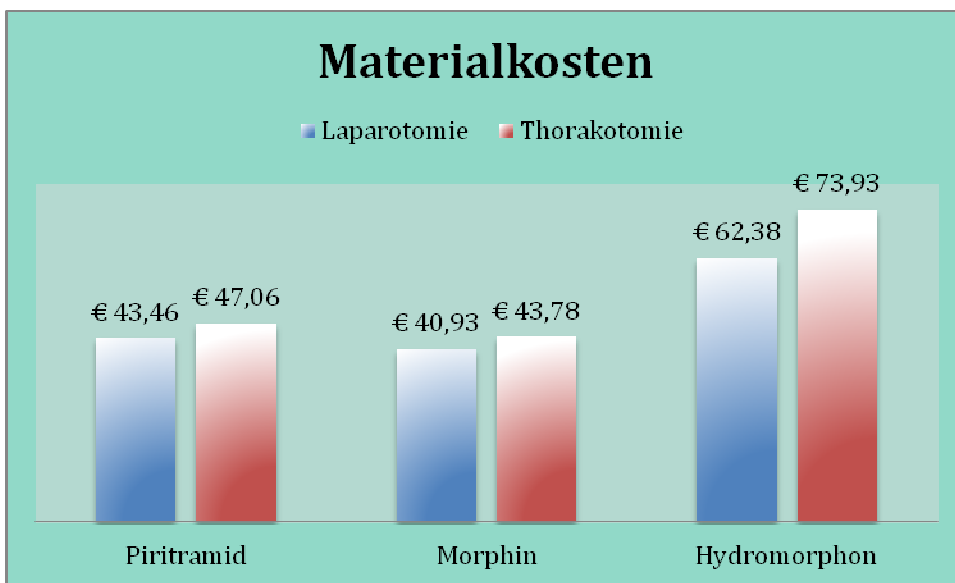
Der Gesamtverbrauch/kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) war nicht abhängig vom Patientenalter oder Geschlecht.

Bei den Thorakotomiefällen wurde eine einfache ANOVA durchgeführt im Hinblick auf den Gesamtverbrauch/kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht); bei 132 Fällen ohne Thorakotomie zeigte sich im Mittel ein Gesamtverbrauch/kg KG von 0,97 (95% CI: 0,86 – 1,07) mg bei einem Standardfehler von $\pm 0,05$ mg, bei der Teilgruppe mit Thorakotomie fand man im Mittel einen Verbrauch von 1,19 (95% CI: 1,04 – 1,32) mg/kg KG mit einem Standardfehler von $\pm 0,07$ mg/kg KG. In der Varianzanalyse zeigte sich ein

p-Wert von 0,02 hinsichtlich eines vermehrten Verbrauches/kg KG bei Thorakotomiefällen.

5.2.9 Materialkosten

Je Pumpenfüllung fallen 28,64€ Kosten für Verbrauchsmaterialien an, hinzu kommen noch Kosten von 30,00€ für 20 mg Hydal®, 6,00€ für 100 mg Vendal® und 9,60€ für 90 mg Dipidolor®. Die durch Pflege und ärztliche Betreuung entstandenen Kosten sind hier nicht enthalten. In Abb. 16 sind die Mittelwerte für die Materialkosten bei Laparotomie und Thorakotomie dargestellt.



| Ökonomie | |
|----------|------------------------------------|
| 1 | Oral |
| 2 | Rektal |
| 3 | s.c./i.m. Injektion bei Bedarf |
| 4 | Infusion: Metamizol + Tramadol |
| 5 | i.v. PCA (Opioid) |
| 6 | i.v.: NSAR/Paracetamol |
| 7 | Regionale kont. Leitungsblockade |
| 8 | Rückenmarksnahe Regionalanästhesie |

Tabelle 8: Leistung postoperativer Verfahren nach ökonomischen Gesichtspunkten, 1 = günstig, 8 = teuer (nach 19).

6 Diskussion

In dieser Studie wurden die Erfahrungen mit Hydromorphon in der Anwendung bei der PCIA am Univ.-Klinikum Graz mit Morphin und Piritramid retrospektiv verglichen. Bei der Anwendung von Hydromorphon im Rahmen der PCIA gibt es zu wenige Daten. Die vorhandenen Studien in der PCIA beziehen sich meist auf eine kombinierte Anwendung z.B. mit Ketamin und sind daher weniger für einen direkten Vergleich geeignet.

