

Diplomarbeit

**Placebokontrollierter Vergleich der Wirksamkeit topischer
Lokalanästhetika**

eingereicht von

Philip Praxmarer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Daisy Kopera

Graz, am 09.04.2018

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 09.04.2018

Praxmarer Philip e.h.

Zusammenfassung

Hintergrund

Schmerz ist eine Gefühlswahrnehmung, die für die Entstehung und den Erhalt von Leben unverzichtbar ist, jedoch bei Lebewesen mit einem so komplexen Bewusstsein wie dem des Menschen zu viel Leid führen kann. Erst im letzten Jahrhundert konnten durch die enormen technischen und wissenschaftlichen Errungenschaften der Menschheit Methoden entwickelt werden, um die Schmerzentstehung im menschlichen Organismus einerseits zu verstehen und andererseits weitgehend zu beherrschen. Doch auch mit den uns heute zur Verfügung stehenden Mitteln bleiben manche Erkenntnisse noch der Zukunft vorbehalten.

Methoden

In dieser Diplomarbeit wird zum einen ein kurzer Überblick über den Verlauf der Erkenntnisse im Bereich der Schmerztheorien und der Schmerzbekämpfung gegeben. Zum anderen werden vier verschiedene Produkte einer heute bewährten Methode der Schmerzbekämpfung, der topischen Lokalanästhesie, in Form einer placebokontrollierten Vergleichsstudie mit 25 Probandinnen und Probanden anhand zwei verschiedener Skalen auf ihre Wirksamkeit getestet. Hierbei wurden folgende Produkte verglichen: Dynexan 2% - Mundgel, Xylocain 5% - Salbe, EMLA 5% - Creme, Pliaglis - Creme als Placebo diente eine TOLERIANE ULTRA Feuchtigkeitscreme.

Ergebnisse

Entsprechend der Ergebnisse des direkten Vergleichs, sowie des Vergleichs mit dem Placebo anhand der Daten der numerischen Rating-Skala konnte folgende Reihung erstellt werden, wobei die Pliaglis-Creme die größte schmerzlindernde Potenz aufwies:

Pliaglis-Creme > EMLA-Creme > Dynexan-Mundgel > Xylocain-Salbe

Im direkten Vergleich anhand der Daten der modifizierten Skala zeigte sich ebenfalls eine Überlegenheit von Pliaglis, jedoch unterlag hier das Dynexan-Mundgel:

Pliaglis-Creme > EMLA-Creme > Xylocain-Salbe > Dynexan-Mundgel

Abstract

Background

Pain is a sensation, which is highly important for the origin and the preservation of life, but in creatures with a highly developed consciousness such as humans, it can also be the cause of lots of suffering. Large strides in the sciences and increasing technical prowess in the last century lead to a substantial understanding of pain development in humans and methods to control this sensation. Despite all available resources, a lot of discoveries are still to be made in the future.

Methods

Firstly, this thesis should provide a short overview of human discoveries about pain, as well as about ancient and modern attempts of controlling the sensation of pain. Secondly, I will compare four different local anaesthetic topicals, which are commonly used in the prevention of mild pain. These products - creams, ointments and gels - will be compared in a placebo-controlled comparative study by testing 25 subjects based on two different scales. With the acquired data, the local anaesthetics will be ranked according to their potential of pain relief.

Results

In direct comparison to each other, with regards to their pain relieving potency, as well as in comparison of each product to the placebo based on the data from the numeric rating scale, the following ranking could be made, showing that the Pliaglis-cream was the most potent one:

Pliaglis-cream > EMLA-cream > Dynexan-oralgel > Xylocain-ointment

In direct comparison of the data of the modified scale, I also came to the conclusion, that the Pliaglis-cream is the most potent one, with the Dynexan-gel being the least effective in this comparison:

Pliaglis-cream > EMLA-cream > Xylocain-ointment > Dynexan-oralgel

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	II
Abstract	III
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Schmerz.....	1
1.2 Evolution des Schmerzes	1
1.2.1 Vorteile durch Schmerzempfindung.....	1
1.2.2 Nachteile der Schmerzempfindung.....	2
1.3 Geschichte des Schmerzes.....	3
1.3.1 Erste Konzepte.....	3
1.3.2 Das Gehirn	6
1.3.3 Mittelalter.....	7
1.3.4 17. und 18. Jahrhundert	10
1.3.5 19. Jahrhundert	11
1.3.6 20. Jahrhundert	16
1.3.7 Zusammenfassung.....	18
1.4 Schmerz im 21. Jahrhundert	18
2. Nozizeption.....	23
2.1 Nozizeptives System	23
2.1.1 Primär afferentes nozizeptives Neuron.....	23
2.1.2 Sekundär afferentes nozizeptives Neuron	26
2.1.3 Periphere und spinale Plastizität.....	27
2.2 Schmerztherapie.....	27

2.3	Pharmakotherapie	30
2.3.1	Nichtopioidanalgetika.....	31
2.3.2	Opioidanalgetika.....	32
2.3.3	Lokalanästhetika.....	35
3.	Fragestellung	48
4.	Material und Methoden	49
4.1	Studiendesign.....	49
4.1.1	Numerische Rating-Skala (NRS).....	50
4.1.2	Modifizierte Skala	50
4.2	Materialien.....	51
4.2.1	Verwendete Produkte	51
4.2.2	Allgemein mögliche Nebenwirkungen	51
4.2.3	Schmerzreiz	52
4.2.4	Weitere Hilfsmittel	53
4.3	Studienpopulation	56
4.3.1	Einschlusskriterien.....	56
4.3.2	Ausschlusskriterien.....	56
4.4	Durchführung.....	56
5.	Ergebnisse.....	58
5.1	Placebo.....	59
5.2	Dynexan	60
5.3	Xylocain	61
5.4	EMLA	62
5.5	Pliaglis	63
5.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	64
6.	Diskussion	67

7. Literaturliste	69
-------------------------	----

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: TEIL DES PAPYRUS EBERS	5
ABBILDUNG 2:ÜBERSICHT ÜBER DIE KRIEGSVERLETZUNGEN MIT SCHARFEN UND SPITZEN WAFFEN SOWIE DIE STUMPFEN TRAUMATA DURCH PROJEKILE VON SCHUSSWAFFEN.....	9
ABBILDUNG 3: SPEZIFITÄTSTHEORIE.....	15
ABBILDUNG 4: SUMMATIONSTHEORIE.....	15
ABBILDUNG 5: VAS - VISUELLE ANALOGSKALA.....	29
ABBILDUNG 6: NRS - NUMERISCHE RATING SKALA	29
ABBILDUNG 7: WHO STUFENSHEMA	30
ABBILDUNG 8: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LOKALANÄSTHETIKA UND PH-WERT.....	37
ABBILDUNG 9: EINSATZGEBIETE DER LOKALANÄSTHESIE... FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.	
ABBILDUNG 10:PRINZIP DER SPINALANÄSTHESIE.....	46
ABBILDUNG 11: PRINZIP DER PERIDURALANÄSTHESIE.....	47
ABBILDUNG 12: VORRICHTUNG FÜR KONSTANTE SCHMERZREIZE	52
ABBILDUNG 13: SCHEMA AUF D. UNTERARM EINER TESTPERSON	57
ABBILDUNG 17: WERTE DER NRS FELDER IM VERGLEICH.....	68

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: NERVENFASERKLASSEN VGL.:(2)	25
TABELLE 2: EMPFINDLICHKEIT DER NERVENFASERKLASSEN VGL.:(2).....	38
TABELLE 3: DESKRIPTIVE STATISTIK FÜR PLACEBO	59
TABELLE 4: TEST BEI EINER STICHPROBE FÜR PLACEBO	59
TABELLE 5: DESKRIPTIVE STATISTIK FÜR DYNEXAN	60
TABELLE 6: TEST BEI EINER STICHPROBE - VERGLEICH VON DYNEXAN MIT PLACEBO	60
TABELLE 7: TEST BEI EINER STICHPROBE - VERGLEICH VON DYNEXAN MIT ZUGEH. UNBEH. HAUTAREAL	60
TABELLE 8: DESKRIPTIVE STATISTIK FÜR XYLOCAIN 5%-SALBE	61
TABELLE 9: TEST BEI EINER STICHPROBE - VERGLEICH VON XYLOCAIN 5%-SALBE MIT PLACEBO ...	61
TABELLE 10: TEST BEI EINER STICHPROBE - VERGLEICH VON XYLOCAIN 5%-SALBE MIT ZUGEH. UNBEH. HAUTAREAL.....	61
TABELLE 11: DESKRIPTIVE STATISTIK FÜR EMLA.....	62
TABELLE 12: TEST BEI EINER STICHPROBE - VERGLEICH VON EMLA MIT PLACEBO.....	62
TABELLE 13: TEST BEI EINER STICHPROBE - VERGLEICH VON EMLA MIT ZUGEH. UNBEH. HAUTAREAL	62
TABELLE 14: DESKRIPTIVE STATISTIK FÜR PLIAGLIS	63
TABELLE 15: TEST BEI EINER STICHPROBE - VERGLEICH VON PLIAGLIS MIT PLACEBO	63
TABELLE 16: TEST BEI EINER STICHPROBE - VERGLEICH VON PLIAGLIS MIT ZUGEH. UNBEH. HAUTAREAL	63

