

**Diplomarbeit**

**Der präventive perioperative Einsatz von  
Physostigmin zur Optimierung der postoperativen  
Schmerztherapie und Reduktion der peri-  
inzisionellen Hyperalgesie**

eingereicht von

**Christoph Klivinyi**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Helmar Bornemann-Cimenti

Ass.Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Gudrun Rumpold-Seitlinger

Graz, 05. Juni 2016

## *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, 05. Juni 2016*

*Christoph Klivinyi eh*

## Vorwort

Bereits vor dem Beginn meines Studiums der Medizin fand ich die Schmerztherapie sehr interessant. Wenn auch fachlich gänzlich unbedarft, fand ich die Fähigkeit eines/einer Arztes/Ärztin, durch medikamentöse Maßnahmen – besonders in der Akut- und Notfallmedizin – die rasche Linderung von Leid und Qualen herbeizuführen, sehr beeindruckend. Schlussendlich war diese Fähigkeit für mich die archetypische Eigenschaft des ärztlichen Handelns.

Schon früh in meinem Studium, bevor ich überhaupt wirklich mit klinischen Inhalten konfrontiert wurde, durfte ich Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling kennen lernen, als ich bei ihm ein freies Wahlfach mit der anziehenden Bezeichnung „Praxisnahe Schmerztherapie“ absolvierte. So führte eines zum anderen und ich absolvierte anschließend auch das Wahlpflichtfach „Schmerzmedizin“, währenddessen ich das Team der Schmerzambulanz rund um Ass.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Gudrun Rumpold-Seitlinger und Ass.-Prof. Dr. Christian Dorn kennen lernte. Begeistert von der Arbeit der Schmerztherapeuten absolvierte ich in den Sommermonaten des gleichen Jahres eine Famulatur an der Schmerzambulanz, wo ich durch häufigeren Kontakt mit Herrn Priv.-Doz. Dr. Helmar Bornemann-Cimenti schlussendlich mit der Mitarbeit an der Studie begann.

Obwohl sich im Laufe des Studiums viele interessante Aspekte der Medizin aufgetan haben, bleibt die Schmerzmedizin nach wie vor für mich von zentralem Interesse und wird mich hoffentlich in meiner beruflichen Laufbahn weiter begleiten.

## Danksagung

Ich möchte mich mit diesen Worten sehr herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Helmar Bornemann-Cimenti sowohl für die Erstbetreuung der Diplomarbeit als auch für unzählige persönliche Gespräche hinsichtlich meiner zukünftigen Fachwahl und einem quasi Privatissimum in Form einer hands-on Famulatur bedanken. Durch seine Herangehensweise und Sicht der Dinge ist er für mich fachlich als auch persönlich ein Vorbild und ich konnte mich dadurch selbst besser einordnen sowie einen breiteren Blick für die Medizin entwickeln.

Auch bei Frau Ass.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Gudrun Rumpold-Seitlinger möchte ich mich für die Zweitbetreuung der Diplomarbeit und das freundliche Aufnehmen in die Abläufe der Schmerzambulanz von ganzem Herzen bedanken. Durch den Praxisbezug habe ich sehr viel gelernt und viele Eindrücke mitnehmen können. Herrn Ass.-Prof. Dr. Christian Dorn danke ich für die lehrreiche Zeit in der Schmerzambulanz. Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling gilt mein Dank dafür, dass er mich für die Schmerzmedizin und das Fach Anästhesiologie begeistern konnte.

Herrn Stefan Haring, MSc. und Herrn Wolfgang Schmitt, LL.B. (WU), BA danke ich für das Korrekturlesen der Arbeit.

Schlussendlich möchte ich mich bei meiner Familie recht herzlich bedanken. Insbesondere bei meiner Mutter Regina, die mir durch ihre selbstlose finanzielle Unterstützung eine so lange Ausbildung überhaupt ermöglicht hat. Meinen Großeltern, die den Abschluss meines Studiums leider nicht mehr miterleben durften, möchte ich auf diesem Weg ebenso meinen Dank aussprechen. Sie haben mich und meine Mutter in schweren Zeiten immer unterstützt und einen großen Beitrag dazu geleistet, mir mein Studium zu ermöglichen. Bei meiner Frau Bettina bedanke ich mich für ihre Liebe und Unterstützung während des Studiums – auch dafür, dass sie Verständnis für unzählige Abende, oft auch Nächte und Wochenenden des Lernens und Arbeitens aufbringen konnte sowie für das akribische Korrekturlesen dieser Arbeit.

# Zusammenfassung

## Einführung

Perioperative – im Besonderen die postoperative – Schmerztherapie hat sich seit der Organisation der Behandlung durch spezialisierte Schmerzteams kontinuierlich verbessert. Dennoch gibt es hinsichtlich negativer Langzeiteffekte von akuten Schmerzen nach wie vor Verbesserungsbedarf. Der Einsatz von typischerweise nicht als Analgetika verwendeten Medikamente im Rahmen einer multimodalen / balancierten Analgesie setzt sich immer mehr durch.

## Material und Methoden

In dieser randomisiert kontrollierten prospektiven Studie wird der Einsatz von Physostigmin in der postoperativen Schmerztherapie als Add-On zur etablierten PCA über eine Schmerzpumpe eingesetzt und mit einer Placebo-Gruppe verglichen. Die Auswirkung wird durch Evaluation des Schmerzmittelverbrauchs sowie prä- und postoperativer QST Messungen überprüft.

## Ergebnisse

Hinsichtlich primärer Zielgröße des Opioidverbrauches ergibt sich für die PHANOS-Gruppe ein mittlerer Verbrauch von 9,44 mg ( $\pm$  6,87) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit mittlerem Verbrauch von 8,60 mg ( $\pm$  3,63) über den gesamten Beobachtungszeitraum. Als mittlerer Abstand der Hyperalgesie lässt sich für die PHANOS-Gruppe ein Abstand von 6,74 cm ( $\pm$  3,29) sowie für die Kontrollgruppe ein Abstand von 6,69 cm ( $\pm$  2,65) feststellen.

## Diskussion

Da die Studie zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit noch in der Durchführung ist, sind die vorläufigen nicht-signifikanten Ergebnisse dieser Interims-Analyse nicht aussagekräftig. In einer Pilotstudie wurde die benötigte ProbandenInnenzahl mit 110 berechnet, um eine Power von 0,80 zu erreichen. Mit aktuell knapp der Hälfte der vorgesehenen ProbandInnen bleibt ein Endergebnis abzuwarten. Die signifikant positiven Effekte in ähnlichen Versuchen lassen auch in dieser Studie auf ein signifikantes Ergebnis hoffen.

# **Abstract**

## **Introduction**

Perioperative pain therapy, especially postoperative pain therapy, has come a long way since being organized by pain specialists. To this date there is still room for improvement as negative effects of prolonged and untreated acute postoperative pain still play a big part in patient care. Drugs that are typically not used for analgesia but seem to have a positive additional effect on pain therapy are used more and more as part of a multimodal / balanced analgesia regime.

## **Material and Methods**

In this randomized controlled prospective study of Physostigmine and its effects on improvement of postoperative pain management in form of add-on therapy to a well-established patient controlled analgesia regime are being investigated. To quantify our findings we evaluate the opioid consumption in both the intervention as well as the placebo group and use QST to measure pain thresholds pre- and postoperatively.

## **Results**

Regarding primary outcome of opioid consumption, patients of the PHANOS group had a mean consumption of 9.44 mg ( $\pm$  6.87) Hydromorphone whereas patients of the control group had a mean consumption of 8.60 mg ( $\pm$  3.63). The mean distance of postoperative hyperalgesia of the PHANOS group is 6.74 cm ( $\pm$  3.29) in comparison to the control group with a mean distance of 6.69 cm ( $\pm$  2.65).

## **Discussion**

As this study is still being carried out, the non-significant findings presented in this thesis are preliminary. The number of 110 patients needed to show significant effects with a power of 0.80 has been determined by carrying out a pilot study. Unfortunately to this date approximately only half of the patients needed could be included in the study. However there are several studies that used Physostigmine as add-on therapy due to its significant analgesic effects which is why we are looking forward to finding significant results as well once the planned total of 110 patients has been included.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	iii
Danksagung.....	iv
Zusammenfassung.....	v
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	ix
Abbildungsverzeichnis.....	xi
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung.....	1
1.1 Physiologie und Pathophysiologie von Schmerz.....	1
1.2 Postoperativer Schmerz.....	2
1.2.1 Akuter postoperativer Schmerz.....	3
1.2.2 Chronischer postoperativer Schmerz.....	5
1.2.3 Hyperalgesie und Sensibilisierung.....	6
1.2.4 Wind-Up Phänomen.....	7
1.3 Medikamentöse Schmerztherapie.....	8
1.3.1 Multimodale medikamentöse Analgesie.....	8
1.3.2 Präemptive Analgesie.....	9
1.3.3 Präventive Analgesie.....	10
1.4 Physostigmin und Parasympathomimetika.....	11
1.4.1 Historie und Eigenschaften.....	11
1.4.2 Angriffspunkte für Acetylcholin.....	13
1.4.3 Indikationen für Acetylcholinesterasehemmer.....	14
1.4.4 Pharmakokinetische Eigenschaften.....	15
1.4.5 Physostigmin und Schmerz.....	15
1.5 Quantitativ-sensorische Testung.....	17
1.5.1 Messmethoden.....	18
1.5.2 Testparameter.....	18
2 Material und Methoden.....	21
2.1 Studienaufbau.....	21
2.1.1 Design und Endpunkte.....	21

2.1.2	Verblindung .....	22
2.1.3	Fallzahlberechnung .....	22
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	23
2.3	Messinstrumente .....	24
2.4	Präoperativ .....	28
2.4.1	Organisation und Vorgehen .....	28
2.4.2	Präoperative Messung .....	28
2.5	Intraoperativ .....	30
2.6	Postoperativ .....	30
2.6.1	Postoperative Messung und Hyperalgesie .....	31
2.7	Weitere Datenerhebung .....	31
2.8	Statistische Datenauswertung .....	32
3	Ergebnisse .....	33
4	Diskussion .....	38
4.1	Vorläufiges Ergebnis der Studie .....	38
4.2	Zu erwartendes Ergebnis .....	38
4.2.1	Mögliche Interpretation der Messung des Hyperalgesie-Areals bzw. Hyperalgesie-Abstandes .....	39
4.2.2	Mögliche Interpretation des Wind-Ups .....	39
4.3	Nebenwirkungen .....	40
4.4	Limitationen .....	41
4.4.1	Rekrutierung .....	41
4.4.2	Dosierung .....	42
4.4.3	Messung der Hyperalgesie .....	43
5	Conclusio .....	44
6	Literaturverzeichnis .....	45
	Anhang –PHANOS CRF .....	49

## Glossar und Abkürzungen

µg .....	Mikrogramm
ACh .....	Acetylcholin
AChE .....	Acetylcholinesterase
ASA .....	American Society of Anesthesiologists Score
bzw. ....	beziehungsweise
ca. ....	circa
cm .....	Zentimeter
COPD .....	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COX .....	Cyclooxygenase
DFNS .....	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen
EF .....	Ejection Fraction
F .....	female
Hydal® .....	Hydromorphon
i.v. ....	intravenös
IL .....	Interleukin
kg .....	Kilogramm
kPa .....	Kilopascal
LEP .....	Laser-evozierte Potentiale
M .....	male
Mean .....	Mittelwert
mg .....	Milligramm
mN .....	Millinewton
NaCl .....	Natriumchlorid
NGF .....	Nerve Growth Factor
NLG .....	Nervenleitgeschwindigkeit
NRS .....	Numeric Rating Scale
NSAR .....	Nicht-steroidale Antirheumatika
p.o. ....	per os
PCA .....	Patient Controlled Analgesia
PCIA .....	Patient Controlled Intravenous Analgesia
PHANOS .....	PHysostigmine-enhANCED Opioid analgesia

PONV ..... Post Operative Nausea and Vomiting  
QST ..... Quantitative sensorische Testung  
SD ..... Standard Deviation  
SEP ..... somatosensorisch evozierte Potentiale  
TEP ..... Totalendoprothese  
TNF ..... Tumornekrosefaktor  
VAS ..... Visual Analog Scale  
z.B. .... zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

Bild 1: Strukturformel von Physostigmin [26].....	11
Bild 2: Schematische Darstellung der Wirkung von Acetylcholin im synaptischen Spalt und der Beendigung der Wirkung, modifiziert nach [27].....	12
Bild 3: Set von-Frey-Filamenten unterschiedlicher Stärke zur Messung der Hyperalgesie und Pain Sensitivity.....	24
Bild 4: von-Frey-Filament aus Glasfaser .....	25
Bild 5: Beim Aufsetzen auf die Haut kommt es zum Durchbiegen des Filaments .....	25
Bild 6: The Pin Prick Set mit Stärken von 8 bis 512 mN.....	26
Bild 7: Detailaufnahme Pin Prick .....	26
Bild 8: Der Pin Prick wird mit Daumen und Zeigefinger umfasst und auf die Haut aufgesetzt.....	27
Bild 9: Durch die Schwerkraft übt der bewegliche Teil einen genormten Druck auf die Haut aus.....	27
Bild 10: Flankenschnitt; Messungen an 4 Punkten rund um die Inzision (cranial, ventral, caudal, dorsal) [49].....	29
Bild 11: mittlerer Abstand (in cm) der Hyperalgesie rund um die Inzision .....	35
Bild 12: Mittlerer Opioidverbrauch (Hydromorphon) über den gesamten Beobachtungszeitraum .....	36
Bild 13: Differenz der prä- und postoperativen Wind-Up Messungen (OP-Seite) .....	37

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Nervenfasern nach Erlanger und Gasser, modifiziert nach [3,4].....	1
Tabelle 2: Faktoren der peripheren und zentralen Sensibilisierung [20].....	10
Tabelle 3: muscarinerge Rezeptoren [25] .....	13
Tabelle 4: nicotinerge Rezeptoren [25].....	13
Tabelle 5: Nebenwirkungen von Physostigmin [31,32].....	14
Tabelle 6: Sensibilitätsprüfung nach Modalitäten der Nervenfasern, modifiziert nach [4].....	17
Tabelle 7: primäre und sekundäre Zielgrößen.....	21
Tabelle 8: Einschlusskriterien PHANOS.....	23
Tabelle 9: Ausschlusskriterien PHANOS.....	23
Tabelle 10: Einstellungen der PCIA-Pumpe .....	30
Tabelle 11: Studienpumpe der Verumgruppe.....	30
Tabelle 12: Ergebnisse der Interims-Analyse PHANOS in Zahlen .....	34

# 1 Einleitung

## 1.1 Physiologie und Pathophysiologie von Schmerz

Akute Schmerzen durch Verletzungen und Entzündungen stellen ein wichtiges Warnsignal des Körpers dar. Dabei kommt es durch Erregung des schmerzwahnehmenden Neurons, dem Nozizeptor, zur Weiterleitung der peripheren schmerzauslösenden Signale ins zentrale Nervensystem und damit schlussendlich zur bewussten Wahrnehmung der Schmerzen. [1]

Neben den Nozizeptoren spielen auch Mechano-, Thermo- und Chemorezeptoren eine wichtige Rolle für die somatosensorische Wahrnehmung. Die Zellkörper der Nozizeptoren finden sich im Hinterhorn des Rückenmarks, wohingegen die freien Nervenendigungen in der Haut sowie in vielen anderen Organen zu finden sind. Die Überleitung der Reize erfolgt durch A- $\delta$ - sowie C-Fasern und wird im Rückenmark mit motorischen und sympathischen Reflexen beantwortet. [1,2]

Tabelle 1: Einteilung der Nervenfasern nach Erlanger und Gasser, modifiziert nach [3,4]

Faser	NLG (m/s)	Durchmesser ( $\mu\text{m}$ )	Funktion	
			afferent	efferent
A- $\alpha$	60-120	10-20	Muskelspindel (primär), Sehnenorgan	Skelettmuskel (motorisch)
A- $\beta$	40-90	7-15	Muskelspindel (sekundär), Mechanosensibilität (Berührung, Druck)	
A- $\gamma$	30-50	4-8	Intrafusale Spindelmuskulatur	
A- $\delta$	10-30	2-5	Mechano-, Thermo-, Tiefensensibilität, Nozizeption	
B	5-20	1-3		Präganglionäre vegetative Fasern
C	0,5-2	0,5-1,5 (nicht myelinisiert)	Mechano-, Thermo-, Chemosensibilität aus Haut und tieferen Strukturen	Postganglionäre vegetative Fasern

Die Weiterleitung ins Gehirn erfolgt durch den Tractus spinothalamicus, wo die Reize im Hirnstamm durch vegetative Veränderungen beantwortet und im Thalamus zum limbischen System, Hypothalamus, zur Hypophyse und zum somatosensorischen Kortex verschaltet werden. Der Verarbeitung im limbischen System wird der affektive Charakter von Schmerz zugeschrieben, während die kognitive Verarbeitung im Kortex stattfindet. [1,2]

Durch Mechanismen der Chronifizierung, ausgelöst z.B. durch inadäquate Behandlung, kann akuter Schmerz – im Sinne von Warnsignal und Symptom – zum chronischen Schmerz, also einem eigenen Krankheitsbild und nicht nur einem Symptom, übergehen. [2]

## **1.2 Postoperativer Schmerz**

Postoperative Schmerzen sind bereits seit den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts ein immer wieder relevantes Thema in Literatur und Klinik. Obwohl bereits früh erkannt und vorgeschlagen wurde, dass speziell geschultes Personal mit der Schmerztherapie der chirurgischen PatientInnen betraut werden sollte, dauerte es bis Ende der 1980er Jahre, bis erste offizielle Leitlinien zur Therapie der postoperativen Schmerzen veröffentlicht wurden [5]. Über 25 Jahre später hat sich die postoperative Schmerztherapie laut Literatur nur mäßig verbessert, was sich darin äußert, dass nur bei einer Minderheit der chirurgischen PatientInnen eine adäquate Schmerztherapie erreicht wird [6].