6.1 *Geschlecht*

Bei den analysierten Daten der Univ.-Klinik Graz konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patienten und den untersuchten Variablen aufgezeigt werden. Das Geschlecht hatte weder Einfluss auf den Gesamtverbrauch der verwendeten Opiode noch auf etwaige Nebenwirkungen. Auch bei der Anwendungsdauer gab es keine signifikanten Unterschiede.

Cepheda und Carr belegten 2003 in einer Studie einen um 30% gesteigerten Morphinbedarf bei Frauen im Vergleich zu Männern, um bezogen auf das Körpergewicht denselben analgetischen Effekt zu erreichen (44).

2005 zeigte eine Studie, dass der Morphinverbrauch bei Frauen unter 75 Jahren bei intravenöser Verabreichung um 11% größer ist als bei Männern. Im Vergleich lieferten Frauen auch höhere VAS-Scores. Bei älteren Patienten konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden (45).

Bei Angaben zu Schmerzen zeigen sich mitunter auch psychologische Aspekte in der „Rollenverteilung“ von Männern und Frauen. So ergab eine Arbeit von Gijsbers und Nicholson aus dem Jahr 2005, dass bei der Befragung von Männern durch Frauen höhere Schmerzschwellen ertragen wurden als bei der Befragung von Männern durch Männer. Frauen zeigten diese Unterschiede in den Ergebnissen nicht (46). Ähnliche Schlüsse zogen auch Levine und De Simone schon 1991, als sie mit ihrer Untersuchung belegten, dass Männer in Gegenwart von Frauen signifikant weniger Schmerz zugaben als bei einer Befragung durch Männer. Auch in dieser Untersuchung konnte für Frauen kein signifikantes Schmerzbekunden wie bei der männlichen Versuchsgruppe nachgewiesen werden (47).

Diese Unterschiede, welche teilweise durch das männliche und weibliche Rollenbild entstehen, lassen sich unter Umständen bei einem Verfahren wie der PCA umgehen, da letztendlich der Patient seine Schmerzmedikation selbst über die Bolusgabe vornimmt. Diese Interpretation würde auch der statistischen Auswertung entsprechen, in der keine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht und dem Opioidverbrauch gefunden werden konnte. Bei der vorliegenden Studie wurden keine VAS-Scores miteinbezogen, dies könnte aber als Anlass für nachfolgende prospektive Studien dienen.

6.2 Nebenwirkungen

Hinsichtlich der untersuchten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen verhielten sich die verwendeten Opioide annähernd gleich. Daher kann keine generelle Empfehlung abgegeben werden, weder für das eine noch für das andere im Rahmen der Studie verwendete Opioid.

Die Anwendung von Piritramid bei der PCIA kann laut ÖSG zu Venenreizungen führen, und daher gegen eine Verwendung bei PCIA sprechen (19).

Breitfeld C. et al. veröffentlichten 2003 eine Studie über die emetische Wirkung von Morphin und Piritramid. Dabei handelte es sich um eine prospektive doppelblinde Studie mit zwei Gruppen zu je 250 Patienten, welche das entsprechende Opioid über eine PCIA zugeführt bekamen. Breitfeld kam zu dem Schluss, dass sich die Inzidenz von Erbrechen und Übelkeit während der PCIA bei beiden Opioiden nicht unterschied (48).

Bei intravenöser Gabe von Piritramid und Morphin zeigte sich bei einer anderen Studie aus dem Jahr 2001 im kontrollierten doppelblinden Setting keinerlei statistischer Hinweis auf einen signifikanten Unterschied bei den Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen, auch nicht bei der Anwendung von Antiemetika. Döpfmer et al. kamen zu dem Schluss, dass beide Opioide gleich effektiv in ihrer Anwendung seien und ein ähnliches Nebenwirkungsprofil hätten (49).

D. Hong et al. zeigten 2008 mit einer doppelblinden Studie an 50 Personen, dass laut dieser kein wesentlicher Unterschied zwischen Morphin und Hydromorphon beim Auftreten von Opioid-bezogenen Nebenwirkungen bei PCIA besteht (50). – vgl. Tab. 9.

| Nebenwirkungen | Morphin nach 1h | Hydromorphon nach 1h | Morphin nach 8h | Hydromorphon nach 8 h |
|----------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------------|
| Übelkeit | 44% | 52% | 68% | 64% |
| Erbrechen | 4% | 0% | 0% | 4% |
| Juckreiz | 4% | 16% | 40% | 40% |

Tabelle 9: Opioid-bezogene Nebenwirkungen nach Hong (vgl. 50).