1. Einleitung

1.1 Schmerz

Schmerzempfindung ist eine individuell sehr unterschiedliche, jedoch auch elementare Empfindung des menschlichen Sensoriums. Schmerz im Rahmen von Verletzungen und Krankheiten ist eines der ältesten medizinischen Probleme der Menschheit. Trotz allem wusste man bis vor kurzem nur sehr wenig über dessen Ursachen und Entstehungsmechanismen. Verschiedenste philosophische, ethnische, politische und religiöse Deutungen und Interpretationen von Schmerz veränderten die individuelle Wahrnehmung von diesem im Laufe der Zeit und in verschiedenen Kulturen immer wieder.(1)

Heute sucht man einen vorwiegend wissenschaftlichen Zugang, was die Entstehung und Bedeutung von Schmerzen betrifft. Die Organisation "International Association for the Study of Pain" (IASP) definiert Schmerz als:

"An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage."

Übersetzt bedeutet dies:

"Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das oft mit einer aktuellen oder potenziellen Gewebeschädigung einhergeht oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird."(2)

1.2 Evolution des Schmerzes

1.2.1 Vorteile durch Schmerzempfindung

Schmerz ist ein essentieller Bestandteil des Lebens und eine Empfindung, die jeder Mensch in unterschiedlichem Ausmaß kennt. Jedoch nicht nur wir, sondern fast alle

Lebewesen, wie zum Beispiel andere Säugetiere, Vögel oder Reptilien, können nachweislich Schmerz empfinden, denn dies bietet im Kampf um das Überleben, wenn auch oft unangenehm für das Individuum, einen entscheidenden Vorteil, da die Empfindung von Schmerzen oft vor weiteren physischen Schäden schützen kann.(3)

Durch die unterschiedliche Intensität von Schmerzreizen können Lebewesen etwa unterscheiden, ob es sich um eine potentiell schädigende, oder um eine zwar schmerzhaft, aber dennoch ungefährliche Situation handelt. Aufgrund dieser Informationen können Verhaltensweisen eingeleitet werden, um eine Situation zu beenden, falls diese zu einer Schädigung der körperlichen Integrität führen würde. Zusätzlich werden Erfahrungen, welche mit Schmerz in Verbindung stehen, besser im Gedächtnis abgespeichert und fördern somit das Lernverhalten, was wiederum dazu führt, dass schädliche Verhaltensweisen oder gefährliche Situationen in Zukunft besser vermieden werden können.

Sogar lange anhaltender, also chronischer Schmerz, kann in manchen Fällen von Vorteil sein, da durch diesen gewisse Verhaltensprozesse, wie zum Beispiel Schonung einer verletzten Extremität, erreicht werden können, welche folglich den Heilungsprozess begünstigen.(3,4)

1.2.2 Nachteile der Schmerzempfindung

Allerdings sind auch die Mechanismen der Evolution nicht perfekt, weshalb es auch Schmerzursachen gibt, welche eher unvorteilhaft und ohne eindeutig positive Konsequenzen für das betroffene Lebewesen sind und demnach keinerlei überlebensförderndes Verhalten nach sich ziehen. Wenn etwa ein Nierenbeckenstein nach Abgang im Ureter stecken bleibt und diesen obliteriert, kann dies zu extremen, kolikartigen Schmerzen führen. Diese Schmerzen erfüllen zwar die an sich wichtige Hinweisfunktion, führen aber schmerzbedingt zu einer weitgehenden Vermeidung von körperlicher Aktivität, obwohl eben jene eigentlich förderlich für den Abgang des Steins und somit die Behebung des Problems wäre.(4)

Kann ein Menschen allerdings keinen Schmerz spüren, was durch seltene Genmutationen vorkommen kann, äußert sich dies in einer fehlenden Körperwahrnehmung und folglich wiederholten Verletzungen, zum Beispiel durch versehentliches Beißen auf Lippe oder

Zunge. Auch regelmäßige Knochen und Gelenksverletzungen sind die Folge und können sogar zu körperlichen Deformitäten führen.(5)

Eine Eigenheit des Menschen jedoch, die den Tieren vorbehalten ist, ist die Suche nach Erklärungen für die Entstehung, sowie nach Mitteln und Praktiken zur Milderung der Schmerzen. Erste Erklärungs- und Behandlungsversuche konnte die Menschheit bereits sehr früh verzeichnen.

1.3 Geschichte des Schmerzes

Die Geschichte des Schmerzes handelt im Wesentlichen davon, wie die Menschheit versucht die Bedeutung und den Ursprung der Schmerzen zu verstehen. Als das Wissen über Anatomie und Physiologie noch sehr begrenzt war, meinte man die Ursache der Schmerzen hauptsächlich in göttlichen und übernatürlichen Phänomenen zu finden. Je mehr man im Verlauf der Zeit allerdings über den menschlichen Körper lernte, desto ausgefeilter und detailreicher wurden die verschiedenen Theorien in unterschiedlichen Epochen und Kulturen, bis man schließlich in verschiedensten Teilen der Welt durch moderne Forschung zu einheitlichen Erkenntnissen kam, welche wir als unseren heutigen Wissensstand bezeichnen können.

1.3.1 Erste Konzepte

Dass unser Gehirn ein essentieller Bestandteil für unser Überleben, unser Bewusstsein und auch für das Empfinden von Schmerz ist, war in fraglichem Ausmaß bereits frühen Hominiden bewusst. Dies lässt sich aus diversen Funden von Schädeln schlussfolgern, welche schätzungsweise 3-Millionen Jahre alt sind und eindeutige Schädelverletzungen aufweisen. Man nimmt an, dass die ursprünglichen Besitzer dieser Schädel von hinten mit einem gezielten Schlag auf den Hinterkopf getötet wurden. Weil sich die Gewalteinwirkung systematisch auf den Schädel konzentrierte, kann man davon ausgehen, dass den Aggressoren in unklarem Ausmaß durchaus bewusst war, welche essentielle Bedeutung das Gehirn (oder zumindest der Schädel) für das Bewusstsein und das Überleben hat.(6)

Trotz dieses Wissens, suchten spätere Zivilisationen die Ursache für Schmerzen nicht innerhalb des menschlichen Körpers, sondern entwickelten zahlreiche Theorien, laut welchen das physische Leid mit übernatürlichen Kräften im Zusammenhang steht.

Bei starken Schmerzen, welche mit traumatischen und visuell sichtbaren Schädigungen des Körpers einhergingen, war die Ursache offensichtlich und bedurfte somit keiner übernatürlichen Erklärung. Vor eine deutlich größere Herausforderung stellte uns Menschen jedoch jener Schmerz, welcher mit keinen offensichtlichen Auslösern in Verbindung gebracht werden konnte, wie es zum Beispiel bei degenerative Erkrankungen oder Tumorleiden der Fall war. Hierfür bediente man sich zur Erklärung hauptsächlich der Mystik und der Religion. Fand man keinen klar ersichtlichen Grund für den Schmerz, so musste der Geplagte wohl von Dämonen, bösen Geistern, magischen Flüssigkeiten oder sogar außerirdische Mächten besessen sein.