In einer US-amerikanischen Studie, in der PatientInnen retrospektiv zu Schmerzen nach Operationen befragt wurden, gaben bis zu 86% Schmerzen nach der Operation an, wovon 75% moderate bis starke Schmerzen hatten [7]. Auch in einer größeren europäischen Studie mit 1490 ProbandInnen hatten 41% der TeilnehmerInnen am Tag der Operation moderate bis starke Schmerzen, obwohl sie nach einem standardisierten Akutschmerz-Schema behandelt wurden [5]. Der Anteil an ProbandInnen mit starken Schmerzen nahm über den postoperativen Verlauf ab, jedoch hatten am 4. postoperativen Tag noch 15% moderate bis starke Schmerzen [5]. In der Untersuchung von Apfelbaum et al. [8] hatten sogar mehr

PatientInnen nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus Schmerzen, als während ihres Aufenthaltes.

Nicht (adäquat) behandelter postoperativer Schmerz führt zu erhöhter Mortalität und Morbidität [8], prolongierter Rehabilitationszeit, reduziert die Lebensqualität und verzögert somit die Rückkehr der PatientInnen in den Alltag [6]. Erhöhte Kosten für längere Krankenhausaufenthalte und Wiederaufnahmen nach Entlassung ohne entsprechende Schmerztherapie sind die Folgen [6].

Weiters stellt unbehandelter postoperativer Schmerz einen Risikofaktor für die Entwicklung von chronischen postoperativen Schmerzen dar [6], was je nach Operation und Literatur bis zu 50% der PatientInnen betreffen kann [9] – und somit die Wichtigkeit und Relevanz einer adäquaten Schmerztherapie hervorhebt.

Bereits kurz bestehender akuter Schmerz kann zu anhaltendem neuronalen Remodelling und damit zu chronischen Schmerzen führen [10].

### **1.2.1 Akuter postoperativer Schmerz**

Akuter postoperativer Schmerz besteht meist in den ersten postoperativen Tagen und nimmt im Verlauf der Zeit kontinuierlich ab. Für die Erfassung der Schmerzen wird meist differenziert zwischen Schmerzen in Ruhe und Schmerzen bei Bewegung, wobei Schmerzen in Ruhe durch klassische medikamentöse Therapie im moderaten Bereich (VAS 3-4) gehalten werden können und üblicherweise innerhalb einer Woche verschwinden. [11]

Im Gegensatz dazu plagen Schmerzen bei Bewegung (z.B. Gehen, Husten) meist besonders in den ersten 2 bis 3 postoperativen Tagen mit einer höheren Schmerzintensität (VAS 7-8) [11], wobei diese Schmerzen durch klassische Behandlungsschemata nur begrenzt abgefangen werden können. Die Schmerzen bei Bewegung können aber auch für Tage bis Wochen nach der Operation bestehen bleiben [11].

Eine weitere Schmerzdämpfung über das übliche Ausmaß hinaus mittels Opioiden ist meist durch deren Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Stuhlverhalt und Atemdepression bzw. Sedierung limitiert, insbesondere weil Schmerzen z.B. bei Belastung meist nur kurz vorhanden sind und anschließend wieder auf den Ausgangswert zurückgehen. Durch Identifikation der genauen Pathophysiologie postoperativer Schmerzen und damit möglicher Angriffspunkte für weitere medikamentöse Intervention, unter anderem auch durch Co-Analgetika, ließen sich wohl die Nebenwirkungen der analgetischen Therapie reduzieren und man könnte dem Ziel, die perioperative Phase für die PatientInnen so schmerzlos wie möglich zu gestalten, näher kommen. [11]

Im Tiermodell konnten mehrere Faktoren der zentralen und peripheren Sensibilisierung, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung von postoperativen Schmerzen beteiligt sind, identifiziert werden [12]: Verletzungen der Haut führen zu einer Verminderung des pH-Werts im Gewebe und zur Erhöhung von Laktat für mehrere Tage, was – neben einer erhöhten Sensibilität der Nozizeptoren für Laktat im verletzten Gewebe – zu einer verstärkten Schmerzempfindung führt. Besonders tiefe Verletzungen von Gewebe führen im Vergleich zu nur oberflächlichen Verletzungen der Haut vermehrt zu spontaner Aktivität von Nozizeptoren, die somit ebenfalls das Schmerzempfinden aufrecht erhalten. All dies sind Mechanismen der peripheren Sensibilisierung, die mit einer Aktivierung von Nozizeptoren einhergehen [13].

Als weiterer Faktor wird die Freisetzung von NGF im verletzten Gewebe angesehen, was zu Sensibilisierung von Nozizeptoren im Bereich der Inzision führen kann [12]. Besonders interessant ist, dass die Expression von NGF bereits Stunden nach der Verletzung beginnt und erst nach ungefähr 7 Tagen wieder auf den Ausgangswert vor der Inzision zurückfällt.

Bei der zentralen Sensibilisierung hingegen kommt es auch durch Erregung von normalerweise nicht an der Schmerzempfindung beteiligten Rezeptoren bzw. Leitung durch deren Fasern (z.B. Mechanorezeptoren über A- $\beta$ -Fasern) zu einer Schmerzempfindung sowie Hypersensibilität im nicht-entzündeten Gewebe. Dies kann auch über lange Zeit, nach dem die toxischen Reize bzw. zuvor bestehenden

Pathologien nicht mehr vorhanden sind, weiterhin bestehen bleiben [13]. Durch die zentrale Sensibilisierung kommt es zur veränderten Wahrnehmung von Reizen sowie einer abnormen Reflexaktivierung. Im Zuge der Kopplung der Efferenzen mit den peripheren afferenten Nozizeptoren kann es zur Schleifenbildung und somit zu einer sich selbst erhaltenden Chronifizierung kommen [2].

Generell lässt sich für postoperative Schmerzen festhalten, dass Verletzungen von tieferem Gewebe zu stärkeren postoperativen Schmerzen im Vergleich zu nur oberflächlichen Hautverletzungen führen. Minimalinvasive Verfahren sind dabei den offenen Verfahren in Reduktion der postoperativen Schmerzintensität überlegen. Die Größe des Hautschnittes scheint dabei keinen Einfluss auf das Ausmaß der postoperativen Schmerzen zu nehmen. [11]

### **1.2.2 Chronischer postoperativer Schmerz**

Chronischer postoperativer Schmerz ist definiert als Schmerz, der länger als 2 Monate nach einer Operation persistiert. Er wird durch eine chirurgische Intervention ausgelöst, hat keine andere Ursache zugrundeliegend und war vor der Operation noch nicht vorhanden. [9]

Intraoperative Verletzungen und postoperativ fortbestehende Schmerzen sowie Inflammation können zur Ausbildung von chronischen postoperativen Schmerzen führen, worauf nicht nur die Operationsart (laparoskopisch oder offen, generelle Art des Eingriffs) einen maßgeblichen Einfluss nimmt. Auch psychosoziale Aspekte und bereits präoperativ vorbestehende Schmerzen spielen eine Rolle.

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Entwicklung von chronischen postoperativen Schmerzen scheint die Intensität der Schmerzen zu Beginn der postoperativen Phase sowie die Größe des hyperalgetischen Areals zu sein. Dementsprechend sollte zusätzlich zu den klassischen analgetischen Maßnahmen ein multimodales Therapieregime verfolgt werden, um zentrale und periphere Sensibilisierung bzw. Neuroplastizität zu vermindern, solange Hyperalgesie und Inflammation im Wundgebiet nachweisbar sind. [14]

Es ist sehr wahrscheinlich, dass schädliche Stimuli durch postoperativ bestehende Wunden bei zu kurzer – aber bis zu dem Zeitpunkt des Beendens der Therapie erfolgreicher – analgetischer Behandlungsdauer zur Chronifizierung beitragen können. Somit scheint die Behandlungsdauer wichtiger als der Zeitpunkt der Behandlung zu sein [15].

### **1.2.3 Hyperalgesie und Sensibilisierung**

Unter Hyperalgesie versteht man eine über das normale Ausmaß hinausgehende Schmerzempfindung auf einen üblicherweise schmerzhaften Stimulus. Wenn hingegen ein Reiz, der normalerweise keine Schmerzen verursachen würde, zu einer Schmerzempfindung führt, spricht man von Allodynie. So können z.B. Berührung oder leichter Druck, aber auch moderate Wärme oder Kälte fälschlicherweise als schmerzhaft wahrgenommen werden [2]. Hyperalgesie und Allodynie stellen einen Mechanismus dar, um durch Schonung der verletzten Region zum Heilungsprozess beizutragen [16].

Die Hyperalgesie lässt sich in eine primäre und sekundäre Form unterteilen. Bei der primären Hyperalgesie besteht die erhöhte Schmerzempfindlichkeit z.B. beim postoperativen Schmerz im Bereich der OP-Wunde. Hauptsächlich durch Inflammation kommt es zu Sensibilisierung der Nozizeptoren, also zur peripheren Sensibilisierung. Primäre Hyperalgesie ist also Ausdruck der peripheren Sensibilisierung und ist bedingt durch Spontanaktivität sowie leichter Erregbarkeit im Sinne von Senkung der Erregbarkeitsschwelle durch mechanische, thermische und chemische Stimuli. [2,17]

Dem gegenüber stehen bei der sekundären Hyperalgesie die Mechanismen der zentralen Sensibilisierung im Vordergrund, sodass es zu erhöhter Schmerzempfindlichkeit im gesunden bzw. primär nicht betroffenen Gewebe rund um das verletzte Areal kommt [16]. Eine Vergrößerung des hyperalgetischen Areals ist die Folge.

Martinez et al. [17] führten QST-Messungen prä- und postoperativ bei PatientInnen, die eine Knie-TEP erhalten haben, durch. Sie postulieren, dass sowohl

periphere als auch zentrale Sensibilisierung eine Rolle beim postoperativen Schmerz spielen, wobei die periphere Sensibilisierung im frühen postoperativen Stadium hauptverantwortlich für die Hyperalgesie zu sein scheint. Hitzereize und punktuelle mechanische Hyperalgesie (ermittelt durch von-Frey-Filamente) korrelieren mit der peripheren Sensibilisierung durch A- $\delta$ - und C-Fasern, wohingegen mechanische Allodynie, vermittelt durch A- $\beta$ -Fasern im Zuge normalerweise nicht schmerzhafter bzw. nicht-noxischer Reize [2], einer abnorm erhöhten Erregbarkeit der zentralen Verarbeitung von nozizeptiven Reizen entspricht. Sie folgern, dass sich QST zur Identifizierung und Quantifizierung von Hyperalgesie und damit auch von peripherer und zentraler Sensibilisierung eignet.

#### **1.2.4 Wind-Up Phänomen**

Unter dem Wind-Up Phänomen [2] versteht man einen Anstieg der Schmerzintensität bei wiederholter Applikation schmerzhafter Reize. Grundsätzlich wird durch Setzen eines Schmerzreizes ein sogenanntes Doppelschmerzphänomen verursacht. Für die 1. Schmerzempfindung, die meist stechend ist, sind schnelle A- $\delta$ -Fasern verantwortlich. Mit etwas Verzögerung kommt es sodann zur 2. Schmerzempfindung, die oft brennenden oder bohrenden Charakter hat und durch langsamer leitende C-Fasern verursacht wird. Schmerzen durch Erregung der C-Fasern halten meist auch länger an.

Obwohl die Aktivität der A- $\delta$ -Fasern durch mehrmalige Reize hintereinander abnimmt, kommt es durch mehrmalige Reizung der afferenten C-Fasern vermutlich zu einer zentralen Summation und somit zum erhöhten Schmerzempfinden [2]. Wind-Up ist ein physiologischer Vorgang, der auch im gesunden Gewebe nachweisbar ist. Veränderungen des Wind-Up Phänomens können aber zur Quantifizierung einer zentralen Sensibilisierung, wenn ein Ausgangswert bekannt ist, verwendet werden [16].

Zur quantitativen Bestimmung des Wind-Up Phänomens siehe Kapitel 1.5.2.

## **1.3 Medikamentöse Schmerztherapie**

### **1.3.1 Multimodale medikamentöse Analgesie**

Unter multimodaler Analgesie, manchmal auch als balancierte Analgesie bezeichnet, wird die Kombination verschiedener Klassen von Analgetika und Co-Analgetika verstanden, um einen verbesserten, additiven Effekt in der Behandlung des Schmerzes bei gleichzeitiger Dosisreduktion von Opioiden und Verminderung von Nebenwirkungen zu erreichen [18]. Grundsätzlich wird ab der Verabreichung von zumindest 2 Medikamenten, deren Ziel die Schmerzlinderung ist und die an unterschiedlichen Angriffspunkten ansetzen, von multimodaler Analgesie gesprochen [6]. Der Applikationsweg ist dabei nicht entscheidend.

Basierend auf dem Wissen, dass es sich bei postoperativen Schmerzen um ein komplexes multifaktorielles Problem handelt [6], hat sich der multimodale Ansatz mehr und mehr durchgesetzt. Zum einen kann dadurch nicht nur die Schmerzausschaltung auf Ebene der Opioidrezeptoren sondern auch, wie z.B. im Fall von NSAR, peripher durch Verminderung der proinflammatorischen Reaktion auf einer weiteren, zum Schmerzempfinden beitragenden, Ebene angesetzt werden. Andererseits ergibt sich durch die Reduktion von Opioiden ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der klassischen Probleme wie Übelkeit, Erbrechen, Sedierung und Obstipation [6,19]. Bei der Kombination verschiedener Medikamentenklassen ergibt sich ein, über das Ausmaß der einzelnen Wirkstoffe hinausreichender, additiver Effekt.

Etablierte mögliche Kombinationen in der multimodalen Analgesie umfassen [6]:

- Opiode
- Lokalanästhetika (lokal oder systemisch)
- NSAR / selektive COX-2 Hemmer
- Paracetamol und Metamizol
- Glukokortikoide
- NMDA-Antagonisten ((S-)Ketamin)
- Gabapentinoide (Pregabalin, Gabapentin)
- $\alpha$ -2 Agonisten (Clonidin, Dexmedetomidin)

### 1.3.2 Präemptive Analgesie

Beim Ansatz der präemptiven Analgesie wird versucht, durch Behandlung bzw. Ausschaltung der Nozizeption bereits vor dem operativen Schmerzreiz, eine Reduktion der postoperativen Schmerzen und des Schmerzmittelverbrauchs zu erreichen, sowie eine Chronifizierung zu verhindern [9]. Der gegenteilige Ansatz davon wäre, erst nach dem operativen Schmerzreiz zu intervenieren und stellt somit die klassische Kontrollgruppe für Vergleichsstudien dar [20]. Der entscheidende Punkt der präemptiven Analgesie ist also der Zeitpunkt der gesetzten analgetischen Intervention relativ zum Schmerzreiz, wobei die Behandlung ansonsten ident ist bzw. sein kann [20]. Intra- und postoperative Faktoren werden dabei nicht berücksichtigt [9]. Durch diese Einschränkung ist der perioperative Einfluss ganzheitlich nicht zu erfassen.

Die hohen Erwartungen aufgrund guter präklinischer Ergebnisse [21] konnten allerdings in den meisten randomisiert kontrollierten klinischen Studien nicht erfüllt werden, da sich kein signifikanter Benefit im Vergleich der prä- zur postinzeptionellen Ausschaltung der Nozizeption zeigte [6]. Als Grund für den fehlenden klinischen Erfolg könnte eine im klassischen Versuchsaufbau nur solitäre analgetische Intervention im Vergleich zu multimodalen Therapiekonzepten sowie eine nur singuläre Applikation der Analgesie – eventuell auch hinsichtlich der damit einhergehenden zu kurzen Wirkdauer – verantwortlich sein [6,21]. Weiters ist die nicht einheitliche (und somit auch unterschiedlich ausgelegte) Definition sowie teilweise auch unterschiedliche Bezeichnung [20] problematisch hinsichtlich Vergleichbarkeit und Schlussfolgerungen.

Aufgrund der Limitationen und der fehlenden klinischen Erfolge setzt sich als moderner, weiterentwickelter und breiter gefasster Begriff die präventive Analgesie immer mehr durch. Das Therapieziel beider Ansätze ist jedoch dasselbe [9].