Das Verhältnis der von den Patienten versuchten zu den gegebenen Schmerzpumpenboli zeigte in der statistischen Auswertung der vorliegenden Studie ebenfalls keine eindeutigen Differenzen in Bezug auf die verwendeten Analgetika der Schmerzpumpe (P=0,42).

6.3 *Analgetische Potenz*

Der Gesamtverbrauch an Opioiden, welcher auf das Gewicht der Patienten pro Kilogramm Körpergewicht bzw. Untergewicht normiert wurde, spiegelt in adäquater Weise die analgetische Äquipotenz der verwendeten Opioide wieder.

Bei den Vergleichen der Mittelwerte aus Abb. 10 lautet das Verhältnis von Morphin zu Hydromorphon 6,93:1 und von Morphin zu Piritramid 1:0,8. Diese Ergebnisse passen weitgehend mit den allgemeinen Angaben zur analgetischen Potenz der verwendeten Opioide zusammen.

D. Hong et al. ermittelten in ihrer Studie über die Wirkung von Morphin und Hydromorphon bei PCIA aus dem Jahr 2008 ein Verbrauchsverhältnis von 7:1 für Morphin zu Hydromorphon (50).

Dem gegenüber steht eine Studie aus dem Jahr 1996 von Dunbar et al., in der die analgetische Äquivalenz für Morphin und Hydromorphon bei fortlaufender PCIA (bis zu über 50 Tage) verglichen wurde. Das Verhältnis von 7:1 für Morphin zu Hydromorphon sehen Dunbar et al. anhand ihrer Daten, in denen über 981 Patiententage berücksichtigt wurden, als nicht haltbar an, zumal die Errechnung des Verhältnisses aus Einzeldosis-Studien stammt. Die Analysen aus den Daten von 102 knochenmarkstransplantierten Patienten zeigten ein Verhältnis von 3:1 in der Langzeitanwendung der PCIA.

Verantwortlich für diesen Umstand machen sie den aktiven Metaboliten von Morphin, namentlich Morphin-6-Glucuronid (51).

Die Frage der Äquipotenzverhältnisse bei den verwendeten Opioiden bleibt nach wie vor nicht eindeutig geklärt, es sprechen allerdings viele Anzeichen dafür, dass bei PCIA-

Anwendungen über einen längeren Zeitraum aufgrund des aktiven Morphin-Metaboliten (MG6) eine Dosisreduktion erfolgt. Bei kürzerer Anwendung scheint das Verhältnis von ca. 7:1 als praktikabel, eine weitere Studie zur Kurzzeitanwendung der PCIA bis z.B. 4 Tage ähnlich jener von Dunbar et al., bei der der Patient die Dosis titriert, scheint jedoch eine Überlegung wert zu sein.

6.4 *Opioideverbrauch*

Signifikante Ergebnisse hinsichtlich des Opioidverbrauches konnten nur bei Thorakotomien erbracht werden.

Dipidolor® zeigte bei Thorakotomien in der Varianzanalyse einen signifikant erhöhten Verbrauch pro kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht), was sich in einem p-Wert von 0,03 ausdrückt.

Die Morphingabe bei Thorakotomien zeigte in der Varianzanalyse ebenfalls einen p-Wert von 0,02 hinsichtlich eines vermehrten Verbrauches/kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht).

Unter Anwendung von Hydromorphon zeigten Thorakotomiepatienten keinen signifikant höheren Gesamtverbrauch/kg KG (Normalgewicht bzw. darunter liegendes Realgewicht) im Vergleich zu allen anderen Patienten (P=0,18). In Verbindung mit Thorakotomien zeigt sich Hydral® im Unterschied zu den anderen verwendeten Opioiden im Rahmen der PCIA überlegen. So könnte, bei der Reizung der Nozizeptoren durch Atemexkursionen nach Thorakotomien, Hydral® das effizientere Opioid darstellen.

Für die Anwendung von Hydromorphon spricht auch eine pharmakokinetische Überlegung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Hydromorphon scheint hier Morphin überlegen zu sein und sollte bei Patienten mit Nierenschäden bevorzugt werden, um dem Risiko einer toxischen Akkumulation entgegenzuwirken (vgl. 52 nach 53).