Aus diesen Annahmen ergab sich auch, dass in sehr frühen Kulturen hauptsächlich Schamanen, Mediziner und Zauberer die Behandlung von Schmerzpatienten/Schmerzpatientinnen übernahmen, mit der Aufgabe die eingedrungenen Mächte wieder aus dem Körper zu vertreiben.(3)

In frühen Zivilisationen ging man anscheinend davon aus, dass unklare Schmerzen eine Form der göttlichen Bestrafung für verschiedenste Sünden darstellte. Begriffe wie das griechische Wort *poine* (ποινή) sowie die lateinische Bezeichnung *poena*, von welchen sich wiederum der englische Begriff *pain* ableitet, können sinngemäß übersetzt werden mit den Begriffen Strafe, Bestrafung oder Rache.(6)

Erste Aufzeichnungen mit Erklärungsversuchen zu diversen Ursachen für Schmerzen kann man in Schriften aus dem alten Ägypten in etwa 2000 v. Chr. finden. Es wurde vermutet, dass Schmerzen, welche nicht mit Verletzungen in Verbindung standen, durch Einflüsse der Götter oder Geister des Todes verursacht wurden. Diese konnten durch das linke Nasenloch oder das linke Ohr in den Körper eindringen.(6)

Zur Behandlung fanden hauptsächlich Rituale, Gebete und Magie aber auch simple Formen von Medikamenten wie zum Beispiel dem Kokablatt Anwendung. Neben übernatürlichen Methoden wurden bereits erfahrungsbasierte therapeutische Strategien benutzt wie zum etwa Erbrechen, Niesen oder Urinieren um das eingedrungene

"Schlechte" wieder zu vertreiben.(3) Interessanter Weise fand sogar Elektrizität damals Anwendung in der Schmerztherapie, so wurden Zitterraale verwendet, um Strom durch die schmerzenden Körperstellen fließen zu lassen.(7) Heute verwendet man ein sehr ähnliches Verfahren, welches als "Transkutane elektrische Nervenstimulation" (TENS) bezeichnet wird.

Die Vorstellung, dass natürliche, somatische Grundlagen den Ursprung der Schmerzen darstellten, existierte damals ganz einfach nicht, weshalb auch die Entdeckung der anatomischen und physiologischen Strukturen erst viel später stattfinden konnte.

Eine Entdeckung, welche noch heute von unschätzbarem Wert ist, war die schmerzlindernde Wirkung von Opium. Bereits die Assyrer, Sumerer und Ägypter wussten um die erlösende und auch berauschende Kraft der "Tränen des Mohns" Bescheid. Dies weiß man, weil Überreste von Opium bereits in ägyptischen Gräbern um 1500 v. Chr. gefunden wurde.(8) Laut des Papyrus Ebers (Abb. 1 - medizinischer Papyrus aus dem alten Ägypten) wurde Opium damals verwendet um Kinder zu beruhigen und auch im alten Griechenland war die schmerzlindernde Pflanze nicht unbekannt. (7,8)



Abbildung 1: Teil des Papyrus Ebers (Schmerzkompendium: Schmerzen verstehen und behandeln, S. 13)

Etwas später in der Geschichte, von 460 bis 377 v. Chr. lebte Hippokrates von Kos, welcher mit seiner Lehre der vier Säfte (Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle) als Begründer der medizinischen Wissenschaft gilt. Er erklärte die Entstehung von Schmerz durch ein Ungleichgewicht der vier Säfte und versuchte dieses durch Aderlass, Bäder und Anwendung von Hitze und Kälte auszugleichen. Dieser Theorie nach konnte der Mensch nur dann schmerzfrei sein, wenn alle vier Säfte in Mischung, Menge und Wirkungskraft in einem korrekten Verhältnis zueinander stehen und zur Gänze vermischt sind (=Eukrasie). Hippokrates' Werke waren im weiteren Verlauf der Geschichte die Grundlage für viele folgende medizinische Errungenschaften.(7,9)

1.3.2 Das Gehirn

Um 300 v. Chr. kam zum ersten Mal als wissenschaftliche Erkenntnis die Idee auf, dass das Gehirn eine zentrale Bedeutung für das Leben und Erleben eines Lebewesens hat. Diese Theorie wurde von den Philosophen Herophilus (ca. 330-255 v. Chr.) und Erasistratus (ca. 305-250 v. Chr.) vertreten, welche auch den anatomischen Aufbau von Gehirn und Nervensystem weiter untersuchten.

Trotz der nach heutiger Sicht objektiven Richtigkeit ihrer Entdeckungen, konnten sie ihre Erkenntnisse in der damaligen Gesellschaft nicht geltend machen. Stattdessen schenkte man den Theorien von Aristoteles Glauben, laut welcher das Herz im Zentrum der Sinneswahrnehmung und Schmerzempfindung stand. Etwas später, um 200 n. Chr., beschrieb der in Rom wirkende Arzt Claudius Galen wieder die Wichtigkeit des Gehirns in Bezug auf die menschliche Wahrnehmung. Seiner Meinung nach war es das Sinneszentrum und der Ausgangspunkt der Nerven.(7) Er verstand sogar, dass Schmerz aus dem Inneren des Körpers kommen kann und somit als wichtiges Warnsignal und als Hinweis auf verschiedene interne Erkrankungen oder Verletzungen fungiert. Allerdings konnten sich auch diese wohldurchdachten Theorien nicht gegen die bereits etablierte Ansichten von Aristoteles durchsetzen und die Menschheit verblieb folglich vorerst in dem Glauben, dass das Herz im Zentrum der menschlichen Wahrnehmungen stünde.(3)

Obwohl Galen die Bedeutung von Gehirn und Nervensystem zumindest teilweise verstand, führte auch er die Entstehung von Schmerzen allerdings auf ein Ungleichgewicht der vier Säfte (Blut, Schleim, schwarze und gelbe Galle) zurück, im speziellen auf zwei Hauptursachen:(9)

1. eine akute Veränderung des "chemischen" Gleichgewichts der Mischung der Kardinalsäfte. Hierbei unterschied er zwischen Schmerzen, die durch das Überwiegen eines der Säfte zustande kam (=Dyskrasie) und jenen, welche durch die Verderbnis eines Saftes ausgelöst wurden (=Kakochymie).(9)
2. eine Trennung des natürlichen Zusammenhanges, der sogenannten Kontinuität, der Organe(9).

Zur Schmerzbekämpfung empfahl Galen hauptsächlich Kräutermischungen, welche Opium beinhalten, darunter auch das berühmte Arzneimittel "Theriak", welches zur damaligen Zeit für alle möglichen schmerzhaften Erkrankungen sowie als Antidot eingesetzt wurde. Es bestand aus bis zu 70 Zutaten und wurde im Laufe der Geschichte immer wieder verändert und verfeinert. Die hauptsächliche Wirkung des Theriak schreibt man aus heutiger Sicht dem Opium zu, welches eine der wichtigsten Zutaten war. Daneben wurden noch verschiedene Wurzeln, Kräuter und Gewürze verwendet, welche nach aktuellem Wissensstand nur geringe bis keine Wirkung auf den menschlichen Organismus zeigen.(7)

1.3.3 Mittelalter

Im Mittelalter stellte man wieder vermehrt den Zusammenhang zwischen Schmerz und göttlicher Bestrafung her. Diese Ansichten wurden verstärkt durch das Christentum verbreitet. Demzufolge ging weiterer Fortschritt in dem Verständnis der Anatomie und Physiologie nur sehr langsam voran, da das Sezieren von menschlichen Leichen verboten wurde und man ohnehin meinte die Ursache der Schmerzen zu kennen.

In der medikamentösen Schmerztherapie gab es während dieser Zeit kaum bahnbrechende Erkenntnisse. Viel eher wurde das bereits Bekannte und Vertraute in neuen Kombinationen und Applikationsarten verwendet. So kamen hauptsächlich die bereits viel verwendeten opiumhaltige Mixturen wie zum Beispiel der Theriak, sowie auch die skopolaminhaltige Alraune und das Bilsenkraut zum Einsatz. Die nach damaligen Begriffen medizinische Behandlung wurde wiederum hauptsächlich von kirchlichen Vertreterinnen/Vertretern durchgeführt und vor allem mündlich, nur selten auch in Form von Niederschriften weitergegeben.(7)

Als Fachliteratur standen einige wenige Bücher zur Verfügung, wie zum Beispiel das Lorscher Arzneibuch, welches 788 im Kloster Lorsch aus älteren Literaturen zusammengefasst wurde.(10) Auch hier wurden wiederum Alraunen-, Opium- und theriakhaltige Mixturen für verschiedenste Zwecke, welche hauptsächlich Kopf-, Augen- und Ohrenschmerzen sowie Schlafstörungen waren, beschrieben.