### 1.3.3 Präventive Analgesie

Die präventive Analgesie befasst sich mit der Behandlung von Schmerzen und Reduktion der peripheren und zentralen Sensibilisierung im perioperativen Setting, differenziert dabei aber nicht, zu welchem Zeitpunkt die Intervention erfolgt [9]. Dadurch ergibt sich ein breiter gefasstes Spektrum als bei der präemptiven Analgesie. Es werden sowohl prä-, intra- als auch postoperative nozizeptive Stimuli berücksichtigt, was die Wahrscheinlichkeit peripherer und zentraler Sensibilisierung verringern soll [20].

**Tabelle 2: Faktoren der peripheren und zentralen Sensibilisierung [20]**

<b>Präoperative Phase</b>	Genetische Prädisposition
	Psychologische Faktoren/ Empfänglichkeit
	Umwelt (Erwartungen, Kultur, Ernährung etc.)
	Schädliche präoperative Einflüsse und präoperativ bestehender Schmerz
<b>Intraoperative Phase</b>	Intraoperative nozizeptive Stimuli
	Manipulation an Wunde und Organen
	Chemische Irritation durch Sterilisation und Desinfektion
	Physiologisch freiwerdende Substanzen durch Gewebsverletzung
<b>Postoperative Phase</b>	Inflammation im Wundgebiet
	Regeneration der verletzten Nervenfasern

Erreicht wird dieses Konzept, indem der Fokus nicht mehr in der Blockade der operativen nozizeptiven Stimuli alleine liegt, sondern auf eine adäquate Analgesie während des gesamten perioperativen Settings hingearbeitet wird. In Bezug auf die Endpunkte bedeutet das, dass der präventive analgetische Effekt in Form von Reduktion der chronisch postoperativen Schmerzen oder einer Reduktion des Verbrauchs von Analgetika, über die erwartete Wirkdauer der eingesetzten Maßnahmen oder Medikamente hinaus, besteht [9,20]. Der zeitliche Cut-off, über den die präventive Analgesie hinaus Wirkung zeigen soll, wird mit 5,5 Halbwertszeiten der eingesetzten Medikamente festgelegt [20].

Den Trend in Richtung präventive Analgesie kann man auch an der S3-Leitlinie der Deutschen interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie mit dem Titel „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ erkennen, da dort auf die einzelnen Phasen des perioperativen Settings eingegangen wird. [22]

## 1.4 Physostigmin und Parasympathomimetika

### 1.4.1 Historie und Eigenschaften

Physostigmin, auch Eserin genannt, ist ein natürlich vorkommender Wirkstoff, der bereits in den 60er Jahren des 19. Jahrhunderts aus den Samen der Kalabrarbohne (*Physostigma venenosum*) isoliert wurde. [23,24]

Es gehört zur Gruppe der indirekten Parasympathomimetika, im speziellen zur pharmakologischen Gruppe der carbamylierenden Inhibitoren, und wirkt über eine reversible Hemmung (im Sinne von kürzerer Wirkung im Vergleich zu phosphorylierenden Inhibitoren) der Acetylcholin-Esterase (AChE) durch Übertragung des Säurebausteins auf die Acetylcholin-Esterase. [23,25]

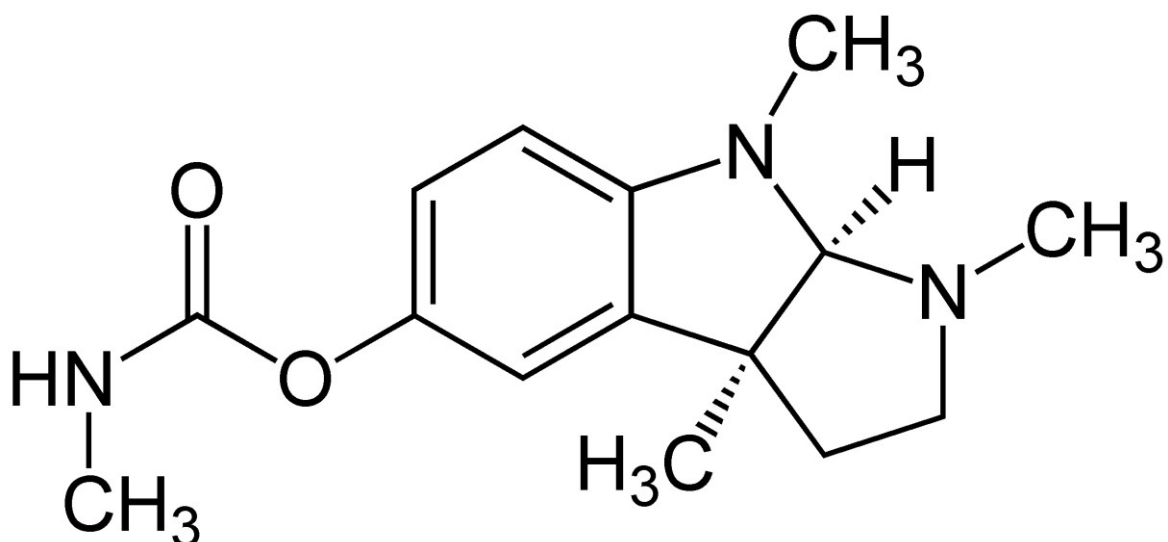
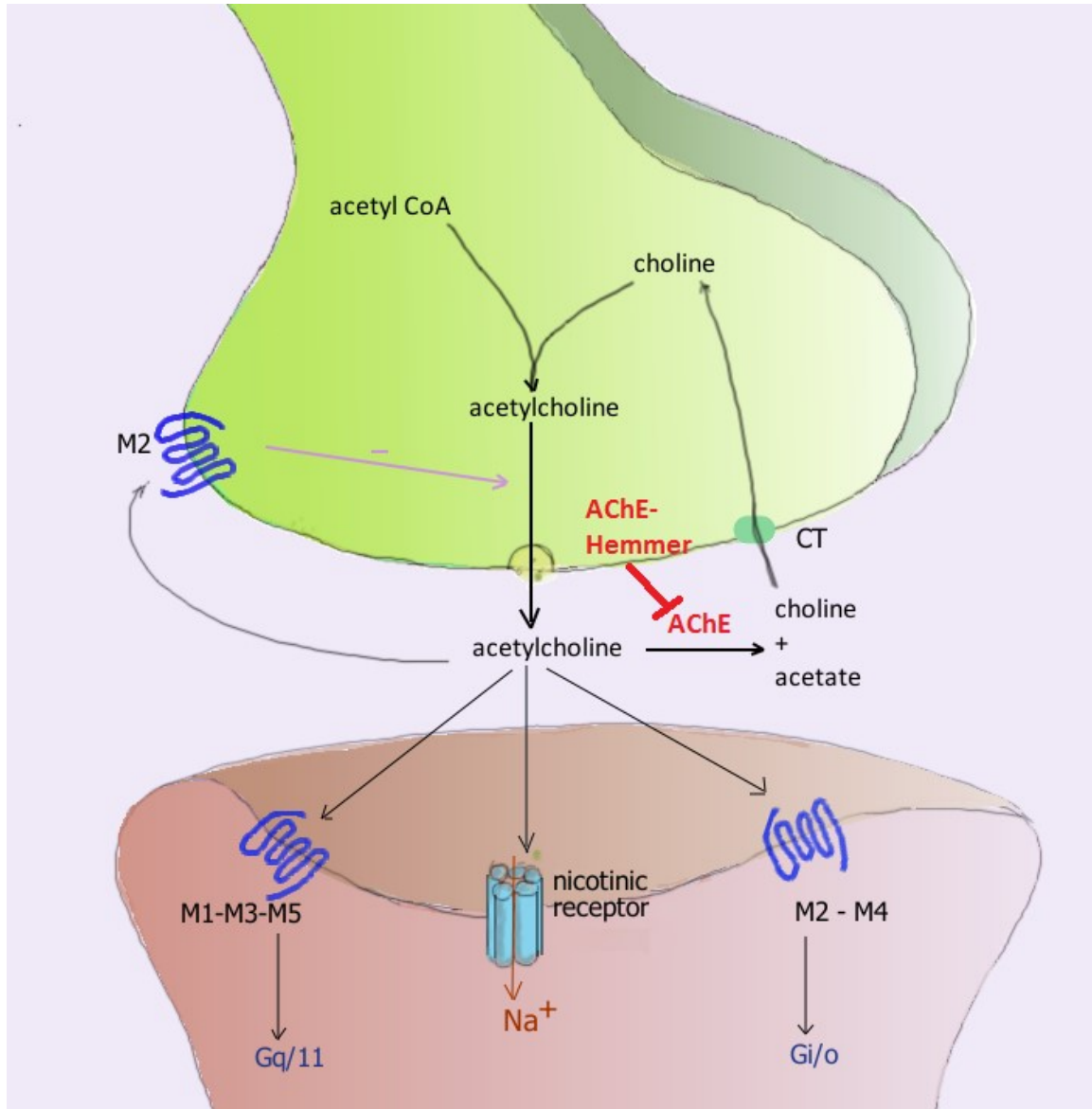


Bild 1: Strukturformel von Physostigmin [26]

Physostigmin verstärkt somit die Wirkung von Acetylcholin bzw. die parasym-pathische Aktivität durch eine Erhöhung der Konzentration und Wirkdauer von Acetylcholin auf nicotinerge und muscarinerge Rezeptoren. [23]



**Bild 2: Schematische Darstellung der Wirkung von Acetylcholin im synaptischen Spalt und der Beendigung der Wirkung, modifiziert nach [27]**

Weiters kann man Acetylcholin-Hemmstoffe in quartäre und tertiäre Amine unterteilen, wobei Physostigmin zu den tertiären Aminen zählt, somit gut im Magen-Darm-Trakt resorbiert wird und leicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. [25]

Wurde Physostigmin früher bei westafrikanischen Ritualen noch als Gift zur „Wahrheitsfindung“ eingesetzt, wird es heute medizinisch in erster Linie, aufgrund der guten ZNS-Gängigkeit, als Antidot angewendet, wobei sich die Indikationen im Laufe der Zeit gewandelt haben. [23,24,28,29]

### 1.4.2 Angriffspunkte für Acetylcholin

Grundsätzlich werden 2 Rezeptorfamilien unterschieden, die durch die jeweils reaktionserzielende spezifische Stimulationssubstanz benannt wurden: muscarinerge und nicotinerge Rezeptoren. Muscarinerge Acetylcholin-Rezeptoren sind grundsätzlich an parasympathisch-innervierten Erfolgsorganen, nicotinerge Acetylcholin-Rezeptoren an Ganglien und der motorischen Endplatte zu finden.

Sowohl muscarinerge als auch nicotinerge Rezeptoren lassen sich in weitere Subgruppen unterteilen [25]. Bis heute sind Wirkorte und Wirkweise sowohl der nicotinergen als auch der muscarinergen Rezeptoren nicht vollständig aufgeklärt. Es finden sich immer wieder neue Untergruppen beider Rezeptorfamilien. Tabelle 3 und Tabelle 4 geben eine Übersicht über die vorherrschende Lehrmeinung der Einteilung der Rezeptoren in typischen Lehrbüchern der Pharmakologie.

**Tabelle 3: muscarinerge Rezeptoren [25]**

Rezeptor	Wirkort	Wirkung von ACh
M1	Neurone	Erregung
M2	Herz	Negativ chronotrop / dromotrop / inotrop
M3	Glatte Muskulatur	Tonuserhöhung
M4	Präsynapse	Präsynaptische Hemmung
M5	ZNS	?

**Tabelle 4: nicotinerge Rezeptoren [25]**

Rezeptor	Wirkort	Wirkung von ACh
Neuronaler Typ	Vegetative Ganglien	Erregung
Muskulärer Typ	Motorische Endplatte	Depolarisation

Aus der üblichen Einteilung der cholinergen Rezeptoren lassen sich die mit Bezug auf Schmerz relevanten Angriffspunkte für eine mögliche analgetische Wirkung nicht ableiten.

### 1.4.3 Indikationen für Acetylcholinesterasehemmer

Vor der Entwicklung eines spezifischen Antidots für die Muskelrelaxantien Rocuronium und Vecuronium wurden Acetylcholinesterasehemmer, bevorzugt quartäre Amine (wie z.B. Neostigmin) aufgrund ihrer schlechten ZNS-Gängigkeit, zur schnelleren Beendigung der Wirkung von Muskelrelaxantien eingesetzt. Durch die breitere Verfügbarkeit von Sugammadex ist der Einsatz hierfür rückläufig. Zentral wirksame Acetylcholinesterase-Hemmer wurden aufgrund der ausgeprägteren Nebenwirkungen hierfür nicht eingesetzt. [25]

Aufgrund der guten ZNS-Gängigkeit von tertiären Aminen wie Physostigmin sind sie zur Therapie von Intoxikationen durch Antidepressiva (mit anticholinergen Wirkungen, besonders Tri-/ bzw. Tetracyclische Antidepressiva), Fliegenpilz oder Atropin gut geeignet [23,25,30]. Weiters findet Physostigmin Anwendung im perioperativen Setting bei Behandlung des zentral-anticholinergen Syndroms durch Narkotika oder Benzodiazepine, sowie bei Shivering und verzögertem postoperativen Aufwachen. [31]

Kontraindikationen für die Anwendung von Physostigmin sind die Verwendung von depolarisierenden Muskelrelaxantien, Intoxikation mit irreversibel-wirkenden Cholinesterasehemmer (chemische Kampfstoffe, Insektizide), geschlossene Schädelhirntraumata, Obstruktionen im Magen-Darm-Trakt bzw. in den ableitenden Harnwegen, Bradykardie und AV-Reizleitungsstörungen [31]. Die Nebenwirkungen entsprechen einer erhöhten parasymphatischen Aktivität.

**Tabelle 5: Nebenwirkungen von Physostigmin [31,32]**

- |                            |                           |
|----------------------------|---------------------------|
| • Bradykardie              | • Gesteigerte Peristaltik |
| • Schwitzen                | • Diarrhoe                |
| • Vermehrter Speichelfluss | • Miosis                  |
| • Übelkeit, Erbrechen      | • Tränenfluss             |
| • Magenschmerzen           | • Augenschmerzen          |

#### **1.4.4 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Physostigmin hat eine Halbwertszeit von ca. 30 Minuten, eine niedrige Bioverfügbarkeit von 2% und wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert [33]. Im Tiermodell festgestellte relevante Metabolite von Physostigmin sind Eserolin sowie M1, M2 und M3 [34].

Durch seine relativ kurze Wirkdauer muss Physostigmin bei Intoxikationen entweder je nach Wirkdauer oder Klinik nachdosiert oder kontinuierlich verabreicht werden. [23]

Aufgrund der Lipophilie und der hohen zentralnervösen Affinität reichen geringe Dosen, um eine zentrale Wirkung zu entfalten, ohne dabei ausgeprägte periphere Nebenwirkungen zu erzeugen. [31]

#### **1.4.5 Physostigmin und Schmerz**

Bereits in mehreren Studien [19,35,36] konnte nachgewiesen werden, dass Physostigmin selbst antinozizeptive Eigenschaften besitzt und besonders bei kombiniertem Einsatz im multimodalen Therapieansatz positive Wirkung auf die Schmerzbehandlung hat. Die schmerzhemmende Wirkung beruht dabei auf einer direkten Wirkung von Acetylcholin auf muscarinerge Rezeptoren, wobei auch einer der Metaboliten von Physostigmin eine opioidähnliche Wirkung entfaltet [37]. Die Wirkung auf nicotinerge Rezeptoren mit antinozizeptivem Effekt wird ebenfalls diskutiert [38,39].

Beilin et al. verabreichten Physostigmin zusätzlich zu einer klassischen PCA (Morphin) als kontinuierliche Infusion über 24 Stunden mit einer Dosierung von 1 mg pro Stunde [35]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte bei der Physostigmin-Gruppe eine verminderte Produktion von proinflammatorischen Cytokinen nachgewiesen werden. Die Wirkung lässt sich durch den inhibitorischen Effekt cholinergischer Neurone auf die Entzündungskaskade erklären [40]. Durch Eingriff in den sogenannten „anti-inflammatory Pathway“ kommt es zu verringerter Freisetzung von TNF, IL-1 und IL-18, was zur antinozizeptiven Wirkung im perioperativen Setting beitragen dürfte. Besonders hinsichtlich IL-1 konnte schon nach-

gewiesen werden, dass es zur Ausbildung von Hyperalgesie beitragen kann [35] und somit die verringerte Freisetzung antihyperalgetische Wirkung hat. Hinsichtlich direkter analgetischer Wirkung über muscarinerge Rezeptoren konnte im Tiermodell [41] nachgewiesen werden, dass hauptsächlich M2 Rezeptoren, zu kleineren Teilen aber auch M4 Rezeptoren, an der analgetischen Wirkung sowohl auf spinaler als auch auf supraspinaler Ebene beteiligt sind. Im Versuch von Beilin et al. [35] resultiert daraus ein geringerer Verbrauch von Opioiden sowie geringere Schmerzwerte der Gruppe von Physostigmin und zusätzlicher PCIA mit Morphin im Vergleich zur solitären PCIA mit Morphin. Ihrer Schlussfolgerung nach sollte Physostigmin aufgrund der nachgewiesenen Effekte auf die proinflammatorische Wirkung als auch Schmerzen nach Operationen als Add-On Therapie im multi-modalen Therapieschema zukünftig angedacht werden.