6.5 *Kosten*

Hydal® ist im Vergleich zu Dipidolor® und Vendal® in der Anwendung deutlich teurer. Dipidolor® hat einen Nachteil bei der Pumpenbefüllung: um eine PCIA-Pumpe zu füllen, müssen für die benötigte Wirkstoffmenge 6 Ampullen geöffnet werden. Dieser Umstand birgt das Risiko der Kontamination und ein erhöhtes Verletzungsrisiko im Umgang mit

dem System - ein routinierter Anwender sollte damit jedoch keine Probleme haben. Die PCIA an sich ist ein kostenintensives Verfahren, da nicht nur der Materialwert, sondern auch die Kosten der Betreuung von Bedeutung sind. Hydromorphon stellt zwar ein teureres Medikament dar, allerdings sind bei der Entscheidung für eine PCIA 20€ bis 30€ Mehrkosten weniger gewichtig als mögliche Nebenwirkungen aufgrund von akkumulierenden Analgetika.

6.6 Kritik

Die Evaluation der handschriftlichen Protokollblätter war oftmals durch schlechte Lesbarkeit oder fehlende Angaben beeinträchtigt, weshalb nicht alle Daten erhoben werden konnten. Die Ergebnisse aus den Vergleichen zu Thorakotomien sind aufgrund der Fallzahlen nur beschränkt aussagekräftig, liefern aber dennoch Anhaltspunkte für weitere Untersuchungen. VAS-Scores sollten bei einer prospektiven Folgestudie berücksichtigt werden und in definierten Intervallen erhoben werden.

6.7 Schlussfolgerungen

Zwischen Piritramid, Morphin und Hydromorphon gibt es, was die aufgetretenen Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen betrifft, im Wesentlichen keine Unterschiede. Auch konnten Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße und Liegedauer der PCIA nicht in signifikanter Weise mit den verwendeten Opioiden in Zusammenhang gebracht werden. Es zeigte sich lediglich bei Thorakotomien ein Vorteil bei der Anwendung von Hydromorphon hinsichtlich des normierten Verbrauches. Da sich die Kosten für Hydromorphon von jenen für Piritramid bzw. Morphin abheben, ist die Tendenz zu den günstigeren Alternativen klarerweise stärker. Für eine Anwendung von Hydromorphon hingegen spricht letztendlich ein günstigerer Metabolismus hinsichtlich einer möglichen Akkumulation. Bedenkt man die Folgen, welche durch eine toxische Akkumulation entstehen, ist der finanzielle Unterschied als minimal zu bewerten. In diesem Zusammenhang ist auch die häufige Co-Medikation mit NSAR miteinzubeziehen. Letztendlich scheinen Piritamid, Morphin und Hydromorphon in ihrer analgetischen Wirkung, bei äquianalgetischer Dosierung, annähernd gleichwertig zu sein. Unterschiede im Bereich der äquianalgetischen Potenz könnten zwischen lang- und kurzzeitiger PCIA im Rahmen der Anwendungsdauer vorhanden sein. Die Anhaltspunkte bei Thorakotomien bezüglich der Wahl von Hydromorphon sollten noch in weiteren Studien, vorzugsweise

mit prospektiver Konzeption, überprüft werden. Bei der Wahl des PCIA-Pumpenopioids muss letztendlich der behandelnde Anästhesist die Entscheidung individuell und anhand des Gesundheitszustandes des Patienten treffen.

7 Literaturverzeichnis

1. International Association for the Study of Pain | IASP Taxonomy [Internet]. [zitiert 2012 März 13]. Einsehbar unter: <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm>
2. Bause H, Kochs E, Scholz J. Duale Reihe Anästhesie : Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. 4. Aufl. Standl T, Herausgeber. Stuttgart: Thieme; 2011.
3. Nozizeption - DocCheck Flexikon [Internet]. [zitiert 2012 März 21]. Einsehbar unter: <http://flexikon.doccheck.com/Nozizeption>
4. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie [Internet]. 31. Aufl. Heidelberg: Springer; 2010 [zitiert 2012 Feb 9]. Einsehbar unter: <http://site.ebrary.com/id/10459241>
5. Hick C, Hick A. Physiologie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog 1 mit Einarbeitung der wichtigen Prüfungsfakten. 4. Aufl. München; Jena: Urban und Fischer; 2002.
6. Schmidt F. Neuro- und Sinnesphysiologie. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006.
7. Speckmann E-J. Physiologie: mit 92 Tabellen. 5. Aufl. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer; 2008.
8. Schäffer J. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie [Internet]. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006 [zitiert 2012 März 21]. Einsehbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-29978-5>
9. Weinert M. Crashkurs Anästhesie: Repetitorium mit Einarbeitung der wichtigsten Prüfungsfakten. 1. Aufl. München; Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2007.
10. Schmerz – Wikipedia [Internet]. [zitiert 2012 Feb 9]. Einsehbar unter: <http://de.wikipedia.org/wiki/Schmerz>
11. Funktionelle Neuroanatomie: 10 Aufsteigende somato-sensible Bahnen im Rückenmark und Hirnstamm [Internet]. [zitiert 2012 März 28]. Einsehbar unter: http://www.uni-duesseldorf.de/MedFak/mai/teaching/content/neuroanatomie/index.php?kap=10#5_Funktion
12. Funktionelle Neuroanatomie: 14 Limbisches System [Internet]. [zitiert 2012 März 28]. Einsehbar unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/MedFak/mai/teaching/content/neuroanatomie/index.php?kap=14>
13. Formatio reticularis – Wikipedia [Internet]. [zitiert 2012 März 28]. Einsehbar unter: http://de.wikipedia.org/wiki/Formatio_reticularis
14. Homunculus – Wikipedia [Internet]. [zitiert 2012 März 28]. Einsehbar unter: http://de.wikipedia.org/wiki/Homunculus#Homunculus_in_der_Neuroanatomie