Des Weiteren sind aus dieser Zeit einige Niederschriften bekannt, welche sich sehr genau mit Pflanzen- und Drogenkunde befassen und auf die Wirkungen der einzelnen Kräuter und Zutaten der Mixturen eingehen.(11)

Wichtige Bestandteile der frühmittelalterlichen Schmerztherapie waren aber nicht nur Kräuter und Tränke, sondern auch primitivere Methoden, welche aus der Antike übernommen wurden. So kamen etwa die Humoraltherapie und der Aderlass gegen Kopfschmerzen und die Kauterisation bei Wunden oder Geschwüren häufig zur Anwendung. Letztere stellt eine Behandlungsmethode dar, bei welcher verschiedenste Schmerzursachen mithilfe der gezielten Zerstörung von Gewebe an unterschiedlichen Körperstellen durch ein Brenneisen behandelt werden.(11)

Im Hoch- und Spätmittelalter, also Ende des 11. Jahrhunderts, kam es zu fundamentalen Neuerungen in der frühen Schmerzforschung und der Ausbildung von medizinisch gelehrten Männern und Frauen sowie Ärztinnen/Ärzten. Es entstanden erste Schulen und später auch Fakultäten, in welchen das medizinische Wissen von nun an vermittelt werden konnte.(11)

Des Weiteren begann man zwischen verschiedenen Ausbildungen zu unterscheiden:

- *physikus*: eine akademisch gebildete Ärztin/ein akademisch gebildeter Arzt (Internistin/Internist, Gelehrte/Gelehrter)
- *chirurgicus*: Wundärztin/Wundarzt (Feldscherin/Feldscher)
- Volksmedizinerin/Volksmediziner: medizinisch gebildete Laien

Durch die Kombination von medizinischem Wissen aus verschiedenen Kulturen, hauptsächlich arabischer und griechischer Herkunft, war man in der Lage das Verständnis von Gesundheit und Krankheit enorm zu erweitern. Ende des 12. Jahrhunderts wurde schließlich ein einheitliches System entworfen, welches sich aus Physiologie, Pathologie und Therapeutik (mit den drei Säulen Pharmazie, Diätetik und Chirurgie) zusammensetzte.(11)

Eine der ersten medizinische Schulen wurde zu Beginn des 12. Jahrhunderts in Salerno, Italien gegründet. Nikolaus von Salerno fasste dort antikes und mittelalterliches Wissen sowie arabische Rezepte für heilsame Mixturen in seinem Buch "*Antidotarium Nicolai*"

zusammen.(12) Mehr als die Hälfte dieser Rezepte hatten die Linderung von Schmerzen zum Ziel. Zu den Indikationen zählten hauptsächlich Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, sowie Magen-, Brust- und Nierenschmerzen. Die Mixturen enthielten wiederum verschiedene narkotisierende Zutaten, so wie die bereits lange bekannte Alraune, Bilsenkraut und Opium. Die meisten der schmerzlindernden Gemische wurden topisch in Form von Salben appliziert. Allerdings unterschieden sich die Zutaten von Salben und Tränken, welche bei Schlafstörungen oder bei chirurgischen Interventionen verwendet wurden, kaum voneinander.(3)

Um 1500 gelangte man zu der Erkenntnis, dass entgegen der bisher anerkannten Theorien von Aristoteles, laut welcher das Herz das ausschlaggebende Organ für die Empfindung von Schmerz und Gefühlen sei, tatsächlich das Gehirn eben diese Funktionen ausübte. Diese Theorie war zu diesem Zeitpunkt nicht völlig neu, sie konnte jedoch endlich durch die Sektion an Leichen in ausreichendem Maße bewiesen werden. Diese Forschungsansätze wurden maßgeblich von Leonardo da Vinci und Andreas Vesalius beeinflusst. Allerdings wurde damals fälschlicher Weise angenommen, dass das Ventrikelsystem die Funktionen des Gehirns ausüben und nicht, wie man heute weiß, die graue und weiße Substanz.(13)

Eine Publikation des Straßburger Arztes Hans von Gerstдорff (ca. 1455-1529), welcher unter anderem als Militärchirurg tätig war, war eine für damalige Verhältnisse herausragende Leistung und bewies ein bereits sehr fortgeschrittenes Verständnis von Anatomie und Physiologie. Entsprechend seiner militärchirurgischen Laufbahn behandelte er verschiedenste Verletzungen, welche sich Soldaten am Schlachtfeld durch unterschiedlichste Waffen zufügten, wie in Abbildung 2 gezeigt. Er bezog sich in seiner Arbeit auf alte Schriften, unter anderem auf die von Galen.(13,14)

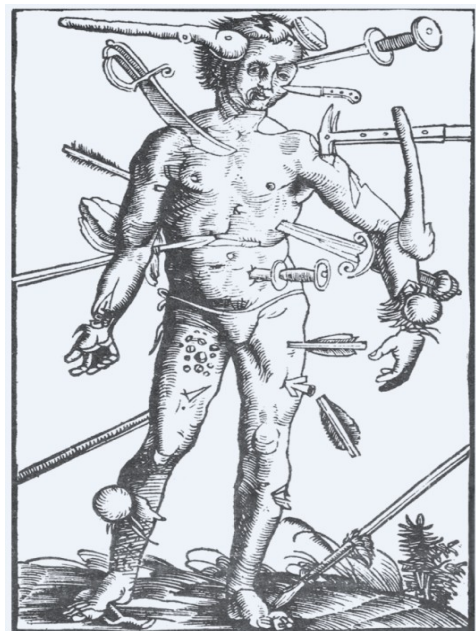


Abbildung 2: Übersicht über die Kriegsverletzungen mit scharfen und spitzen Waffen sowie die stumpfen Traumata durch Projektile von Schusswaffen. Holzschnitt in Gerstdorff 1517. Reproduktion aus dem Faksimilenachdruck von 1976 [8], S. 83

Als Feldarzt nahm Gerstdorff aber nicht nur Bezug auf Chirurgie und die Behandlung von Verletzungen, sondern auch auf die Schmerzlinderung als eigenständige therapeutische Leistung. Zur äußeren Behandlung von Schmerzen empfahl er Balsame, Pflaster und "Gliederwasser". Die Herstellung der genannten Hilfsmittel beschrieb er ausführlich. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um Kombinationen von verschiedenen Kräutern und Ölen. Für sehr schmerzhafteste Prozeduren empfahl auch er die altbewährten Mittel, wie Opium, Alraune und den Theriak.(13)

1.3.4 17. und 18. Jahrhundert

Während des 17. und 18. Jahrhunderts setzte sich schließlich die kopernikanische Wende durch und die Wissenschaft erweckte das Interesse des Volkes. Als Folge dessen entwickelte sich eine säkularisierte Wissenschaft, welche neue Entdeckungen und Forschungen vorantrieb.(9) Das Ergebnis waren neue Erkenntnisse auf den Gebieten der Physiologie und Anatomie sowie auch die Entwicklung neuer Anästhesie-Verfahren, wie etwa der Anästhesie durch Lachgas.

Die Theorie des Nervensystems wurde von René Descartes (1596-1650) und Thomas Willis (1621-1675) entscheidend weiterentwickelt. Descartes beschäftigte sich intensiv mit der Anatomie der Sinnesorgane und der Hirnfunktionen und kann somit als einer der ersten analytisch denkenden Sinnesphysiologen bezeichnet werden.(13) In seinem Werk "de homine" beschrieb er bereits, dass die Schmerzleitung von der Peripherie nach Zentral verläuft. Er beschrieb diesen Vorgang sehr mechanisch, so dass durch Materialpartikel, welche auf die Haut treffen, "über eine Klingelschnur" ein Schmerzempfindungssystem im Gehirn ausgelöst wird.(7)

Willis hingegen konnte schließlich glaubhaft machen, dass die Hirnsubstanz und im speziellen die Hirnrinde tatsächlich Sitz der Sinnesfunktionen ist. Ein weiterer einflussreicher Mediziner dieses Jahrhunderts war der Arzt Thomas Sydenham (1624-1689), welcher auch als der "englische Hippokrates" bezeichnet wird. Er beschäftigte sich mit verschiedensten Infektionskrankheiten und Seuchen und etablierte eine konsequente medikamentöse Schmerztherapie. Das von ihm erfundene Schmerzmittel nannte er „Laudanum“, eine Mixtur aus Opium, Safran, Zimt, Gewürznelke und Sherry-Wein.(13)