Snir-Mor et al. konnten zeigen, dass Physostigmin den atemdepressorischen Effekt von Morphin aufheben kann [42], wodurch das Atemzentrum wieder auf entsprechenden CO<sub>2</sub>-Anstieg reagiert. Weinstock et al. [43] konnten ebenso nachweisen, dass die durch Opioide inhibierte Ausschüttung von Acetylcholin durch Physostigmin ausgeglichen wird und somit den sedierenden Effekt von Opioiden vermindert, ohne dabei die analgetische Wirkung zu reduzieren. Ganz im Gegenteil fiel damals schon die durch Physostigmin verstärkte analgetische Wirkung auf.

Einer der wichtigsten Metabolite von Physostigmin ist Eserolin, das eine strukturelle Ähnlichkeit mit Morphin besitzt. In einem Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Eserolin antinozizeptive Eigenschaften wie opioide Substanzen aufweist [44]. Die Wirkung auf Cholinesterase-Aktivität tritt bei Eserolin im Vergleich zur opioiden Wirkung in den Hintergrund [45]. Im Versuch kam es zur Hemmung der C-Faser Afferenz im Hinterhorn und somit zur Schmerzunterdrückung [44]. In weiteren Tierversuchen konnte außerdem gezeigt werden, dass die Wirkung von Eserolin durch Naloxon, einen unselektiven Opioid Antagonisten [23], aufgehoben werden kann [46,47].

## 1.5 Quantitativ-sensorische Testung

Unter Quantitativer sensorischer Testung (QST), in dieser Arbeit vorgestellt nach dem DFNS-Protokoll, versteht man ein psychophysisches Testverfahren, das mittels kalibrierter Reize und subjektiver Empfindungen der zu testenden Personen eine Überprüfung des somatosensorischen Systems erlaubt [48] und dadurch zur Quantifizierung von neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden kann. Durch die Messung ergibt sich eine Funktionsübersicht der C-Fasern, A- $\delta$ -Fasern sowie A- $\beta$ -Fasern. Zur Einteilung der Nervenfasern siehe Tabelle 1.

**Tabelle 6: Sensibilitätsprüfung nach Modalitäten der Nervenfasern, modifiziert nach [4]**

Submodalität	Nervenfaser	Klinischer Test	Weitere Untersuchungen
Propriozeption	Gruppe I	Gelenksstellung	Muskeigenreflexe, SEP
Mechanorezeption	Gruppe II (A- $\beta$ )	Berührung mit Wattebausch	QST Druckdetektionsschwelle
	Gruppe II (A- $\beta$ )	Stimmgabel	QST Vibratometrie, SEP
Thermorezeption	Gruppe III (A- $\delta$ )	Reagenzglas 20°C, Reflexhammergriff, Alkohol	QST Thermotest
	Gruppe IV (C)	Reagenzglas 40°C	QST Thermotest, LEP
Nozizeption	Gruppe III (A- $\delta$ )	Sicherheitsnadel, Zahnstocher	QST kalibrierte Nadelreize, LEP
	Gruppe IV (C)	Kein Test verfügbar	QST Hitzeschmerzschwelle, LEP
	Gruppe III (A- $\delta$ ), Gruppe IV (C)	Druck auf Sehne/Muskel	QST Druckalgesimetrie

Der Test besteht aus 7 Einzeltests, bei denen insgesamt 13 Einzelparameter erfasst und im Seitenvergleich durchgeführt werden. Dadurch lässt sich die Funktion des somatosensorischen Nervensystems quantifizieren und nozizeptive sowie nicht-nozizeptive Modalitäten verschiedener afferenter Nervenfasern sowie der zentralen Bahnen testen. [48]

Dabei werden folgende mechanische Stimuli eingesetzt

- Von-Frey-Filamente, 0,5-512 mN
- Nadelreizstimulatoren („Pinprick“), 8-512 mN
- Wattestäbchen, 100 mN
- Weicher Pinsel, 200-400 mN
- Wattebausch, 3 mN

### **1.5.1 Messmethoden**

Hinsichtlich der Erhebung der Daten sind 2 Methoden möglich [48]. Bei der „Levels“-Methode wird abwechselnd ober- und unterhalb der Wahrnehmungs- bzw. Schmerzschwelle der entsprechende Reiz gesetzt. Die Schwelle ist definiert als der jeweilige Reiz, der in 50% der Fälle von den zu testenden Personen erkannt wird. Dadurch ist die Methode zeitaufwändiger und kann möglicherweise durch zahlreiche Reize um die Reizschwelle zu Sensibilisierungsphänomenen führen.

Ein weiterer möglicher Weg zur Erhebung der Schwellenwerte ist die „Limits“-Methode, bei der konsekutiv die Intensität gesteigert wird, bis die zu testenden Personen den Reiz erstmals wahrnehmen. Vorteilig bei der Methode ist der geringere Zeitaufwand, wobei durch ein mögliches Reaktionszeitartefakt die Reizschwelle überschätzt werden kann.

### **1.5.2 Testparameter**

#### **1.5.2.1 Thermische Testung**

Bei der thermischen Testung wird die Funktionalität der A- $\delta$  - und C-Fasern erfasst (siehe Tabelle 6). Durch Auflegen einer Thermode auf die Haut werden folgende Parameter ermittelt [48]:

- Kalt-/ Warmschwelle
- Kälteschmerz-/ Hitzeschmerzschwelle
- Thermische Unterschiedsschwellen

### **1.5.2.2 Mechanische Detektionsschwelle**

Durch applizieren von Berührungsreizen mit von-Frey-Filamenten lässt sich primär die Detektionsschwelle der Mechanorezeptoren über A- $\beta$ -Fasern austesten. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass das Aufsetzen immer in gleicher Weise bis zur Biegung der Filamente durchgeführt wird, und der Hautkontakt für jeweils 2 Sekunden besteht. [48]

Verfügbare Reizstärken sind 0,5 bis 512 mN, wobei das nächsthöhere Filament immer einer Verdopplung des ausgeübten Drucks entspricht.

### **1.5.2.3 Mechanische Schmerzschwelle**

Die mechanische Schmerzschwelle wird durch Einsatz sogenannter Nadelreizstimulatoren („Pinprick“) mit jeweils standardisiert ausgeübtem Druck festgestellt. Intensitäten von 8 bis 512 mN sind verfügbar, wobei der Anstieg des Drucks zum nächst-höheren Pinprick einer Verdopplung entspricht. [48]

### **1.5.2.4 Reiz-Antwort-Funktion**

Hierbei werden zur Detektion der mechanischen Schmerzsensitivität und einer eventuell bestehenden Allodynie mehrere Reize kombiniert: Pinprick, Wattestäbchen, weicher Pinsel, Wattebausch. Die Reize werden standardisiert nach einem Schema nacheinander in, für die zu testenden Personen, unbekannter Reihenfolge gesetzt und müssen durch das Beziffern des Schmerzes mithilfe einer NRS-Skala von 0 (= kein Schmerz) bis 100 (= stärkster vorstellbarer Schmerz) bewertet werden. Dabei muss darauf geachtet werden, dass die gesetzten Reize nicht zu einem Wind-Up Phänomen führen, was durch Einhalten einer Pause zwischen den Reizen sichergestellt wird. Die zwischen eingestreuten normalerweise nicht schmerzhaften Stimuli können bei Vorliegen einer Allodynie jedoch als schmerzhaft empfunden werden und dienen der Kontrolle. [48]

### **1.5.2.5 Windup-Phänomen**

Durch Einsatz eines 256 mN Pinprick wird zuerst durch einmaliges Setzen eines Reizes der Ausgangswert mittels Bewertung über NRS bestimmt. Anschließend wird, mit einer Frequenz von ca. einer Berührung pro Sekunde, nach insgesamt 10 Berührungen der nun vorliegende Schmerzreiz ebenfalls durch die NRS erhoben. [48]

### **1.5.2.6 Vibrationsschwelle**

Durch Aufsetzen einer Stimmgabel auf ein Hautareal, bevorzugt über einem Knochen, wird der Schwellenwert, bis zu dem die Vibration noch spürbar ist, gemessen. Die zu testenden Personen geben dabei an, ab wann sie die Vibration nicht mehr wahrnehmen können. [48]

### **1.5.2.7 Druckschmerzschwelle**

Die Druckschmerzschwelle wird durch Aufsetzen eines Druckalgometers bestimmt. Dabei wird der Druck in 50 kPa Schritten erhöht, bis die Berührung erstmals als schmerzhaft empfunden wird. [48]

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienaufbau

#### 2.1.1 Design und Endpunkte

In der randomisiert Placebo-kontrollierten, prospektiven, doppelblinden Studie PHANOS (PHysostigmine-enhANced Opioid analgeSia) – genehmigt durch die Ethikkommission unter der Nummer EK 24-349 ex 11/12, ausgeführt an der Schmerzambulanz der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Graz – wird untersucht, ob die kontinuierliche i.v. Applikation von Physostigmin über 24 Stunden postoperativ zu einem signifikant reduzierten Opioidverbrauch (primäre Zielgröße) und zu reduzierten VAS-Scores, niedrigerer Inzidenz an Nebenwirkungen sowie einem reduzierten mechanischen Hyperalgesie-Areal (sekundäre Zielgrößen) innerhalb der ersten 24 bzw. 48 Stunden nach Nephrektomie, Teilnephrektomie oder Nephroureterektomie führt.

H0-Hypothese: Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Opioidverbrauch zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe.

H1-Hypothese: Es besteht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich Opioidverbrauch zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe.

PHANOS-Gruppe (= Interventionsgruppe): Hydromorphon PCIA + i.v. Studienpumpe mit Physostigmin

Kontroll Gruppe (= Placebogruppe): Hydromorphon PCIA + i.v. Studienpumpe mit NaCl 0,9% ohne Wirkstoff

**Tabelle 7: primäre und sekundäre Zielgrößen**

primäre Zielgröße	sekundäre Zielgrößen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduzierter Opioidverbrauch</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduzierte VAS-Scores</li><li>• Niedrigere Inzidenz an Nebenwirkungen</li><li>• Reduziertes mechanisches Hyperalgesie-Areal</li></ul>

### **2.1.2 Verblindung**

Die Randomisierung erfolgt nach Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und wird mithilfe eines online verfügbaren Tools (<http://www.randomization.com>) durchgeführt. Die Pflegepersonen, welche die PCA-Kassetten befüllen, sind weder in Datenerhebung und Dokumentation, noch in die Auswertung der Daten involviert.

### **2.1.3 Fallzahlberechnung**

Da das Konzept der Studie auf einer Pilotstudie – ebenfalls durchgeführt an der Schmerzzambulanz der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Graz – beruht, lässt sich für die Fallzahlberechnung folgendes festhalten:

- der durchschnittliche 24 Stunden Hydromorphon Verbrauch nach Körpergewicht war in der Verumgruppe um ungefähr 30% niedriger als in der Placebogruppe
- Mittelwert der Placebogruppe im Opioidverbrauch betrug 0,07 mg pro kg Körpergewicht über ein Intervall von 24 Stunden
- Mittelwert der Verumgruppe im Opioidverbrauch betrug 0,05 mg pro kg Körpergewicht über ein Intervall von 24 Stunden
- die Standardabweichung betrug 0,035 mg
- bei einem  $\alpha$  von 0,05 und einer Power von 0,80 ergeben sich 49 ProbandInnen pro Gruppe
- die erwartete Dropoutrate wurde mit 5-10% geschätzt, was zu einer geplanten Anzahl von 55 ProbandInnen pro Gruppe bzw. 110 ProbandInnen insgesamt führt

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

**Tabelle 8: Einschlusskriterien PHANOS**

- Flankenschnitt bei Nephrektomie oder Teilnephrektomie oder Nephroureterektomie
- Alter von mindestens 18 Jahren
- mehr als 50kg Körpergewicht
- PatientIn geeignet für PCA
- ASA 1-3

**Tabelle 9: Ausschlusskriterien PHANOS**

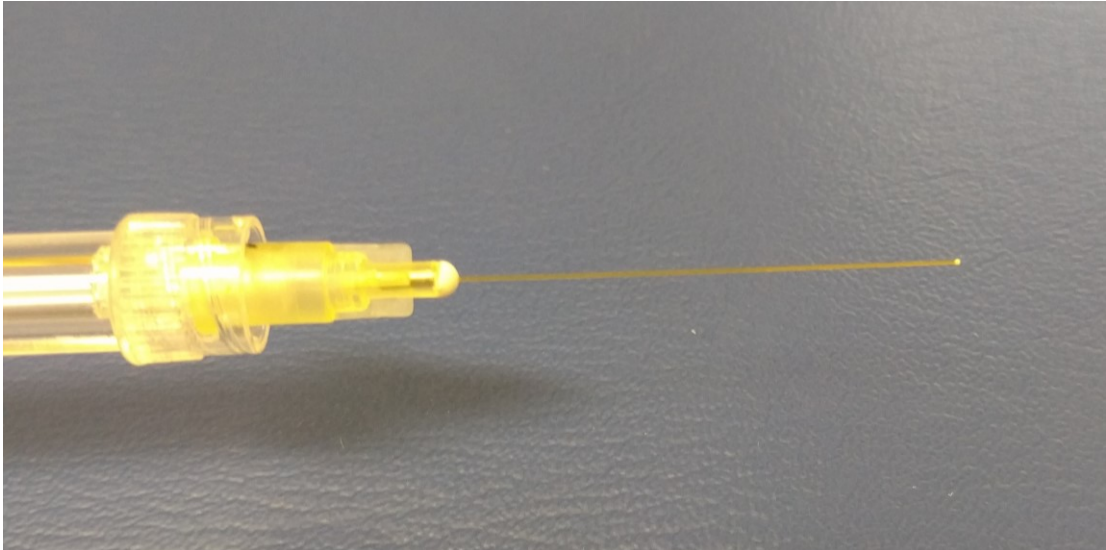
- Asthma bronchiale  
schwere COPD
- Iritis
- Obstruktionsileus
- Stenosen oder Spasmen des Darmtraktes oder der Gallenwege oder Harnwege
- geschlossenes Schädelhirntrauma
- stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF < 30%)
- perioperativer Myokardinfarkt
- Insult innerhalb der letzten 6 Monate
- bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit oder sonstige Kontraindikation gegen Hydromorphon oder Physostigmin
- Alkohol- oder Drogenabusus in der Anamnese
- Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie
- bestehende bzw. nicht ausgeschlossene Schwangerschaft

## 2.3 Messinstrumente

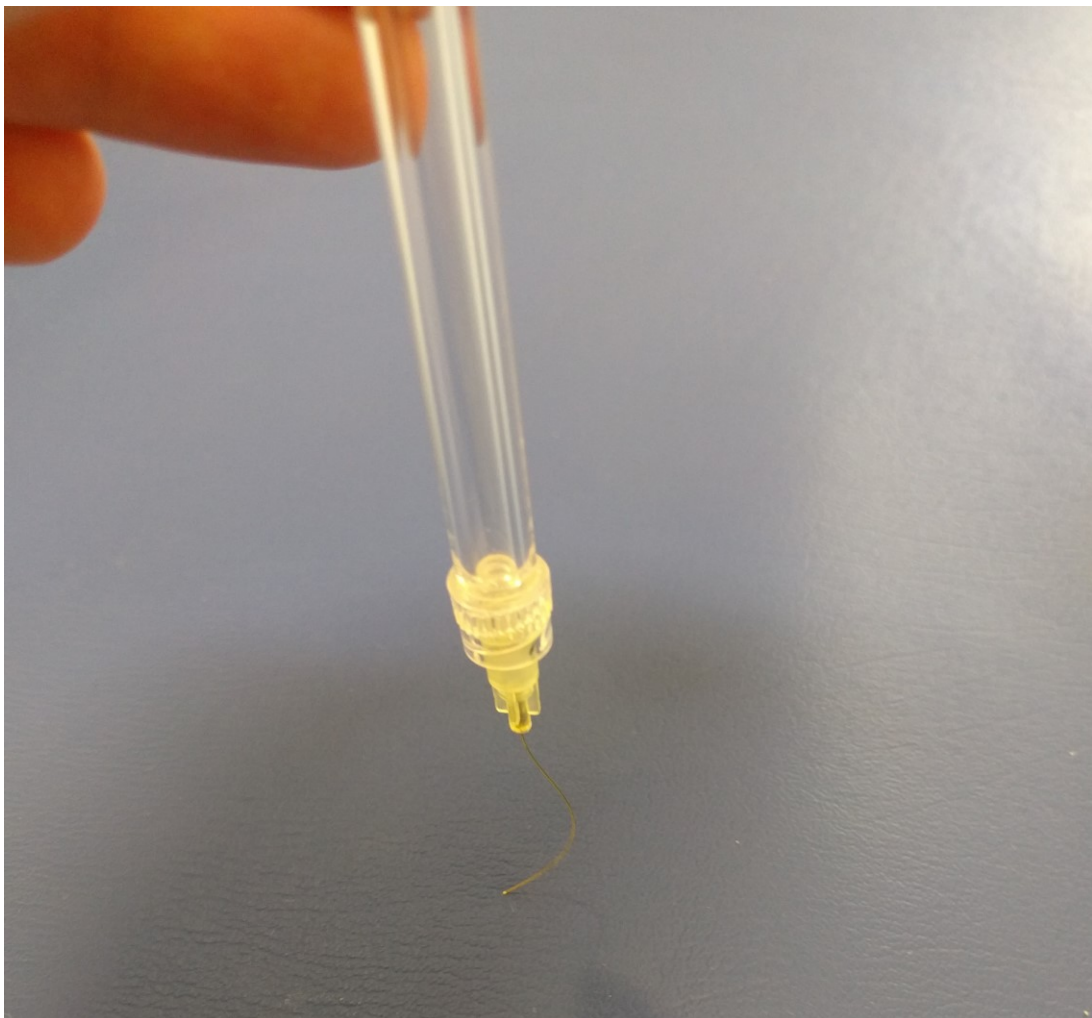
Zur Messung der Hyperalgesie und der Pain Sensivity werden von-Frey-Filamente verwendet (v. Frey Filaments OptiHair<sub>2</sub>, MARSTOCKnervtest, Schriesheim, Deutschland).