15. Schmerz – Wikipedia [Internet]. [zitiert 2012 März 28]. Einsehbar unter:
<http://de.wikipedia.org/wiki/Schmerz>
16. Gallacchi G, Pilger B, Bader R. Schmerzkompendium: Schmerzen verstehen und behandeln; 36 Tabellen. 2. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2005.
17. Grond S, Bornhövd K, Van Aken H. Prinzipien der postoperativen Schmerztherapie: nicht-invasive PCA mit IONSYS; 18 Tabellen. Stuttgart; New York, NY: Thieme; 2008.
18. Klopfenstein CE, Herrmann FR, Mamie C, Van Gessel E, Forster A. Pain intensity and pain relief after surgery. A comparison between patients' reported assessments and nurses' and physicians' observations. Acta Anaesthesiol Scand [Internet]. 2000 Jan [zitiert 2012 März 13];44(1):58–62. Einsehbar unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669273>
19. ÖSG - Konsensus Statement postoperative Schmerztherapie 04/2003 [Internet]. [zitiert 2012 März 23]. Einsehbar unter:
http://www.oesg.at/uploads/tx_abdownloads/files/Konsensus-Statement_postoperative_Schmerztherapie.pdf
20. Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MA, Van Aken H. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. Eur J Anaesthesiol [Internet]. 2000 Sep [zitiert 2012 März 12];17(9):566–75. Einsehbar unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029124>
21. Van Aken H, Bürkle H. [Postoperative acute pain therapy--from acute pain service to acute pain program]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther [Internet]. 2007 Jan [zitiert 2012 März 12];42(1):20–1. Einsehbar unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253333>
22. Adams HA, Kochs E, Krier C. [Current anesthesia techniques--an attempt at classification]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther [Internet]. 2001 Mai [zitiert 2012 Apr 30];36(5):262–7. Einsehbar unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413694>
23. Franziskus Carré | Anästhesie [Internet]. [zitiert 2012 Mai 3]. Einsehbar unter:
<http://afag-carre.de/index.php?page=periphereLA>
24. Spinalanästhesie - DocCheck Flexikon [Internet]. [zitiert 2012 Apr 30]. Einsehbar unter: <http://flexikon.doccheck.com/Spinalan%C3%A4sthesie>
25. Epiduralanästhesie [Internet]. [zitiert 2012 Mai 1]. Einsehbar unter:
<http://www.lexikon-orthopaedie.com/pdx.pl?dv=0&id=00618>
26. Intravenöse Regionalanästhesie - DocCheck Flexikon [Internet]. [zitiert 2012 Mai 1]. Einsehbar unter:
http://flexikon.doccheck.com/Intraven%C3%B6se_Regionalan%C3%A4sthesie?q=intraven%C3%B6se_regionalan%C3%A4s