Die Verwendung von Elektrizität für medizinische Zwecke war zwar bereits im alten Ägypten bekannt, allerdings erlebte die Anwendung von Strom im 18. Jahrhundert einen neuerlichen Aufschwung. Einen entscheidenden Beitrag hierzu lieferten Ewald Georg von Kleist (1700-1748) und der Leydener Mediziner und Physiker Pieter van Musschenbroek (1692-1761) um 1745, als sie entdeckten, dass man die Elektrizität in Glasgefäßen mit Metallauskleidung speichern und schlagartig unter Funkenbildung entladen konnte. Hierbei handelte es sich um den ersten Kondensator für statische Elektrizität, welcher als Kleistsche oder Leydener Flasche bezeichnet wurde.(13) In seinem 1785 erschienenen Buch "medizinische Elektrizität" beschrieb der Holländer Willem van Barneveld (1747-1826) schließlich, wie man Strom zu Behandlung von Schmerzen einsetzen konnte.(15)

Erwähnenswert in diesem Zeitraum ist noch die Akupunktur, welche im Osten schon seit 2600 v. Chr. praktiziert wurde, aber erstmals 1674 durch Willem ten Rhijne (1647-1700), welcher Mitglied bei der holländischen Ost-Indien-Gesellschaft war, der europäischen Aufmerksamkeit zugeführt wurde. (3,7)

Eine weitere wichtige Entdeckung, deren Wertschätzung in der Medizin vorerst allerdings noch sehr gering sein sollte, war die von Sir Joseph Priestley (1733-1804). Er konnte als Erster das Gas Distickstoffmonoxid im Rahmen seiner Experimente (*"Experiments and Observations on different Kinds of Air"*,1774-1777) isolieren, welches später auch als Lachgas bekannt wurde. Kurz darauf wurde durch Humphrey Davy (1778-1829) eine schmerzstillende Wirkung nach Inhalation eben dieses Gases nachgewiesen. Seinem Vorschlag, das neue Medikament als Narkosemittel für kleine Operationen zu verwenden, wurde aber vorerst keine Beachtung geschenkt. Stattdessen wurde Lachgas gelegentlich wegen der angenehmen und erheiternden Wirkung inhaliert.(3)

1.3.5 19. Jahrhundert

Im 19. Jahrhundert kam es schließlich zu zahlreichen neuen Erkenntnissen und Entdeckungen in der Medizin, welche der Menschheit ein besseres Verständnis der Schmerzentstehung und -verarbeitung ermöglichten. Diese stellen die Grundlage für unsere heutigen Therapieansätze dar.

Eine der ersten wichtigen Entdeckungen in diesem Jahrhundert war, dass Charles Bell 1810 an einem Tier (um welches Tier es sich hierbei handelte wurde nicht festgehalten) nachweisen konnte, dass die ventralen und dorsalen Anteile des Rückenmarks eine sehr unterschiedliche Funktion ausübten. Er konnte bereits einen Zusammenhang zwischen den ventralen Fasern und der Motorik des Tieres herstellen, welcher bei den hinteren nicht nachweisbar war. Die dorsalen Fasern wurden von Bell hingegen als "nicht sensibel" beschrieben.

Hierbei ist wichtig zu verstehen, dass das Wort sensibel zu damaligen Zeiten und in diesem Zusammenhang nicht gleichbedeutend mit unserem heutigen Verständnis des Wortes ist. Wenn wir heute von sensiblen Nerven sprechen, meinen wir jene Nerven, welche Informationen von einem Rezeptor zu unserem Gehirn leiten, also afferent sind. Damals hingegen meinte man Nerven, welche nicht reizbar sind, also nach Stimulation keine motorischen Reaktionen auslösten.(16)

1874 war der Amerikaner Roberts Bartholow (1831-1704) schließlich der Erste, welcher durch elektrische Stimulation des menschlichen Cortex einer wachen Patientin Versuche durchführte. In seiner Niederschrift "Experimental Investigations into the Functions of the Human Brain" beschrieb er eben diese Experimente.

Seine Versuchsperson namens Marta Rafferty, war eine 33-Jährige, geistig beeinträchtigte Krebskranke, welche in einem Krankenhaus bereits im Sterben lag. Sie litt an einem nicht näher beschriebenen exulzierenden Tumor der Dermis am Hinterkopf, welcher schließlich auch den Schädelknochen infiltrierte. Nach einem radikalen Debridement blieb ein klaffender Defekt in der knöchernen Schädeldecke mit einem Durchmesser von etwa 5cm zurück, durch welchen man von dem posterioren bis zum superioren Rand beider Parietallappen sehen konnte. Durch dieses "Fenster" punktierte Bartholow mit scharfen Nadeln verschiedene Areale des freiliegenden Gehirns, wohlgermerkt an der wachen Patientin, welche er dann unter Strom setzte. Als er im Laufe seines Experimentes jedoch die Spannung an den Elektroden erhöhte, um stärkere Reaktionen hervorrufen zu können, löste er damit bei der Probandin einen status epilepticus aus und musste seine Arbeit vorerst beenden.

Durch sein kühnes Experiment konnte er grundlegende Informationen sammeln, wie zum Beispiel, dass eine Stimulation der rechten Hirnhälfte zu Muskelkontraktionen auf der

linken Körperseite führten und umgekehrt. Einige Tage nach diesem Experiment verstarb die schwer kranke Patientin jedoch und Bartholows Vorgehensweisen wurden daraufhin, wenig überraschend, aufs Schärfste kritisiert. Kritikpunkte waren zum einen seine rücksichtslose Vorgehensweise während des Versuchs selbst und zum anderen die unzureichende Aufklärung der Frau, da es sehr fraglich zu sein schien, ob eine mental retardierte, todkranke Patientin noch in der Lage war, den Versuch überhaupt in vollem Ausmaß zu verstehen um in weiterer Folge ihr Einverständnis dazu abzugeben.(17)

Im Jahre 1890, gelang es dem deutschen Physiologen Maximilian von Frey (1852–1932) eine Theorie zu popularisieren, laut welcher Schmerz eine eigenständige Empfindung sei und demnach durch spezifische Schmerzrezeptoren registriert wird. Seine Erkenntnisse basierten auf der Vorarbeit von Magnus Blix (1849–1904), Alfred Goldscheider (1858–1935) und Henry Herbert Donaldson (1857–1938), welche bereits Jahre zuvor ähnliche Theorien äußerten.(18,19)

Der schwedische Physiologe Magnus Blix basierte seine Annahmen auf Versuchen, bei welchen er verschiedene Hautareale mit Nadelelektroden bei unterschiedlich festem Druck stimulierte. Bei leichtem Druck beschrieben die Versuchspersonen hierbei nur ein leichtes Druckgefühl, welches sich nach Erhöhung des Drucks in Schmerz wandelte. Interessanter Weise äußerte sich die Druckerhöhung an manchen Hautarealen nicht als Schmerz, sondern als ein Gefühl von Wärme oder Kälte.

Später erweiterte er seine Experimente um eine selbstgebaute Apparatur, mit welcher er die Temperatur eines Stabs verändern konnte. Mit Hilfe dieses Stabs konnte er wiederum unterschiedliche Hautareale stimulieren und so "heiße" und "kalte Stellen" ermitteln. Wenn er nun eine dieser "kalten Stellen" mit einem warmen Stab berührte, fühlte die Versuchsperson relativ wenig Wärme und umgekehrt fühlte sie an den "heißen Stellen" kaum Kälte. Unabhängig von Blix machten der deutsche Mediziner Alfred Goldscheider und der Amerikaner Henry Herbert Donaldson zeitgleich sehr ähnliche Entdeckungen. (18)

Maximilian von Frey formulierte schließlich, dass es für vier unterschiedliche Sensationen der Haut, nämlich Druck, Schmerz, Wärme- und Kälteempfinden, jeweils morphologisch unterschiedliche Strukturen oder Rezeptoren geben musste, welche für die einzelne

Wahrnehmung verantwortlich waren. In weiterer Folge beschrieb er auch genauer mit welchen Strukturen die einzelnen Sensationen vermutlich in Verbindung stehen würden. Demnach stehen Berührung und Druck mit den Meissner-Körperchen bzw. mit Haar-Rezeptoren in Verbindung, Schmerz wurde an freien Nervenenden, ein warmes Gefühl an Ruffini-Körperchen und ein kühles Gefühl an Krause-Körperchen wahrgenommen. (18)

Eine weitere wichtige Persönlichkeit in diesem Jahrhundert war der englische Arzt Henry Head (1861–1940), Entdecker und Namensgeber der Head'schen Zonen und der Dermatome. Die Head'schen Zonen beschrieb er erstmals bei Patientinnen/Patienten, welche nach diversen Organerkrankungen jeweils in sehr spezifischen Hautarealen Allodynien entwickelten.(20) Durch post mortem durchgeführte Untersuchungen an Menschen, welche zu Lebzeiten an Herpes Zoster litten, konnte er schließlich einen Zusammenhang zwischen den betroffenen Hautarealen und den korrelierenden neurologischen Strukturen beschreiben. Daraus entwickelte Henry Head schließlich die heute noch verwendete Zuordnung der einzelnen Rückenmarkssegmente zu den Hautarealen, den Dermatomen.(21)