Bild 3: Set von-Frey-Filamenten unterschiedlicher Stärke zur Messung der Hyperalgesie und Pain Sensivity



**Bild 4: von-Frey-Filament aus Glasfaser**



**Bild 5: Beim Aufsetzen auf die Haut kommt es zum Durchbiegen des Filaments**

Das Wind-Up Verhalten wird mittels Pinprick (The Pin Prick, MRC Systems GmbH, Heidelberg, Deutschland) der Stärke 256 mN getestet.



Bild 6: The Pin Prick Set mit Stärken von 8 bis 512 mN

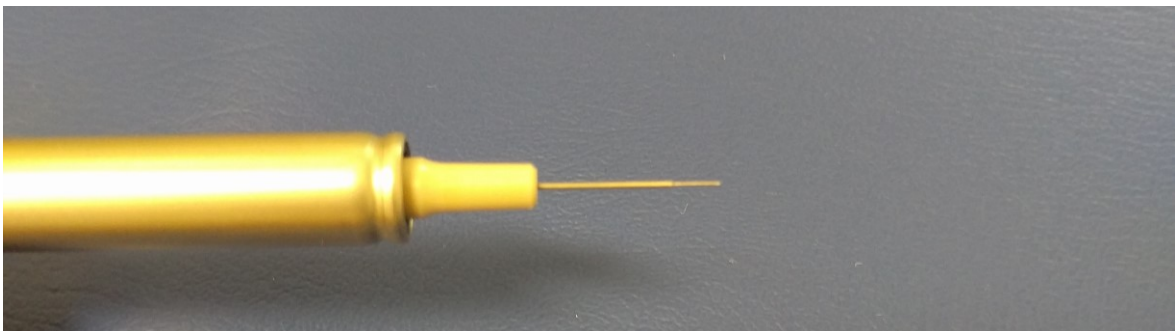
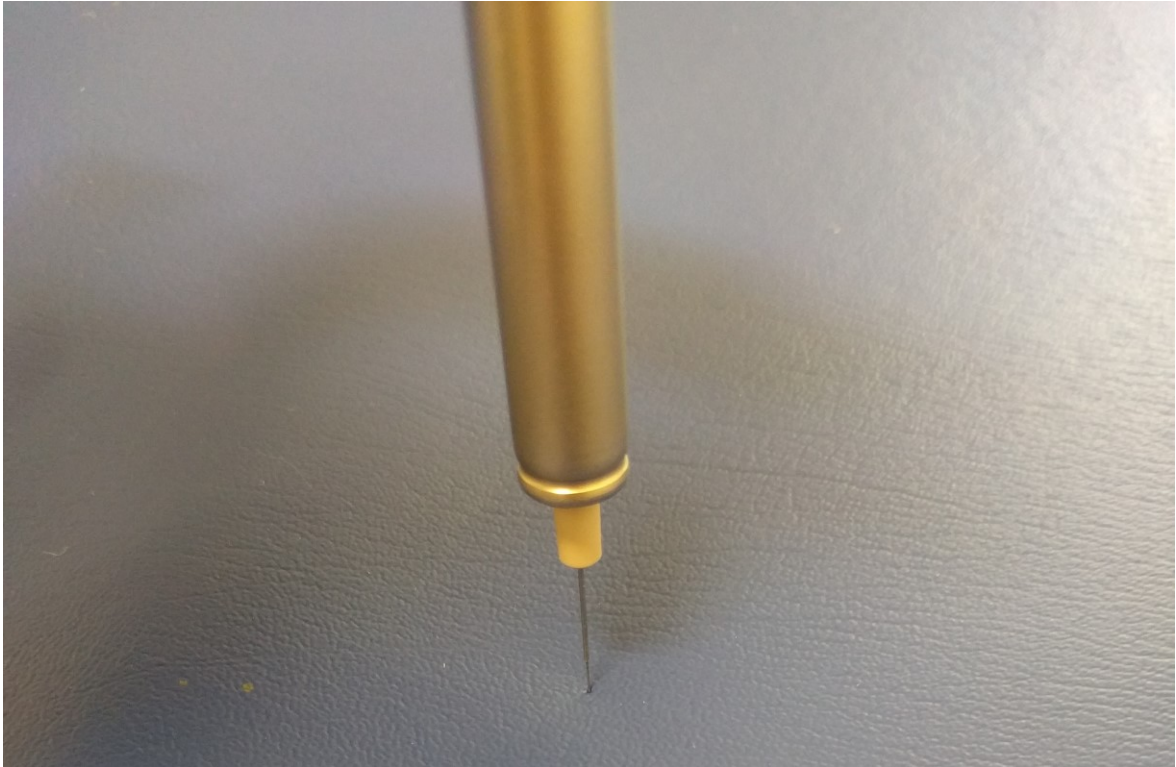
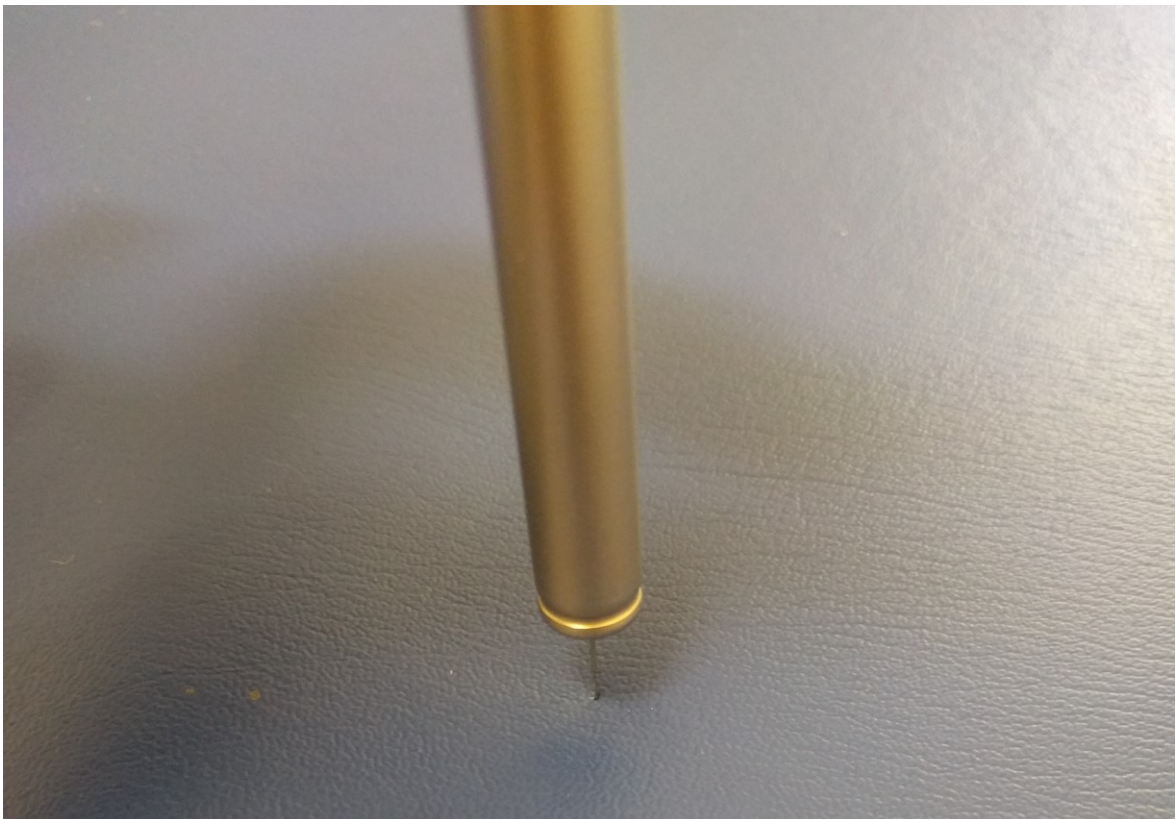


Bild 7: Detailaufnahme Pin Prick



**Bild 8: Der Pin Prick wird mit Daumen und Zeigefinger umfasst und auf die Haut aufgesetzt**



**Bild 9: Durch die Schwerkraft übt der bewegliche Teil einen genormten Druck auf die Haut aus**

## **2.4 Präoperativ**

### **2.4.1 Organisation und Vorgehen**

Die ProbandInnen kommen präoperativ ambulant zur präoperativen Durchuntersuchung (PDU), wo auf mögliche Ein- und Ausschlusskriterien geachtet wird. Sollte ein PatientIn als ProbandIn geeignet sein, wird die Information von der PDU-Ambulanz an die Schmerzambulanz weitergegeben und bei stationärer Aufnahme, meist am Vortag der Operation, aktiv auf die für den Einschluss geeigneten PatientInnen zugegangen. Nach erfolgter Aufklärung, Einwilligung und Einschluss in die Studie wird, ebenfalls am Vortag der Operation, die Befragung hinsichtlich Pain Disability Index sowie die präoperative Messung, als Ausgangswert für die postoperative Messung, durchgeführt.

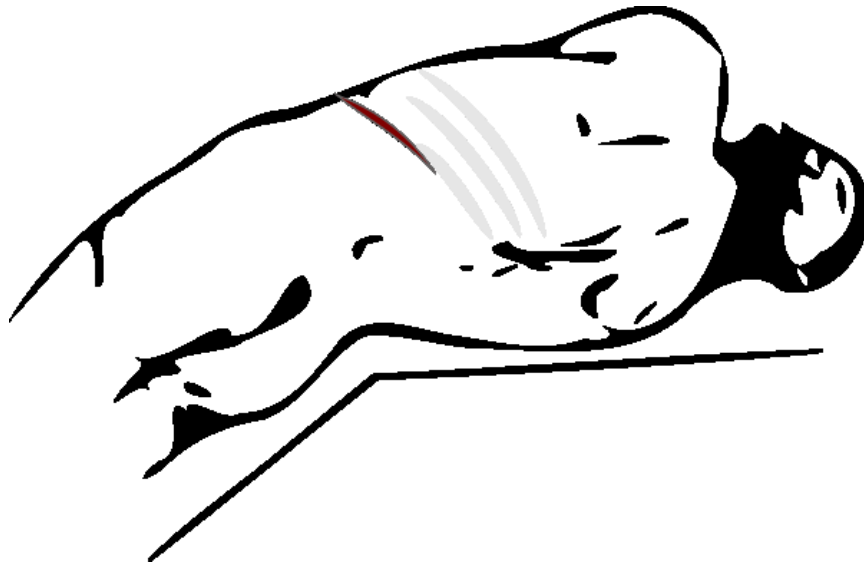
60 bis 90 Minuten vor Narkoseeinleitung werden die ProbandInnen mit 3,75 bis 7,5 mg Midazolam p.o. prämediziert.

### **2.4.2 Präoperative Messung**

#### **2.4.2.1 Pain Sensitivity**

Entsprechend der erwarteten Inzisionsstelle wird an 4 Punkten (cranial, caudal, ventral, dorsal) mit von-Frey-Filamenten der Schwellenwert ermittelt, an dem die ProbandInnen die Berührung mit den Filamenten als spitz empfinden. Hierzu wird mit dem Standardwert von 128 mN begonnen. Gibt der/die ProbandIn an, dass die Berührung mit 128 mN als spitz empfunden wird, wird das nächst-niedrigere Filament, z.B. 64 mN, verwendet. Wird dieses Filament nun als stumpf empfunden, wird das zuvor verwendete Filament als Schwelle angenommen, in diesem Beispiel also 128 mN.

Wenn die initiale Berührung mit 128 mN als stumpf empfunden wird, wird das nächst-höhere Filament (256 mN) aufgesetzt. Wird die Berührung mit dem Filament nun als spitz empfunden, stellt das die Schwelle dar. Wird sie weiterhin als stumpf empfunden, wird das wiederum nächst-höhere Filament verwendet.



**Bild 10: Flankenschnitt; Messungen an 4 Punkten rund um die Inzision (cranial, ventral, caudal, dorsal) [49]**

Filamente sind bis zu einer Stärke von 512 mN vorhanden. Wenn einE ProbandIn die Berührung mit 512 mN als stumpf empfindet, wird als Schwelle der Wert von 1024 mN angenommen.

Die Messungen werden sowohl auf der zu operierenden als auch auf der gesunden Seite durchgeführt, wodurch sich eine Seitenvergleichbarkeit bzw. eine Kontrollmöglichkeit ergibt.

#### **2.4.2.2 Wind-Up**

Für die Durchführung des Wind-Up Tests wird standardisiert ein Pinprick der Stärke 256 mN verwendet. Ungefähr 5 cm weiter ventral des ventralen Messpunktes der Pain Sensitivity Testung wird der Pinprick zuerst 1x aufgesetzt und der/die ProbandIn zur Schmerzstärke der Berührung befragt. Die Intensität wird mittels Numeric Rating Scale ermittelt (NRS 0-10, wobei 0 keinem und 10 dem maximal vorstellbaren Schmerz entspricht). Anschließend wird der Pinprick 10x hintereinander auf einer Fläche von ca. 1 cm<sup>2</sup> im Sekundentakt aufgesetzt und der/die ProbandIn nach der Schmerzstärke der 10. Berührung befragt.

Ebenso wie bei der Pain Sensitivity Testung werden auch hier beide Seiten getestet.

## 2.5 Intraoperativ

Die Allgemeinanästhesie wird mit Remifentanyl und Propofol eingeleitet und mit Sevofluran und Remifentanyl aufrechterhalten. 20 bis 30 Minuten vor Ende der Operation werden als langwirksames Analgetikum 0,02 bis 0,03 mg/kg Körpergewicht Hydromorphon und zusätzlich 1 g Metamizol als Kurzinfusion sowie 4 mg Ondansetron zur Übelkeitsprophylaxe verabreicht.

## 2.6 Postoperativ

Die ProbandInnen wurden bereits präoperativ zufällig der Verum- oder Placebo-Gruppe zugeteilt. ProbandInnen beider Gruppen bekommen standardmäßig eine PCIA-Pumpe mit Hydromorphon als Wirkstoff sowie eine Studienpumpe über einen i.v. Zugang angehängt.

**Tabelle 10: Einstellungen der PCIA-Pumpe**

Wirkstoff	Hydromorphon
Einzel dosis (Bolus)	0,2 mg keine kontinuierliche Laufrate
Sperrzeit	10 Minuten
maximale Dosis	5 Boli pro Stunde maximal 4 mg pro 4 Stunden

**Tabelle 11: Studienpumpe der Verumgruppe**

Wirkstoff	Physostigmin
Kontinuierliche Laufrate	0,5 mg pro Stunde
Laufzeit	24 Stunden

ProbandInnen der Placebogruppe erhalten ebenso eine Studienpumpe, die allerdings nur mit NaCl 0,9% befüllt ist, aber dennoch die gleichen Flüssigkeitsmengen wie die Pumpe der Verumgruppe infundiert.

Zusätzlich zur PCIA-Pumpe können die ProbandInnen bis zu 4x täglich (alle 6 Stunden) 1 g Metamizol als Kurzinfusion bei Schmerzen erhalten.

Postoperativ bleiben die ProbandInnen, solange die Studienpumpe läuft, für 24 Stunden im Aufwachraum. Anschließend werden sie wieder auf die Normalstation verlegt, wo schlussendlich die postoperative Messung durchgeführt wird.

### **2.6.1 Postoperative Messung und Hyperalgesie**

Die postoperative Messung ist im Vergleich zur präoperativen um den Punkt Hyperalgesie erweitert. Neben den in Punkt 2.4.2.1 und 2.4.2.2 beschriebenen Messungen werden zusätzlich auf der operierten Seite in allen 4 Richtungen rund um die Wunde mit dem von-Frey-Filament der Stärke 128 mN in 5 mm Schritten im Uhrzeigersinn von der Wunde weg und gegen den Uhrzeigersinn zur Wunde hin die Punkte gemessen, an denen die Berührung als spitz bzw. als stumpf empfunden wird. Aus den 4 Messpunkten lässt sich ein Abstand bzw. Areal, das der Hyperalgesie entsprechen soll, rückrechnen.

## **2.7 Weitere Datenerhebung**

Abschließend wird erhoben, wie zufrieden die PatientInnen mit der Schmerztherapie waren und ob bereits postoperativ Stuhl abgesetzt werden konnte. Die OP- und Aufwachraum-Protokolle sowie die Fieberkurve der Station werden auf mögliche im Studienprotokoll nicht vorgesehene Medikamente überprüft, um eine Wahrung des Studienprotokolls zu garantieren.