27. Intravenöse Regionalanästhesie – Wikipedia [Internet]. [zitiert 2012 Mai 1].
Einsehbar unter:
http://de.wikipedia.org/wiki/Intraven%C3%B6se_Regionalan%C3%A4sthesie
28. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, Dear KB, Angelillo IF, Mosteller F.
Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* [Internet]. 1993 Juni [zitiert 2012 März 8];5(3):182–93.
Einsehbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8318237>
29. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006 [zitiert 2012 März 8];(4):CD003348. Einsehbar unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054167>
30. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramèr MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2001 Aug [zitiert 2012 Apr 18];45(7):795–804.
Einsehbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11472277>
31. Herding D. Anaesthesie: Journal: Anaesthesiepflege: PCA - die patientenkontrollierte Analgesie im Klinikalltag: Teil 2 [Internet]. [zitiert 2012 März 8]. Einsehbar unter:
http://www.zwai.net/pflege/Anaesthesie/Journal/Anaesthesiepflege/PCA_-_die_patientenkontrollierte_Analgesie_im_Klinikalltag/Teil_2/
32. Power I. Fentanyl HCl iontophoretic transdermal system (ITS): clinical application of iontophoretic technology in the management of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* [Internet]. 2007 Jan [zitiert 2012 März 21];98(1):4–11. Einsehbar unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158126>
33. Dellas C. Crashkurs Pharmakologie: Repetitorium mit Einarbeitung der wichtigsten Prüfungsfakten. 2. Aufl. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer; 2006.
34. Aktories K. Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: mit 68 Tabellen. 1. Aufl. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer; 2006.
35. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie: gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 1. Aufl. Wien [u.a.]: Springer; 2006.
36. Parecoxib – Wikipedia [Internet]. [zitiert 2012 Apr 30]. Einsehbar unter:
<http://de.wikipedia.org/wiki/Parecoxib>
37. Aktories K, Forth W, Allgaier C. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker: mit 305 Tabellen. 10. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2009.
38. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Van Aken H. Postoperative Schmerztherapie: Pathophysiologie, Pharmakologie und Therapie. Stuttgart: Thieme; 2008.
39. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. *Clin. Pharmacol. Ther.* [Internet]. 2007 März [zitiert 2012 März 27];81(3):429–44. Einsehbar unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339873>

40. Digidolor® 15 mg Ampullen - Janssen Cilag Pharma [Internet]. [zitiert 2012 März 28]. Einsehbar unter: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/15/0-15315.pdf>
41. Hydal® 2 mg/ml Ampullen - Mundipharma [Internet]. [zitiert 2012 Apr 2]. Einsehbar unter: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/05/1-28305.pdf>
42. Vendal® - 10 mg Ampullen Gerot Lannach Pharma [Internet]. [zitiert 2012 Apr 2]. Einsehbar unter: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/36/0-00036.pdf>
43. Standl T, Schäfer M, Treede R-D, Schulte am Esch J, Brandenheuer HJ. Schmerztherapie: Akutschmerz, chronischer Schmerz, Palliativmedizin. 2. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2010.
44. Cepeda MS, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth. Analg.* [Internet]. 2003 Nov [zitiert 2012 Apr 25];97(5):1464–8. Einsehbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570666>
45. Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology* [Internet]. 2005 Juli [zitiert 2012 Apr 25];103(1):156–60. Einsehbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983468>
46. Gijssbers K, Nicholson F. Experimental pain thresholds influenced by sex of experimenter. *Percept Mot Skills* [Internet]. 2005 Dez [zitiert 2012 Apr 25];101(3):803–7. Einsehbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16491681>
47. Levine FM, De Simone LL. The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain* [Internet]. 1991 Jan [zitiert 2012 Apr 25];44(1):69–72. Einsehbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2038491>
48. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M. Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth* [Internet]. 2003 Aug [zitiert 2012 Apr 13];91(2):218–23. Einsehbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12878621>
49. Döpfmer UR, Schenk MR, Kuscic S, Beck DH, Döpfmer S, Kox WJ. A randomized controlled double-blind trial comparing piritramide and morphine for analgesia after hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2001 Juni [zitiert 2012 Apr 27];18(6):389–93. Einsehbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11412292>
50. Hong D, Flood P, Diaz G. The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesth. Analg.* [Internet]. 2008 Okt [zitiert 2012 Apr 12];107(4):1384–9. Einsehbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806056>
51. Dunbar PJ, Chapman CR, Buckley FP, Gavrin JR. Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA. *Pain* [Internet]. 1996 Dez [zitiert 2012 Apr 27];68(2-3):265–70. Einsehbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9121813>
52. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, Hansen HC, Deer TR, Abdi S, u. a. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* [Internet]. 2006 Jan [zitiert 2012 Apr 8];9(1):1–39. Einsehbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700278>

53. Vallner JJ, Stewart JT, Kotzan JA, Kirsten EB, Honigberg IL. Pharmacokinetics and bioavailability of hydromorphone following intravenous and oral administration to human subjects. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 1981 Apr [zitiert 2012 Apr 18];21(4):152–6. Einsehbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6165742>