Am Ende des 19. Jahrhunderts gelangte man, aufbauend auf den neu gewonnenen Erkenntnissen, schließlich zu drei verschiedenen Modellen, welche zu dieser Zeit die am weitest verbreiteten Theorien zu Schmerzentstehung und Fortleitung waren:

- **Schmerz als Emotion:** Weiterentwickelt aus antiken Theorien über Schmerz, gingen vor allem Philosophinnen/Philosophen und Psychologinnen/Psychologen von der Richtigkeit dieses Modells aus. (19)
- **Specificity theory (Spezifitätstheorie):** Hierbei geht man davon aus, dass jede Sinneswahrnehmung eine eigene Modalität ist und somit ihr eigenes Übertragungssystem, inklusive zugehörigen Rezeptoren und Nervenbahnen, hat. Diese Theorie basiert auf Erkenntnissen von Avicenna, Descartes und später Moritz Schiff und wurde im 19. Jahrhundert vor allem von Physiologinnen/Physiologen und Ärztinnen/Ärzten wie zum Beispiel Blix und von Frey unterstützt. Laut dieser Idee ist auch Schmerz ein eigenständiges Gefühl mit spezifischen Organen. Folglich ging man davon aus, dass es Schmerzorgane und Leitungssysteme gibt, welche ausschließlich Schmerzen übertragen. Laut dieser

Theorie reicht schon eine schwache Aktivierung des schmerzspezifischen Systems um eine entsprechende Schmerzempfindung auszulösen (Abb. 3). Zu dieser Ansicht gelangte man, weil beobachtet wurde, wie in manchen Fällen nach teilweiser Durchtrennung des Rückenmarks ausschließlich die Schmerzempfindung gestört war bei Erhalt der restlichen neuronalen Funktionen und man daher davon ausging, die Schmerzbahnen durchtrennt zu haben.(19)

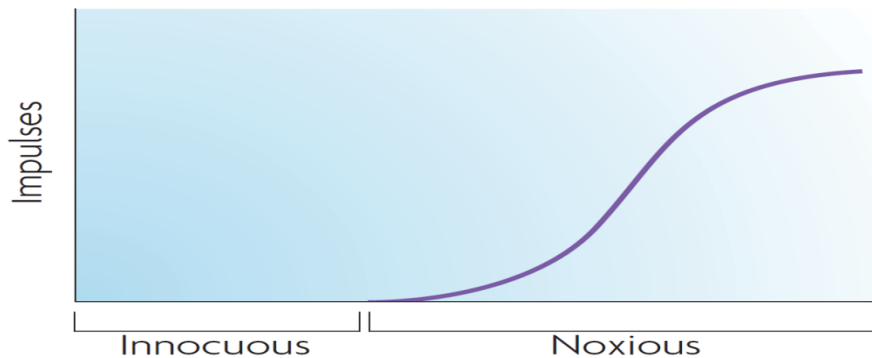


Abbildung 3: Spezifitätstheorie (Nature Reviews Neuroscience 8, 71-80 (January 2007), S.74(19))

- **Intensity Theory (Summationstheorie):** Schmerz entsteht demnach erst durch eine sehr intensive Aktivierung von afferenten Systemen. Bei schwacher Aktivierung dieser wird also subjektiv noch kein Schmerz wahrgenommen (Abb. 4). Laut dieser Idee können die Leitungssysteme aber nicht nur Schmerzen, sondern auch andere Empfindungen übertragen. Es handelt sich um eine Theorie, die auf Konzepten von Plato basierte, welche aus dem vierten Jahrhundert stammten. Auch Darwin bekräftigte zu seiner Zeit diese Ansicht.(22) Im 19. Jahrhundert war einer der wichtigsten Anhänger der Summationstheorie der deutsche Neurologe Wilhelm Heinrich Erb. Schließlich konnte Arthur Goldscheider einen Summationseffekt bei harmlosen taktilen Stimulationen nachweisen.(19)

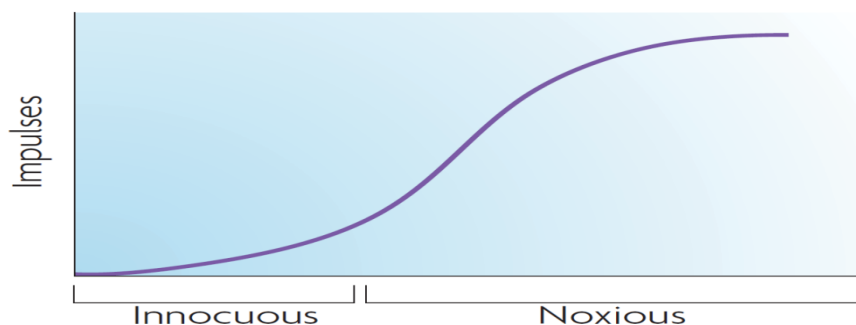


Abbildung 4: Summationstheorie (Nature Reviews Neuroscience 8, 71-80 (January 2007), S.74)(19))

1.3.6 20. Jahrhundert

Die Ende des 19. Jahrhunderts formulierten Theorien behielten ihren Wert weitgehend bis spät in das 20. Jahrhundert. Ihre Gültigkeit wurde aber immer wieder auf die Probe gestellt und schließlich noch zwei weitere wichtige Modelle zu den bereits vorhandenen addiert.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts konnten Anatominnen/Anatomen und Ärztinnen/Ärzte wie Wladimir Michailowitsch Bechterew (1857-1927) oder Ludwig Edinger (1855-1918) durch technisch aufwändigere und fortschrittlichere Apparaturen immer genauere Untersuchungen durchführen. Dies führte zu immer ausgefeilteren Beschreibungen des menschlichen Nervensystems und man kam dadurch zu der Erkenntnis, dass es im Rückenmark afferente Nervenbahnen gibt, welche nach Eintritt in das Myelon zur Gegenseite kreuzen und dann erst weiter in das Gehirn ziehen. (19)

Einen wichtigen Erfolg in dem Verständnis der menschlichen Neurophysiologie brachte das Kathodenstrahl-Oszilloskop, mit welchem man elektrische Signale in einzelnen Nerven messen konnte. 1924 konnten Joseph Erlanger, Herbert Spencer Gasser und George H. Bishop Versuche an isoliertem Nervengewebe in vitro durchführen. Dabei beobachteten sie, dass nach einer elektrischen Stimulation des Nerven mehrere, zeitlich versetzte Aktionspotentiale mit dem Kathodenstrahl-Oszilloskop gemessen werden konnten. Zur Unterscheidung bezeichneten sie die gemessenen Signale als α -, β -, γ - und δ -Wellen in der Reihenfolge ihres Auftretens. Weil die einzelnen Signale nacheinander auftraten, schlussfolgerten die Wissenschaftler, dass ein Nerv aus mehreren, histologisch unterschiedlichen Nervenfasern aufgebaut sein musste. Bei genauerer Betrachtung kamen sie zu der Erkenntnis, dass die Form und Geschwindigkeit der gemessenen Aktionspotentiale mit den morphologischen Eigenschaften der Nervenfasern, wie zum Beispiel Durchmesser und Myelinisierung, im Zusammenhang stand.(23)

Vor allem Erlanger und Gasser konnten durch weitere Versuche den Aufbau der Nerven noch genauer bestimmen. So fanden sie heraus, dass Motoneuronen alle vier bisher bekannten Signale zeigten, bei rein sensiblen Nerven fehlte allerdings das α -Signal. Durch den Einsatz von fortschrittlicherem und noch empfindlicherem Equipment, konnten sie die Aktionspotentiale schließlich unterschiedlichen Nervenfasern zuordnen, welche sie als

A-, B- und C-Fasern klassifizierten. Da einige Versuche an Fröschen durchgeführt wurden, erzeugten Erlanger und Gasser aber teilweise Ergebnisse, welche auf Grund der unterschiedlichen Anatomie, nicht auf den Menschen übertragbar waren. Deshalb waren später noch einige Anpassungen und Verfeinerungen notwendig, welche über die folgenden Jahre und mit Fortschreiten der Technik vorgenommen wurden, bis daraus schließlich jenes Modell entwickelt wurde, mit welchem wir uns auch heute noch die Schmerzleitung erklären.(23)