Der postoperative Hydromorphon-Verbrauch wird über die Pumpe dokumentiert und für die Zeitpunkte 24, 48 und 72 Stunden postoperativ erfasst. Zusätzlich wird die intraoperative Gabe sowie eine eventuelle zusätzliche Gabe im Aufwachraum dokumentiert.

PDU-, OP-, Aufwachraum- und PCA-Pumpen-Protokolle werden nach Abschluss der ProbandInnen fotokopiert und zur Auswertung der Studiendaten herangezogen.

## **2.8 Statistische Datenauswertung**

Die Verteilung der Gruppen wird mittels Kolmogorov-Smirnov-Test analysiert. Entsprechend wird ein Vergleich zwischen den Gruppen mittels Student's T-Test oder Wilcoxon-Mann-Whitney-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wird mit  $\alpha=0.05$  definiert. Die Daten werden als Mittelwert (Mean)  $\pm$  Standardabweichung (SD) bzw. als Median (Spannweite) angegeben.

Die statistische Analyse erfolgt mit NCSS 10 Statistical Software (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA).

### 3 Ergebnisse

Bis zum Zeitpunkt der Erstellung der Arbeit (April 2016) wurden insgesamt 52 ProbandInnen in die Studie eingeschlossen. In der PHANOS-Gruppe kam es bei 7 ProbandInnen zum Abbruch, in der Kontrollgruppe bei 3 ProbandInnen. In der PHANOS-Gruppe waren als Gründe für den Abbruch in 2 Fällen Übelkeit bzw. in einem Fall eine Bradykardie festzuhalten. Die restlichen Abbrüche beider Gruppen waren unspezifisch.

Abzüglich der nachträglich ausgeschlossenen 11 ProbandInnen (in erster Linie aufgrund fehlender Unterlagen bzw. unvollständiger Daten) sind 31 ProbandInnen in die Auswertung eingeflossen, wobei die PHANOS-Gruppe 16 ProbandInnen und die Kontrollgruppe 15 ProbandInnen umfasst.

Hinsichtlich primärer Zielgröße des Opioidverbrauches ergibt sich für die PHANOS-Gruppe ein mittlerer Verbrauch von 9,44 mg ( $\pm$  6,87) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit mittlerem Verbrauch von 8,60 mg ( $\pm$  3,63) über den gesamten Beobachtungszeitraum.

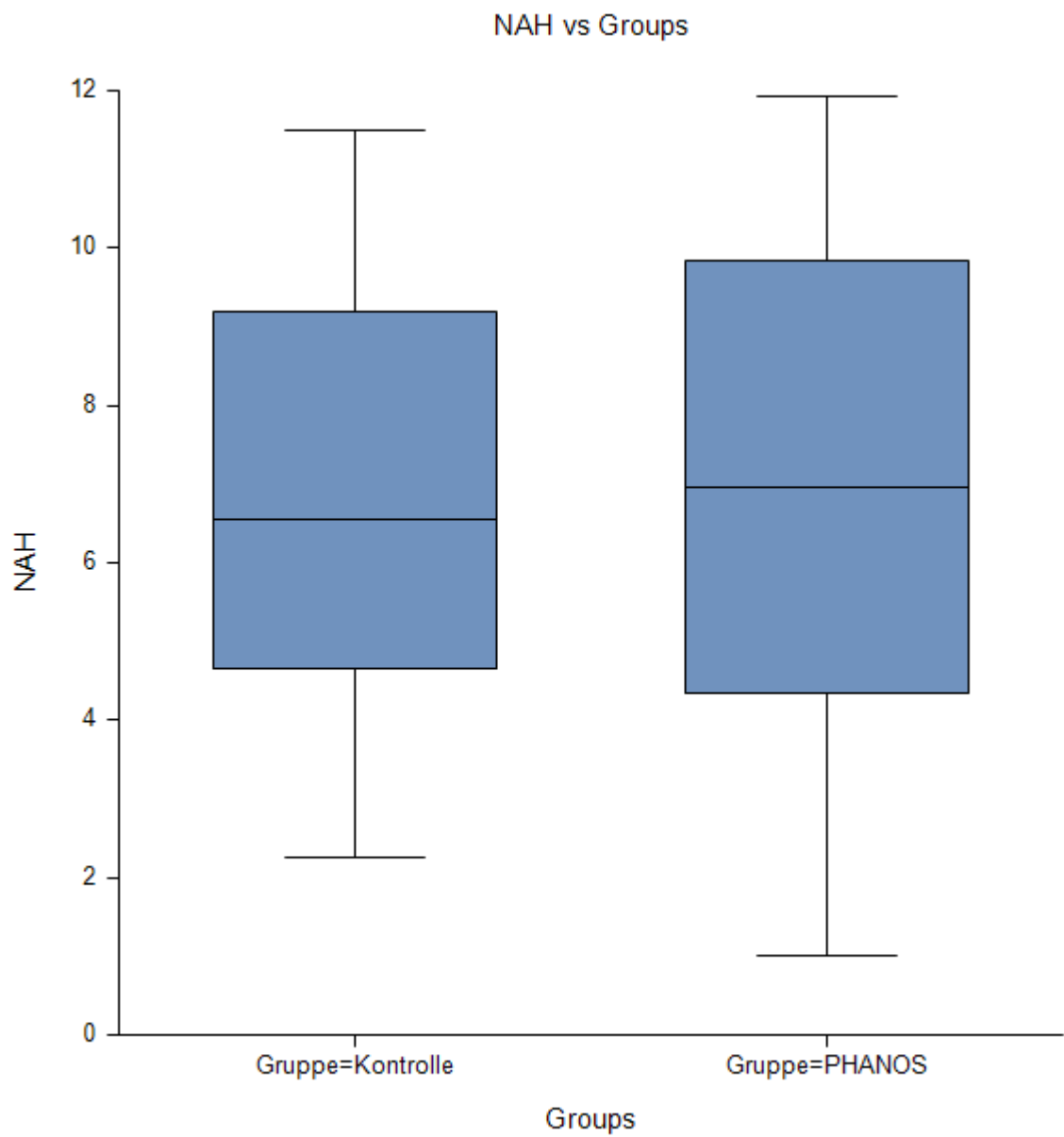
Als mittlerer Abstand der Hyperalgesie lässt sich für die PHANOS-Gruppe ein Abstand von 6,74 cm ( $\pm$  3,29) sowie für die Kontrollgruppe ein Abstand von 6,69 cm ( $\pm$  2,65) feststellen.

Die Differenz des prä- und postoperativen Wind-Ups (NRS) beträgt in der PHANOS-Gruppe -0,63 ( $\pm$  2,50), in der Kontrollgruppe -0,66 ( $\pm$  1,44).

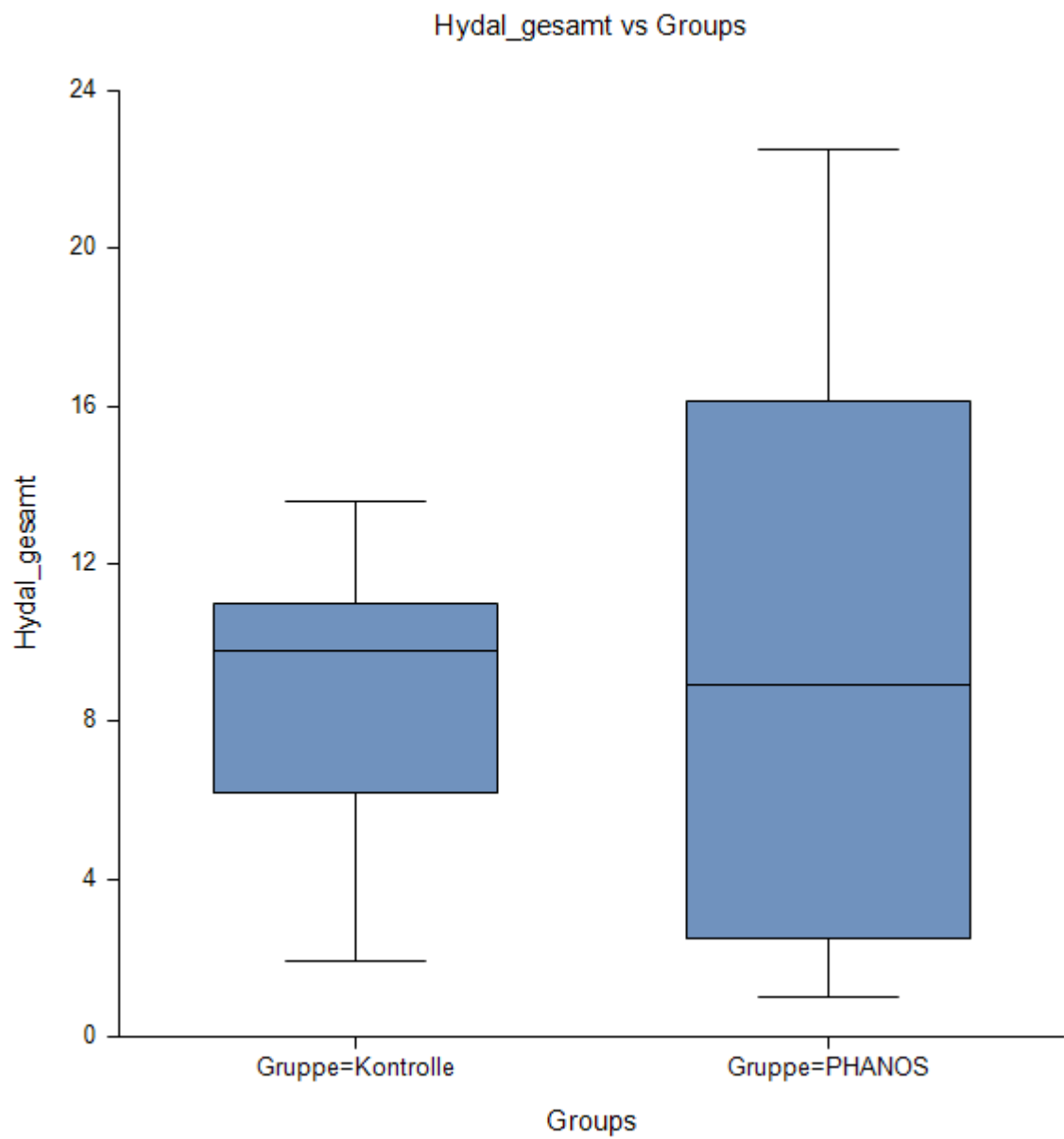
Die in dieser Arbeit vorgestellte Auswertung der Ergebnisse stellt eine Interims-Analyse dar, da die Studie weiterhin in Durchführung ist.

**Tabelle 12: Ergebnisse der Interims-Analyse PHANOS in Zahlen**

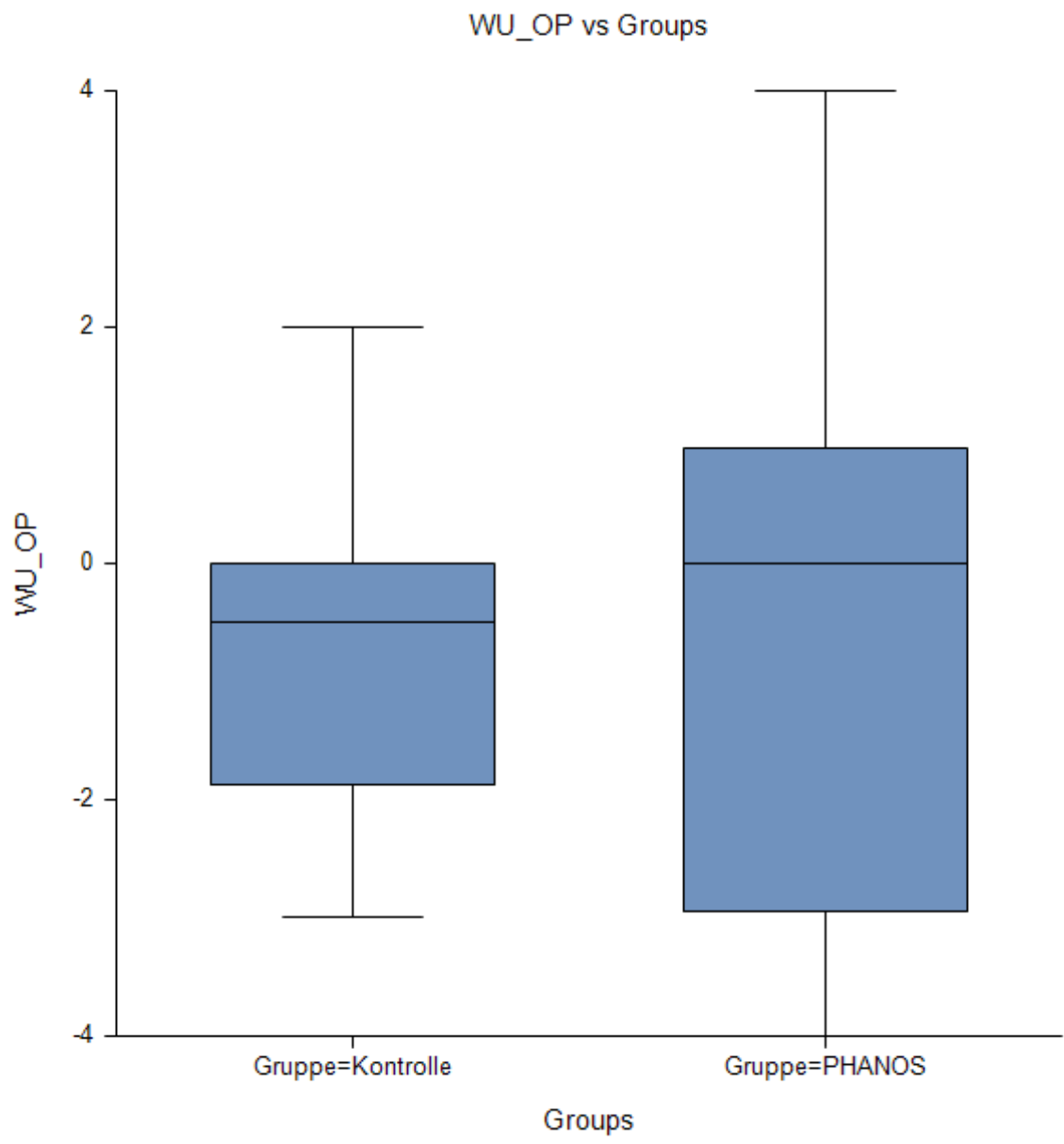
	Kontrolle		PHANOS		P-Wert
	Mean	SD	Mean	SD	
mittlerer Abstand der Hyperalgesie	6,693056	2,648989	6,740885	3,291368	0,874342
Opioidverbrauch gesamt (Hydromorphon)	8,598666	3,626848	9,444375	6,869089	0,889931
Differenz Wind-Up prä- und postoperativ der OP-Seite	-0,66111	1,4435	-0,625	2,4959	0,747208
Wundlänge	23,55556	11,18158	19,66667	8,238858	
Alter	62,66667	7,393691	60,4375	11,84888	
Größe in cm	171,5333	10,6628	170,5	11,02724	
Gewicht in kg	84,26667	16,2017	80,25	13,17321	
Geschlecht (F/M)	5/10		6/10		
ASA (1/2/3)	2/10/3		1/11/4		



**Bild 11: mittlerer Abstand (in cm) der Hyperalgesie rund um die Inzision**



**Bild 12: Mittlerer Opioidverbrauch (Hydromorphon) über den gesamten Beobachtungszeitraum**



**Bild 13: Differenz der prä- und postoperativen Wind-Up Messungen (OP-Seite)**

## **4 Diskussion**

### **4.1 Vorläufiges Ergebnis der Studie**

Sowohl hinsichtlich der primären Zielgröße des Opioidverbrauchs als auch der Nebenzielgrößen (Größe des Hyperalgesie-Areals bzw. -Abstands und Wind-up) lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt bei 31 ausgewerteten ProbandInnen kein signifikantes Ergebnis erreichen. Aufgrund der zuvor durchgeführten Pilotstudie wurde diese Studie für eine Fallzahl von 110 ProbandInnen ausgelegt. Siehe dazu die Fallzahlberechnung in Kapitel 2.1.3.

In erster Linie ist davon auszugehen, dass es aufgrund der bisher schleppenden Rekrutierung, aber auch der größeren Anzahl an Dropouts und der damit einhergehenden zu niedrigen Fallzahl zu einem nicht-signifikanten Ergebnis gekommen ist („underpowered“). Die positiven Ergebnisse der Literatur [19,35] sowie der Pilotstudie lassen auf ein signifikantes Ergebnis nach Einschluss der vollen Fallzahl hoffen.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die H<sub>0</sub>-Hypothese jedenfalls nicht zu verwerfen.

### **4.2 Zu erwartendes Ergebnis**

Wenn sich die in der Literatur beschriebenen und in dieser Arbeit ausgeführten Effekte von Physostigmin rekonstruieren lassen, ist davon auszugehen, dass der Opioidverbrauch in der PHANOS-Gruppe signifikant niedriger sein wird, als in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der in Kapitel 1.2.3 sowie Kapitel 1.4.5 ausgearbeiteten Aspekte mit Bezug auf Hyperalgesie ist davon auszugehen, dass sich die Wirkung von Physostigmin in einem kleineren Hyperalgesie-Areal bzw. Hyperalgesie-Abstand widerspiegeln wird. Voraussetzung dafür ist allerdings auch, dass die gewählte Messmethode überhaupt dafür geeignet ist, einen entsprechenden Effekt zu quantifizieren bzw. darzustellen. Siehe auch die besprochenen Limitationen bzw. Fragestellungen in den Kapiteln 4.2.1 und 4.4.3.

#### **4.2.1 Mögliche Interpretation der Messung des Hyperalgesie-Areals bzw. Hyperalgesie-Abstandes**

Laut Literatur [48] werden von-Frey-Filamente aufgrund ihres Durchmessers von 0,5 mm und einer kugelförmigen Kontaktfläche primär für die Austestung von A- $\beta$ -Fasern verwendet. Das erklärte Ziel ist dabei (am Beispiel des DFNS-Protokolls), die Schwelle zu ermitteln, an dem eine Berührung gerade noch wahrgenommen wird. Demgegenüber werden im DFNS-Protokoll zur Austestung der mechanischen Schmerzschwelle Pinprick-Stimulatoren eingesetzt, da sie eine stumpfe Kontaktfläche mit einem Durchmesser von 0,25 mm haben und besonders zur Stimulation von A- $\delta$ -Fasern geeignet scheinen.

Im Zuge dieser Studie wurde aber mit von-Frey-Filamenten nicht die Wahrnehmbarkeitsgrenze ausgetestet, sondern jene Schwelle, an dem die Berührung nicht „nur als Berührung“, sondern als „spitz“ empfunden wird. Daher stellt sich die Frage, ob man in diesem Setting nur eine Erregung der A- $\beta$ -Fasern erreicht, die z.B. für die Fragestellung der zentralen Sensibilisierung relevant wäre, oder aber auch eine (zusätzliche?) Erregung von A- $\delta$ - bzw. C-Fasern provoziert. Im letzteren Fall würde das eher – auch abhängig von der jeweiligen Entfernung bzw. möglichen Involvierung des getesteten Gewebes an dem Inflammationsprozess rund um das Wundgebiet – für eine periphere Sensibilisierung sprechen.

Unabhängig vom zugrundeliegenden Mechanismus ist davon auszugehen, dass Veränderungen der provozierten Empfindungen eine Aussagekraft hinsichtlich Schmerzschwelle bzw. Hyperalgesie haben.

#### **4.2.2 Mögliche Interpretation des Wind-Ups**

Obwohl, wie in Kapitel 1.2.4 beschrieben, das Wind-Up Phänomen in erster Linie durch Leitung der C-Fasern verursacht wird, ist der Summationseffekt auf zentraler Ebene ein Zeichen für zentrale Sensibilisierung. Entsprechend könnte ein postoperativ erhöhter NRS-Wert als Zeichen der zentralen Sensibilisierung gedeutet werden, wo hingegen ein verminderter oder gleichbleibender NRS-Wert als fehlendes Zeichen einer zentralen Sensibilisierung interpretiert werden könnte.

Da prä- und postoperativ sowohl auf der OP-Seite als auch auf der Kontrollseite gemessen wurde, lässt sich der Verlauf gut verfolgen. Der hier in den Ergebnissen präsentierte Wert ist die Differenz zwischen der prä- und der postoperativen Messung auf der OP-Seite, wobei die gegenübergestellten Werte prä- und postoperativ jeweils als Unterschied zwischen dem 1. Reiz und dem Ende der Reizserie zu verstehen sind. Der Zahlenwert ist also ein Maß der Veränderung des Wind-Up Verhaltens. Ein positiver Wert bedeutet, dass postoperativ ein erhöhter NRS-Wert durch Wind-Up zu erheben war, wohingegen ein negativer Wert bedeutet, dass der erhobene NRS-Wert niedriger als bei der präoperativen Messung war.

Da die in den Ergebnissen vorgestellten Werte nicht-signifikant sind, lässt sich das Wind-Up Verhalten zu diesem Zeitpunkt nicht interpretieren.

### **4.3 Nebenwirkungen**

Von den ProbandInnen, die eingeschlossen werden konnten, sind in der PHANOS-Gruppe 2 ProbandInnen aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen bzw. in einem Fall von vorübergehender Bradykardie unter der Physostigmin Therapie ausgefallen. Hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen, was laut Protokoll mit 4 mg Ondansetron i.v. therapiert wurde, könnte eine höhere Dosis oder sogar ein multimodaler Ansatz die Nebenwirkungen in Zukunft besser unter Kontrolle halten.

Unter den eingeschlossenen PatientInnen fanden sich auch solche wieder, die bereits einmal an PONV nach einer Operation litten. Es ist fraglich, ob bei solchen PatientInnen eine Therapie mit Physostigmin aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen nicht von vornherein ausgeschlossen werden sollte. Eine mögliche bessere Schmerztherapie durch Physostigmin wiegt die erhöhte Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen wohl nicht auf. Jedenfalls führt dieser Punkt zur Frage, wie man PatientInnen spezifisch selektieren könnte, die von einer zusätzlichen Therapie mit Physostigmin profitieren würden.

## **4.4 Limitationen**

### **4.4.1 Rekrutierung**

Hinsichtlich der schleppenden Rekrutierung und damit einhergehenden unerwartet niedrigen Einschlussquote lässt sich festhalten, dass immer mehr PatientInnen mittels laparoskopischer Technik anstatt einer offenen Operation behandelt werden. Durch die gesetzten Einschlusskriterien der offenen Teil-/ Nephrektomie bzw. Nephroureterektomie führt dies zu einem deutlich geringeren PatientInnenkollektiv. Gut die Hälfte der an der urologischen Klinik operierten Fälle mit den oben genannten Indikationen wird laparoskopisch behandelt.

Bei den PatientInnen, die für die Studie in Frage gekommen wären, war es immer wieder schwierig, die Abläufe der urologischen und der anästhesiologischen Klinik zu koordinieren. Die PatientInnen kommen zwar meist ca. eine Woche vor der Operation in die PDU zur OP-Freigabe, doch steht zu diesem Zeitpunkt in so gut wie allen Fällen der chirurgische Zugang noch nicht fest. Schlussendlich werden die PatientInnen einen Tag vor dem geplanten OP-Termin stationär auf der urologischen Klinik aufgenommen, wo jedoch meist der chirurgische Zugang erst sehr spät bestimmt wird, manchmal auch erst kurz vor der OP direkt am Operationstag. Dadurch sind einige PatientInnen, die für einen Einschluss geeignet gewesen wären, verloren gegangen.

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Rekrutierung ist der vorgesehene 24 stündige postoperative Aufenthalt im Aufwachraum zur Überwachung, der für viele PatientInnen der ausschlaggebende Grund gegen den Einschluss in die Studie war. Dabei war es den meisten PatientInnen sehr wichtig, dass ihre Angehörigen flexiblere Besuchszeiten in Anspruch nehmen können, die in der Regel nur auf einer Normalstation so möglich sind. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen ist es zumindest in dieser Studie sinnvoll, dass eine intensivere postoperative Überwachung durchgeführt wird. Sollte sich im Zuge dieser Studie herausstellen, dass die angedachten möglichen Nebenwirkungen nur selten – vielleicht auch nur bei einem bestimmten PatientInnenkollektiv oder zu einer bestimmten Zeit postoperativ – auftreten, könnte möglicherweise in zukünftigen Studien die intensivere Überwachungszeit deutlich verkürzt und somit ein schnelleres Verlegen auf

Normalstation möglich werden. So stellten Beilin et al. [35] in ihrer Studie fest, dass z.B. die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen in der Physostigmin Gruppe besonders in den ersten beiden Stunden postoperativ auftraten. Dies würde auch zu einem geringeren logistischen Aufwand im klinischen Betrieb führen und zukünftige Studien leichter durchführbar machen.

#### **4.4.2 Dosierung**

Im Vergleich zur Pilotstudie und der Studie von Beilin et al. [35], die beide mit einer kontinuierlichen Rate von 1 mg Physostigmin pro Stunde durchgeführt wurden, wurde in der PHANOS Studie die Dosierung auf 0,5 mg pro Stunde reduziert. Sowohl die Pilotstudie als auch Studie von Beilin et al. konnten einen signifikant niedrigeren Verbrauch von Opioiden in der Kombinationstherapie mit Physostigmin nachweisen, was die Frage aufwirft, ob mit 0,5 mg pro Stunde womöglich die kritische Grenze der Wirksamkeit unterschritten wurde.

Auch in der Studie von Wehrfritz et al. [19], die antihyperalgetische Wirkung von Physostigmin belegen konnte, war die Dosierung mit 30 µg pro kg Körpergewicht innerhalb von 15 Minuten, was bei einem Patienten bzw. einer Patientin mit 70 kg Körpergewicht einer Dosis von 2,1 mg Physostigmin entsprechen würde, deutlich höher.

Sowohl die Auswirkungen der niedrigeren Dosierung auf die primären und sekundären Zielgrößen als auch die mit der Reduktion möglicherweise einhergehenden verminderten Nebenwirkungen lassen sich wohl erst nach Einschluss und Auswertung der vollen Fallzahl diskutieren.

Ein spannender Punkt für eine weiterführende Studie könnte ein Vergleich verschiedener Dosierungen sein, um die minimal notwendige Dosis für analgetische bzw. antihyperalgetische Wirkungen mit dabei günstigstem Nebenwirkungsprofil herauszufinden.

#### **4.4.3 Messung der Hyperalgesie**

Bei der Durchführung der Messungen mit den von-Frey-Filamenten hat sich gezeigt, dass teilweise sehr individuelle Empfindungsschwellen anzutreffen sind, auch bei nicht geschädigten (Haut-)Arealen. Die für diese Studie standardmäßig angenommene Stärke von 128 mN für die Messung des Hyperalgesie-Areals könnte bei PatientInnen, die bereits präoperativ stärkere Stimuli für die Feststellung der Schwelle, bei der die Berührung als spitz wahrgenommen wird, zu gering sein, was möglicherweise eine vorliegende Hyperalgesie unterbewerten bzw. verschleiern könnte. Sollte ein Patient bzw. eine Patientin eine niedrigere Schwelle für die Empfindung des Stimulus als spitz haben, führt die aktuelle Methode möglicherweise zu einer Überschätzung der Hyperalgesie.

Für zukünftige Studien erscheint es sinnvoll, dass entweder ausgehend von den präoperativen Ausgangswerten für jeden Patienten bzw. jede Patientin eine individuelle Stärke der von-Frey-Filamente als Stimulus für die postoperative Hyperalgesie-Messung festgelegt oder die Messung dynamisch, durch Austestung der unmittelbar um die Inzision vorherrschenden postoperativen Empfindungsschwelle, durchgeführt wird. Dabei könnte entweder für alle 4 Richtungen eine individuelle Schwelle festgelegt oder der Mittelwert für alle Richtungen verwendet werden.

Eine Bewertung, ob die in dieser Studie gewählte Methode zur Darstellung bzw. Quantifizierung von Hyperalgesie geeignet ist, ist schlussendlich erst im Zuge der Endauswertung sinnvoll.

## 5 Conclusio

Die positiven Wirkungen und Eigenschaften von Parasympathomimetika, im speziellen von Physostigmin, auf Schmerzen im perioperativen Setting sind in der Literatur bereits mehrfach beschrieben und belegt worden. Auch die Modulation der Entzündungskaskade wirft spannende Aspekte auf.

Sollte die Schlussanalyse ergeben, dass sowohl hinsichtlich primärer als auch sekundärer Zielgrößen ein signifikanter Vorteil durch Physostigmin erzielt werden konnte, steht für zukünftige Studien ein praktischer Zugang zur Quantifizierung der Wirkung parat, der aufgrund der aufgeworfenen Fragen im Zuge der Durchführung der Studie auch hinkünftig noch erweitert werden kann.

Wenn sich hinsichtlich Hyperalgesie herausstellen sollte, dass der gewählte Zugang zur Quantifizierung überdacht werden muss, ist auch das ein wertvoller Gewinn an Wissen.

All das führt schlussendlich zur Conclusio, dass jedwedem Ergebnis der Studie zum Verständnis postoperativer Schmerzen und möglicher Angriffspunkte beigetragen wird. Ebenso sind Erkenntnisse um die Quantifizierung bzw. Messung der Auswirkungen der Schmerzpathophysiologie für zukünftige Studien relevant.

Aus diesen Gründen sollte – und wird – die Studie, die zum aktuellen Zeitpunkt wohl „underpowered“ ist, trotz vorläufig nicht-signifikanter Ergebnisse fortgeführt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C, editors. *Anästhesie*. 4th ed. Georg Thieme Verlag; 2011.
- [2] Gallacchi G, Pilger B. *Schmerzkompodium*. 2nd ed. Georg Thieme Verlag; 2005.
- [3] Klinke R, Silbernagl S, editors. *Lehrbuch der Physiologie*. 3rd ed. Georg Thieme Verlag; 2001.
- [4] Schmidt RF, Lang F, Heckmann, editors. *Physiologie des Menschen*. 31st ed. Springer Medizin Verlag; 2010.
- [5] Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AGH, Peters ML, Geurts JWJM, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:267–74. doi:10.1017/S0265021507003031.
- [6] Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plast Reconstr Surg* 2014;134:85S–93S. doi:10.1097/PRS.0000000000000671.
- [7] Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 2014;30:149–60. doi:10.1185/03007995.2013.860019.
- [8] Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97:534–540, table of contents.
- [9] Sittl R, Irnich D, Lang PM. [Update on preemptive analgesia : options and limits of preoperative pain therapy]. *Anaesthesist* 2013;62:789–96. doi:10.1007/s00101-013-2225-3.
- [10] Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet Lond Engl* 1999;353:2051–8. doi:10.1016/S0140-6736(99)03313-9.
- [11] Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011;152:S33-40. doi:10.1016/j.pain.2010.11.005.
- [12] Xu J, Brennan TJ. The pathophysiology of acute pain: animal models. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:508–14. doi:10.1097/ACO.0b013e32834a50d8.

- [13] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2009;10:895–926. doi:10.1016/j.jpain.2009.06.012.
- [14] Brennan TJ, Kehlet H. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain: not an easy path. *Anesthesiology* 2005;103:681–3.
- [15] Zahn PK, Pogatzki EM, Brennan TJ. Mechanisms for pain caused by incisions. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:514–6.
- [16] Sandkühler J. Neurobiologische Grundlagen des Schmerzgedächtnisses. *psychoneuro* 2005;31:77–80. doi:10.1055/s-2005-865113.
- [17] Martinez V, Fletcher D, Bouhassira D, Sessler DI, Chauvin M. The evolution of primary hyperalgesia in orthopedic surgery: quantitative sensory testing and clinical evaluation before and after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2007;105:815–21. doi:10.1213/01.ane.0000278091.29062.63.
- [18] Beilin B, Bessler H, Papismedov L, Weinstock M, Shavit Y. Continuous physostigmine combined with morphine-based patient-controlled analgesia in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:78–84. doi:10.1111/j.1399-6576.2004.00548.x.
- [19] Wehrfritz AP, Ihmsen H, Schmidt S, Müller C, Filitz J, Schüttler J, et al. Interaction of physostigmine and alfentanil in a human pain model. *Br J Anaesth* 2010;104:359–68. doi:10.1093/bja/aep372.
- [20] Katz J, Clarke H, Seltzer Z 'ev. Review article: Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg* 2011;113:1242–53. doi:10.1213/ANE.0b013e31822c9a59.
- [21] Nau C. [From preemptive to preventive analgesia]. *Anaesthesist* 2013;62:787–8. doi:10.1007/s00101-013-2250-2.
- [22] Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie. S3-Leitlinie “Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen.” AWMF-Register No. 041/001; 2007.
- [23] Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9th ed. Elsevier; 2005.
- [24] Physostigmine. *Wikipedia Free Encycl* 2016.
- [25] Lüllmann H, Mohr K, Hein L, editors. *Pharmakologie und Toxikologie*. 17th ed. Georg Thieme Verlag; 2010.

- [26] Jü. Physostigmine Structural Formulae, Wikimedia Commons. 2009.
- [27] Pancrat. Diagram of processes in a cholinergic synapse, Wikimedia Commons. 2015.
- [28] Kalabarbohne. Wikipedia 2016.
- [29] Dworacek B, Ruprecht J. Physostigmine: short history and its impact on anaesthesiology of present days. *Int Congr Ser* 2002;1242:87–93. doi:10.1016/S0531-5131(02)00705-7.
- [30] Herdegen T. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 2nd ed. Georg Thieme Verlag; 2010.
- [31] Dr. Franz Köhler Chemie. Fachinformation ANTICHOLIUM-Ampullen 2014.
- [32] Haase U, Rundshagen I. [Pharmacotherapy--physostigmine administered post-operatively]. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS* 2007;42:188–9. doi:10.1055/s-2007-974580.
- [33] Somani SM, Dube SN. Physostigmine--an overview as pretreatment drug for organophosphate intoxication. *Int J Clin Pharmacol* 1989;27:367–87.
- [34] Somani SM, Khalique A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of physostigmine in the rat after intravenous administration. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 1987;15:627–33.
- [35] Beilin B, Bessler H, Papismedov L, Weinstock M, Shavit Y. Continuous physostigmine combined with morphine-based patient-controlled analgesia in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:78–84. doi:10.1111/j.1399-6576.2004.00548.x.
- [36] Romano JA, Shih TM. Cholinergic mechanisms of analgesia produced by physostigmine, morphine and cold water swimming. *Neuropharmacology* 1983;22:827–33.
- [37] Braga PC, Tiengo M, Biella G, Dall'Oglio G, Fraschini F. Inhibitory effect of eseroline, an opiate like drug, on the rat nociceptive thalamic neurons activated by peripheral noxious stimuli. *Brain Res* 1984;296:177–80.
- [38] de Oliveira RC, de Oliveira R, Zanandréa PC, Paschoalin-Maurin T, Coimbra NC. Acetylcholine-mediated neurotransmission within the nucleus raphe magnus exerts a key role in the organization of both interictal and postictal antinociception. *Epilepsy Behav EB* 2011;22:178–85. doi:10.1016/j.yebeh.2011.06.029.