1929 stellte der amerikanische Psychologe J. P. Nafe (1888-1970) einen Versuch an, die bestehenden Schmerztheorien mit Hilfe der neu gewonnenen Erkenntnisse zu überholen. Dies führte letzten Endes dazu, dass er eine gänzlich neue Theorie aufstellte. Laut dieser war Schmerz nicht auf ein spezielles Schmerzleitungssystem, wie in der Spezifitätstheorie postuliert, zurückzuführen und auch nicht Ergebnis von Summationseffekten. Nafe stellte die Theorie auf, dass jegliche somatosensorische Empfindung durch ein spezielles neurologisches Erregungsmuster hervorgerufen wird. Die räumliche und zeitliche Anordnung dieses Musters stellt somit eine Kodierung für die Intensität und Art der jeweiligen Empfindung dar. Diese Theorie wurde deshalb "**Pattern Theory of Pain**" genannt.(22)

1965 revolutionierten Ronald Melzack (geb. 1929) and Charles Patrick Wall (1925-2001) schließlich die Schmerzforschung mit ihrer neuen Theorie: der "**Gate Control Theory of Pain**". Melzack und Wall schafften es, die scheinbar widersprüchlichen Ansätze der Spezifitätstheorie und der Pattern Theory zu vereinen und zu erklären.

Die Gate-Control-Theorie besagt, dass einerseits Schmerzrezeptoren, wie in der Spezifitätstheorie beschrieben, und andererseits berührungsempfindliche Rezeptoren existieren.(22) Afferente Signale, welche durch Stimulation der Haut erzeugt wurden, werden über unmyelinisierte C-Fasern und dünne, myelinisierte A δ -Fasern, zu drei Regionen im Rückenmark geleitet: 1. Substantia Gelatinosa, 2. Hintersäule(=*Columna posterior*), 3. Transmissionszellen. Als Gate (Tor) wurde die substantia gelatinosa im Hinterhorn beschrieben, welches die Übertragung der sensorischen Information moduliert. Dieser Mechanismus der Modulation funktioniert über große Fasern, welche inhibitorisch wirken (also das "Tor schließen") und über kleine Fasern welche die Übertragung fördern (also das "Tor öffnen"). Erst wenn die inhibitorische Schwelle

überschritten wird, kann es somit zu einer bewussten Schmerzwahrnehmung kommen.(22,24)

Im Grunde genommen besagt diese Gate-Control-Theorie also, dass alle afferenten Signale, welche das Rückenmark über verschiedene Nervenfasern erreichen, durch andere afferente Impulse sowie durch höhere Zentren moduliert werden, bevor sie tatsächlich wahrgenommen werden können.(24)

1.3.7 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann man wohl behaupten, dass Menschen schon seit ihrer Existenz danach strebten, den Begriff "Schmerz" genau zu definieren, um seine vielfachen Ursachen und Entstehungsmechanismen besser zu verstehen. Als uns noch das grundlegende Wissen um die menschliche Physiologie fehlte, versuchten wir unsere Wissenslücken durch Zusammenhänge mit Übernatürlichem oder Göttlichem zu überbrücken. Mit dem Fortschreiten unseres Verständnisses der menschlichen Anatomie und Physiologie sowie mit dem technischen Fortschritt, entwickelten sich die Theorien um den Schmerz immer weiter, zu logisch durchdachten Modellen der Schmerzentstehung, die im weiteren Verlauf der Geschichte Schritt für Schritt durch valide Versuchsergebnisse untermauert werden konnten. Schließlich ermöglichten immer fortschrittlichere Apparaturen eine deutlich genauere Beschreibung der physiologischen Abläufe im Inneren des Menschen, was zur Folge hatte, dass im 19. und 20. Jahrhundert jene Theorien zu Stande kamen, auf welchen unsere heutigen Modelle aufgebaut sind.

1.4 Schmerz im 21. Jahrhundert

Obwohl man auf makroskopischer Ebene schon lange weiß, dass ein Mensch in der Lage ist, mit seinen Augen visuelle und mit seiner Haut taktile Reize wahrnehmen zu können, gab es lange Zeit keine genaue Vorstellung davon, welche Rezeptoren auf mikroskopischer Ebene nun tatsächlich für die jeweilige Funktion verantwortlich waren. Durch den technischen Fortschritt und den Einsatz moderner Methoden zur Untersuchung verschiedener Gewebe, weiß man im 21. Jahrhundert sehr genau über den mikro- und makroskopischen Aufbau unseres Nervensystems Bescheid und kann somit

die menschlichen Sinneswahrnehmungen auf ganz bestimmte Zellverbände und Systeme in unseren jeweiligen Sinnesorganen zurückführen.

Heutzutage kann man ganz grob zwischen vier verschiedenen sensorischen Rezeptortypen unterscheiden, die dem Menschen die Fähigkeit verleihen, verschiedenste Reize und Informationen aus seiner Umgebung wahrzunehmen und infolge dessen auch auf sie zu reagieren:(25)

1. Mechanorezeptoren: können mechanische Deformationen wahrnehmen. Sie kommen in Muskeln, im Hörorgan (Corti-Organ), dem Gleichgewichtsorgan (Vestibularorgan) und der Haut vor.
2. Thermorezeptoren: können Veränderungen der Temperatur registrieren
3. Chemorezeptoren: können auf chemische Reize reagieren. Diese kommen zum Beispiel als Geschmacks- und Geruchsrezeptoren vor.
4. Photorezeptoren: können hauptsächlich durch Licht, genauer genommen Photonen, erregt werden. Sie kommen als Zapfen und Stäbchen in der Retina vor.

Zu beachten ist hierbei, dass die durch einen spezifischen Reiz hervorgerufene Empfindung nicht nur von der Intensität, sondern auch der Art des Reizes abhängt. So können die Photorezeptoren natürlich hauptsächlich durch elektromagnetische Schwingung unterschiedlicher Wellenlänge (dadurch auch das unterschiedliche Farbempfinden) in einem engen Spektrum erregt werden, allerdings kann auch ein mechanischer Reiz, wie simpler Druck auf das Auge, eine Farbempfindung durch Erregung der Photorezeptoren auslösen.(25)

Des Weiteren kann der gleiche Reiz, wenn er an unterschiedlichen Rezeptoren oder an Rezeptoren der gleichen Art, jedoch in unterschiedlichen Organen lokalisiert, auftritt, eine völlig andere Empfindung auslösen. Ein und derselbe Reiz kann einerseits die Mechanorezeptoren der Haut und andererseits die der Cochlea erregen, da hier aber von den Rezeptoren jeweils völlig andere Regionen des Gehirns angesteuert werden, kommt es auch zu einer vollkommen unterschiedlichen Empfindung.(25)

Dieses Phänomen wurde bereits 1826 von Johannes Peter Müller (1801-1858) beobachtet und formuliert, der eben diese Effekte an dem Sehnerv untersuchte. Er nannte seine

Entdeckung "Prinzip der spezifischen Sinnesenergien".(26) Müllers Prinzip lautet sinngemäß wie folgt:

Wir haben die Fähigkeit unsere Umwelt durch verschiedene Sinnessysteme mit unterschiedlichen Modalitäten zu erfahren. Zu diesen Modalitäten zählen unter anderem Hören, Sehen, Fühlen usw. Diese Grundtypen der Wahrnehmung nennt man auch **Sinnesmodalität**. Diese können dann noch näher durch ihre **Qualitäten** charakterisiert werden. Zum Beispiel können wir als Qualitäten des Sehens unterschiedliche Farben wahrnehmen. Allerdings wird durch die bloße physikochemische Erregung eines Rezeptors kein qualitatives Merkmal übertragen. Die Qualität des jeweiligen Reizes wird erst durch die Eigenart des gereizten Sinnesorgans und in weiterer Folge die zentrale Verarbeitung bestimmt.(25)

Dadurch weiß man heute, dass der Schmerzreiz und die subjektive Schmerzempfindung in manchen Fällen nicht miteinander korrelieren. So kann ein Mensch, obwohl kein Auslöser präsent ist, Schmerzen haben, wie man es zum Beispiel vom Phantomschmerz kennt. Im Gegensatz dazu kann eine akute, sogar sehr schwere Verletzung in Ausnahmesituationen wie Unfällen oder auch bei Soldatinnen/Soldaten in Kampfsituationen völlig unbemerkt und somit schmerzlos bleiben. Viel eher definiert man heutzutage den subjektiv empfundenen Schmerz als eine Dysbalance zwischen schmerzhemmenden und schmerzverursachenden Faktoren.(27)