- [39] Yoon MH, Choi JI, Jeong SW. Antinociception of intrathecal cholinesterase inhibitors and cholinergic receptors in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1079–84.
- [40] Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420:853–9. doi:10.1038/nature01321.
- [41] Wess J, Duttaroy A, Gomeza J, Zhang W, Yamada M, Felder CC, et al. Muscarinic receptor subtypes mediating central and peripheral antinociception studied with muscarinic receptor knockout mice: a review. *Life Sci* 2003;72:2047–54.
- [42] Snir-Mor I, Weinstock M, Davidson JT, Bahar M. Physostigmine antagonizes morphine-induced respiratory depression in human subjects. *Anesthesiology* 1983;59:6–9.
- [43] Weinstock M, Davidson JT, Rosin AJ, Schnieden H. Effect of physostigmine on morphine-induced postoperative pain and somnolence. *Br J Anaesth* 1982;54:429–34.
- [44] Braga PC, Biella G, Fraschini F, Tiengo M. Eseroline depresses the responses of dorsal horn neurons to C-fiber afferents in the spinal rat. *Neurosci Lett* 1986;71:113–7.
- [45] Braga PC, Tiengo M, Biella G, Dall'Oglio G, Fraschini F. Inhibitory effect of eseroline, an opiate like drug, on the rat nociceptive thalamic neurons activated by peripheral noxious stimuli. *Brain Res* 1984;296:177–80.
- [46] Maggi CA, Giuliani S, Patacchini R, Santicioli P, Conte B, Bartolini A, et al. Opioid-like action of eseroline on micturition reflex in rats. *Gen Pharmacol* 1989;20:17–22.
- [47] Fürst S, Friedmann T, Bartolini A, Bartolini R, Aiello-Malmberg P, Galli A, et al. Direct evidence that eseroline possesses morphine-like effects. *Eur J Pharmacol* 1982;83:233–41.
- [48] Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T, et al. [Quantitative sensory testing]. *Schmerz Berl Ger* 2014;28:635-646-648. doi:10.1007/s00482-014-1485-4.
- [49] Lb.at.wiki. English: Lateral incision for open nephrectomy. Right lateral region of abdomen has been exposed. The outline of three lowest ribs made visible. 2010.

# Anhang –PHANOS CRF



Pickerl

## Case Report Form PHANOS

ID:

Name: .....

Größe: ..... cm      Gewicht: ..... kg      Geschlecht: m  w

Tel: .....      ASA: .....

OP Datum: .....      OP Indikation:.....

OP Dauer:.....      Operation:.....

Besonderheiten:

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Nephrektomie, Teilnephrektomie oder Nephroureterektomie		Asthma bronchiale/schwere COPD	
Mind. 18 Jahre alt		Iritis	
Mehr als 50 kg schwer		Obstruktionsileus	
Geeignet für PCA		Stenosen oder Spasmen des Darmtraktes, der Gallen- oder Harnwege	
ASA 1-3		geschlossenes SHT	
		stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF<30%),	
		perioperativer Myocardinfarkt	
		Insult innerhalb der letzten 6 Monate	
		Bekannte Allergie, Überempfindlichkeit oder Kontraindikationen gegen Hydromorphon, Physostigmin	
		Alkohol- oder Drogenabusus in der Anamnese	
		Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie	
		Bestehende/nicht ausgeschlossene Schwangerschaft	

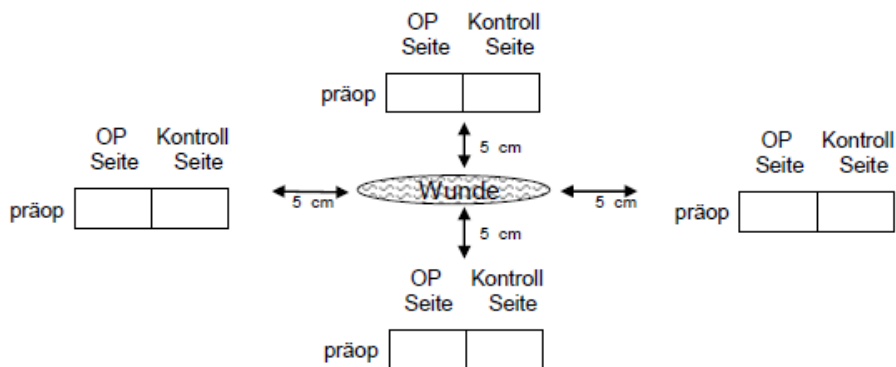


**Pain sensitivity präoperativ:**

(5 cm von Schnitt entfernt, von-Frey in aufsteigender Reihenfolge, bis „spitz“)

Sagen Sie bitte „spitz“, wenn Sie nicht nur eine Berührung, sondern *zusätzlich* eine *spitze, pieksende oder stechende Empfindung* wahrnehmen.

Sagen Sie bitte „stumpf“, wenn Sie nur eine Berührung wahrnehmen.



**Wind-up präoperativ:**

1 mal mit 256 mN Pinprick, dann 10 mal im Sekundentakt, Areal 1 cm<sup>2</sup>  
Schmerzstärke des 1. und des 10. Reiz (0-10)

(5 cm medial von Schnitt entfernt, nicht die gleichen Punkte wie bei Pain sensitivity)

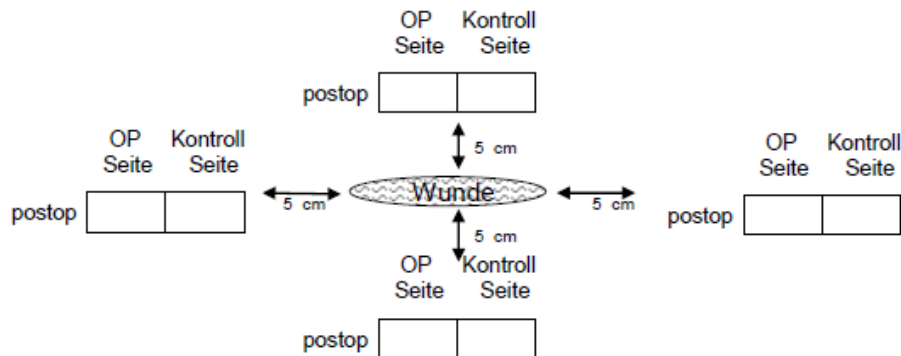
präop 1.Reiz		präop nach Reizserie	
OP Seite	Kontrollseite	OP Seite	Kontrollseite

**Pain sensitivity 48h postoperativ:**

(5 cm von Schnitt entfernt, von-Frey in aufsteigender Reihenfolge, bis „spitz“)

Sagen Sie bitte „spitz“, wenn Sie nicht nur eine Berührung, sondern *zusätzlich* eine *spitze, pieksende oder stechende Empfindung* wahrnehmen.

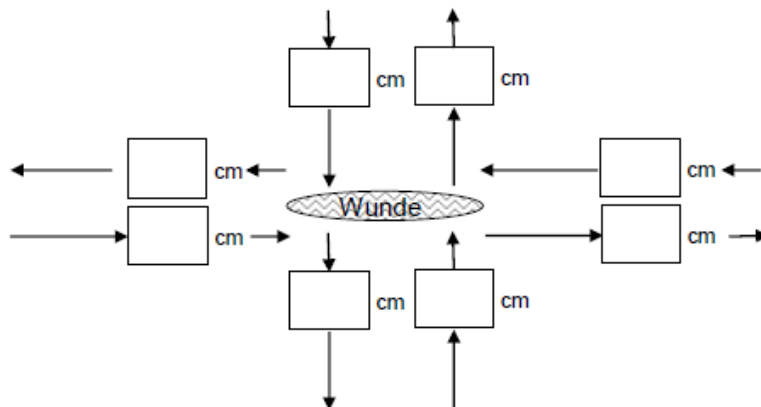
Sagen Sie bitte „stumpf“, wenn Sie nur eine Berührung wahrnehmen.



**Wundlänge:** .....cm

**Hyperalgesie 48h postoperativ:**

(48 Stunden post OP in 5mm-Schritten in alle 4 Richtungen mit 128 Nm von innen im Uhrzeigersinn, von außen gegen den Uhrzeigersinn)



**Wind-up 48h postoperativ:**

1 mal mit 256 mN Pinprick, dann 10 mal im Sekundentakt, Areal 1 cm<sup>2</sup>  
Schmerzstärke des 1. und des 10. Reiz (0-10)

(5 cm medial von Schnitt entfernt)

48h postop. 1.Reiz		48h post. nach Reizserie	
OP Seite	Kontrollseite	OP Seite	Kontrollseite

**Zusatzmedikation in den ersten 24 Stunden**

Buthylscopolamin erhalten       nein       ja      Menge, Zeitpunkt

Atropin erhalten       nein       ja      Menge, Zeitpunkt

**Patientenbefragung postoperativ:**

Overall satisfaction Schmerzbehandlung (0-10) \_\_\_\_\_

Zeit bis erster Stuhl (h): \_\_\_\_\_

Bitte Kopieren/ausdrucken: PDU, Narkoseprotokoll, Aufwachraumprotokoll, PCA-Protokoll

## Verlaufskontrolle

Telefonisch kontaktiert am: \_\_\_\_\_

Auffälligkeiten im postoperativen Verlauf:

Patient will Kontrolluntersuchung     ja     nein

Termin vereinbart für: \_\_\_\_\_

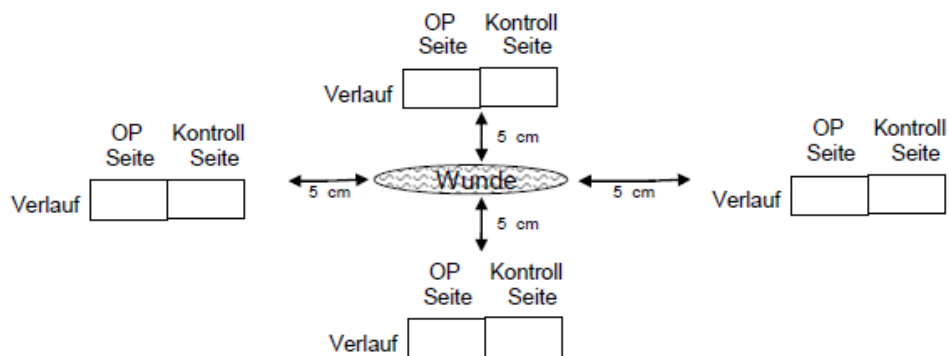
**Pain sensitivity Verlaufskontrolle:**

**Datum:** \_\_\_\_\_

(5 cm von Schnitt entfernt, von-Frey in aufsteigender Reihenfolge, bis „spitz“)

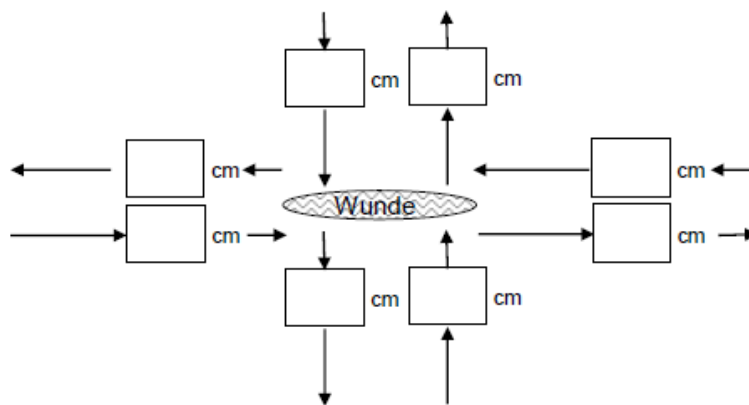
Sagen Sie bitte „spitz“, wenn Sie nicht nur eine Berührung, sondern *zusätzlich* eine *spitze, pieksende oder stechende Empfindung* wahrnehmen.

Sagen Sie bitte „stumpf“, wenn Sie nur eine Berührung wahrnehmen.



**Hyperalgesie Verlaufskontrolle:**

(in 5mm-Schritten in alle 4 Richtungen mit von Frey #19 von innen im Uhrzeigersinn, von außen gegen den Uhrzeigersinn)



**Wind-up Verlaufskontrolle:**

1 mal mit 256 mN Pinprick, dann 10 mal im Sekundentakt, Areal 1 cm<sup>2</sup>  
Schmerzstärke des 1. und des 10. Reiz (0-10)

(5 cm medial von Schnitt entfernt)

Verlauf 1.Reiz		Verlauf nach Reizserie	
OP Seite	Kontrollseite	OP Seite	Kontrollseite

## Pain Disability Index-Verlauf

Bitte geben Sie im Folgenden an, wie stark Sie durch Ihre Schmerzen in den verschiedenen Bereichen Ihres Lebens beeinträchtigt sind. Das heißt: Wie sehr hindern die Schmerzen Sie daran, ein normales Leben zu führen? Kreuzen Sie bitte für jeden der sieben Lebensbereiche die Zahl an, die für Sie typische Stärke der Behinderung durch Ihre Schmerzen beschreibt. Ein Wert von 0 bedeutet dabei überhaupt keine Behinderung, und ein Wert von 10 gibt an, dass Sie in diesem Bereich durch die Schmerzen völlig beeinträchtigt sind.

### 1. Familiäre und häusliche Verpflichtungen

(dieser Bereich bezieht sich auf Tätigkeiten, die das Zuhause oder die Familie betreffen. Er umfasst Hausarbeit und Tätigkeiten rund um das Haus bzw. die Wohnung, auch Gartenarbeiten).

[ 0 ][ 1 ][ 2 ][ 3 ][ 4 ][ 5 ][ 6 ][ 7 ][ 8 ][ 9 ][ 10 ]  
keine Beeinträchtigung völlige Beeinträchtigung

### 2. Erholung

(dieser Bereich umfasst Hobbies, Sport und Freizeitaktivitäten)

[ 0 ][ 1 ][ 2 ][ 3 ][ 4 ][ 5 ][ 6 ][ 7 ][ 8 ][ 9 ][ 10 ]  
keine Beeinträchtigung völlige Beeinträchtigung

### 3. Soziale Aktivitäten

(dieser Bereich bezieht sich auf das Zusammensein mit Freunden und Bekannten, wie z.B. Feste, Theater - und Konzertbesuche, Essen gehen und andere soziale Aktivitäten)

[ 0 ][ 1 ][ 2 ][ 3 ][ 4 ][ 5 ][ 6 ][ 7 ][ 8 ][ 9 ][ 10 ]  
keine Beeinträchtigung völlige Beeinträchtigung

### 4. Beruf

(dieser Bereich bezieht sich auf Aktivitäten, die ein Teil des Berufs sind oder unmittelbar mit dem Beruf zu tun haben; gemeint ist auch Hausfrauen(männer)tätigkeit)

[ 0 ][ 1 ][ 2 ][ 3 ][ 4 ][ 5 ][ 6 ][ 7 ][ 8 ][ 9 ][ 10 ]  
keine Beeinträchtigung völlige Beeinträchtigung

### 5. Sexualleben

(dieser Bereich bezieht sich auf die Häufigkeit und die Qualität des Sexuallebens)

[ 0 ][ 1 ][ 2 ][ 3 ][ 4 ][ 5 ][ 6 ][ 7 ][ 8 ][ 9 ][ 10 ]  
keine Beeinträchtigung völlige Beeinträchtigung

### 6. Selbstversorgung

(dieser Bereich umfasst Aktivitäten, die Selbständigkeit und Unabhängigkeit im Alltag ermöglichen, wie z.B. sich waschen und anziehen, Autofahren, ohne dabei auf fremde Hilfe angewiesen zu sein)

[ 0 ][ 1 ][ 2 ][ 3 ][ 4 ][ 5 ][ 6 ][ 7 ][ 8 ][ 9 ][ 10 ]  
keine Beeinträchtigung völlige Beeinträchtigung

### 7. Lebensnotwendige Tätigkeiten

(dieser Bereich bezieht sich auf absolut lebensnotwendige Tätigkeiten wie Essen, Schlafen und Atmen)

[ 0 ][ 1 ][ 2 ][ 3 ][ 4 ][ 5 ][ 6 ][ 7 ][ 8 ][ 9 ][ 10 ]  
keine Beeinträchtigung völlige Beeinträchtigung

### Patientenbefragung Verlaufskontrolle:

Overall satisfaction Schmerzbehandlung (0-10) \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_