In der modernen Medizin gibt es sehr umfangreiche Definitionen und Kriterien, nach denen Schmerz klassifiziert und unterteilt werden kann. Zu Beginn ist es wichtig zwischen den Begriffen Schmerz und Nozizeption zu unterscheiden. **Schmerz** ist, wie bereits auf der ersten Seite dieser Arbeit erwähnt, wie folgt definiert:

"Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit einer aktuellen oder potenziellen Gewebeschädigung einhergeht oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird."(2)

Das tatsächliche und subjektive Empfinden von Schmerz ist also an die Verarbeitung von Schmerzreizen in unserem Gehirn gebunden und kann somit nur bei einem wachen Organismus wahrgenommen werden.(28)

Der Begriff **Nozizeption** hingegen beschreibt den biologischen Ablauf der Schmerzentstehung, also die Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung von Schmerzreizen.(2) Dieser Vorgang kann auch bei isolierten Geweben sowie bei einzelnen Zellen nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass die Nozizeption auch bei Menschen trotz fehlendem Bewusstsein ablaufen kann. Diese Tatsache ist zum Beispiel für das Verständnis der Narkose und der dabei notwendigen Schmerzmedikation wichtig.(28)

Zur genaueren Klassifizierung eines Schmerzes wird noch nach folgenden Kriterien differenziert:(2)

- Dauer
- Entstehungsort
- Pathogenese
- Entstehungsursache

Dauer: Die Dauer wird hauptsächlich in akut und chronisch eingeteilt. Der akute Schmerz steht zumeist mit plötzlichen Ereignissen wie zum Beispiel Verletzungen im Zusammenhang. Somit korreliert hierbei im Allgemeinen die Intensität mit dem tatsächlichen Schmerzreiz und die Lokalisation ist durch die Schädigung klar vorgegeben. Außerdem erfüllt der empfundene Schmerz hier eine klare Warn- und Hinweisfunktion und ist, wenn auch subjektiv meist unangenehm, von wichtiger Bedeutung für den Organismus.

Von einer Chronifizierung spricht man in der Regel ab einer Schmerzdauer von sechs Monaten und/oder wenn die Warn- und Hinweisfunktion des Schmerzes verloren gegangen ist, der empfundene Schmerz jedoch bestehen bleibt. Die Ursache ist oft nicht mehr nachvollziehbar oder nicht mehr vorhanden, wie zum Beispiel bei Phantomschmerzen nach einer Amputation. Bei der chronischen Empfindungsstörung spielen psychische Faktoren eine weitaus größere Rolle als beim akuten Schmerz und sollten bei einer Therapie unbedingt beachtet werden.(2,29)

Pathogenese: Es wird zwischen drei unterschiedlichen, ursächlichen Mechanismen unterschieden. Dabei gilt zu beachten, dass die einzelnen Ursachen sich nicht gegenseitig ausschließen müssen.(2):

1. **Nozizeptorschmerz:** Dieser entsteht durch die Aktivierung von Nozizeptoren.
2. **Neuropathischer Schmerz:** Tritt dann auf, wenn das periphere oder zentrale Nervensystem direkt geschädigt wird.
3. **Psychologische Ursachen:** Auch ohne biologisches Korrelat kann es zum Auftreten von Schmerzen kommen.

Entstehungsort und -Ursache: werden durch die jeweilige Verletzung bzw. die Schmerzursache wie zum Beispiel postoperative oder psychosomatische Schmerzen definiert.(2)

Weiters geht man nach heutiger Sicht davon aus, dass Schmerz, vor allem der chronische Schmerz, ein mehrdimensionales Geschehen ist, bei welchem nicht nur die biologischen, sondern auch die psychischen und sozialen Faktoren eine ursächliche und schmerzerhaltende Rolle spielen können. Man spricht deshalb vom "Biopsychosozialen Modell".(29)

2. Nozizeption

2.1 Nozizeptives System

Die Schmerzleitung vom Rezeptor bis zum Gehirn kann ganz grob in eine periphere und eine zentrale Schmerzleitung unterteilt werden, wobei die periphere Leitung durch das **primär afferente nozizeptive Neuron** übernommen wird und die zentrale Übertragung durch das **sekundär afferente nozizeptive Neuron**.

2.1.1 Primär afferentes nozizeptives Neuron

Das primäre Neuron bildet, wie die Bezeichnung schon vermuten lässt, den ersten Teil des nozizeptiven Systems und zählt zum peripheren Nervensystem. Das Perikaryon dieser Zelle sitzt entweder im Spinalbereich oder in den schädelnahen Bereichen im Hirnnervenganglion und zählt zu den pseudounipolaren Neuronen. Das Axon dieses Neurons reicht einerseits bis in die Peripherie, wo es als freie, sensorische Nervenendigung den eigentlichen Nozizeptor darstellt und bildet somit die Grundlage unserer Fähigkeit, potentiell gewebeschädigende Reize aus unserer Umwelt wahrnehmen zu können. Andererseits reicht es bis zur ersten Synapse im Rückenmark oder Hirnstamm, wo das zentrale Axon als präsynaptischer Endknopf, auch "bouton" genannt, endet. Dort findet die Überleitung des Schmerzreizes an das sekundäre Neuron, meist durch den Neurotransmitter Glutamat vermittelt, statt. (27)

Bei den Nozizeptoren handelt es sich größtenteils um unmyelinisierte Faserenden, die jedoch partiell von Schwann'schen Zellen bedeckt sind. Sie sind die deutlich häufigste Art von sensorischen Nervenendigungen in der Haut, kommen aber auch in tiefer gelegenen Organen, den Organkapseln, in Muskeln und dem Periost vor. (2,25)

Allerdings sind nicht alle Nozizeptoren in ihrer Funktion gleich, sondern es muss unterschieden werden zwischen den **polymodalen Nozizeptoren**, welche auf Reize unterschiedlicher Natur reagieren können, also eine Kombination der vier einzelnen Rezeptortypen darstellen und den **unimodalen Nozizeptoren**, welche nur durch für den

jeweiligen Rezeptor spezifische Reizformen erregbar sind. Hier spricht man je nach Sensitivität von Kälte-, Hitze-, Mechano- oder Chemorezeptoren.(2)

Das Funktionsprinzip eines jeden Nozizeptors kann unabhängig von dessen Modalität in drei Schritte unterteilt werden:

1. Trifft ein passender Reiz auf einen Nozizeptor, findet als erster Schritt die sogenannte **Transduktion** statt. Hierbei kommt es zu einer Änderung des Membranpotentials und damit zu einer Aktivierung von membranständigen Ionenkanälen (Na^+ - und Ca^{++} -Ionenkanäle) an dem Rezeptor. Das entstandene Membranpotential wird hier auch als Sensorpotential bezeichnet.
2. Als zweiter Schritt, dieser wird als **Transformation** bezeichnet, findet eine Umwandlung des Sensorpotentials zu einem vollwertigen Aktionspotential statt.(25)
3. Der dritte Schritt bezeichnet schließlich die afferente Weiterleitung des eben entstandenen Aktionspotentials und wird als **Konduktion** bezeichnet.(2)

Entsprechend der eben beschriebene Rezeptoreigenschaften sowie den morphologischen Unterschieden (Faserdicke und die Tatsache, ob die Faser eine Myelinschicht besitzt oder nicht) und den sich daraus ergebenden Eigenschaften, wie der Leitungsgeschwindigkeit, kann man zwischen verschiedenen Nervenfasertypen unterscheiden. Diese Einteilung ist insofern besonders sinnvoll, weil Fasern ähnlichen Aufbaus auch ähnliche Funktionen übernehmen und man im Umkehrschluss somit logisch nachvollziehen kann, welchen histologischen Aufbau die Fasern eines Nervs definierter Qualität besitzen müssen.

Für die Schmerzempfindung sind vor allem die **A δ -** und **C-Fasern** von großer Bedeutung, denn sie leiten beide eben jene Aktionspotentiale weiter, welche an den Nozizeptoren entstanden sind. A δ -Fasern zählen zu den schnell leitende Fasern, was auf das Vorhandensein einer Myelinschicht und die dadurch ermöglichte saltatorische Erregungsleitung zurückzuführen ist. Durch sie wird deshalb der Sofortschmerz übertragen, den man dem Namen entsprechend gleich zu Beginn eines Schmerzereignis wahrnimmt. Bedingt durch die fehlende Myelinschicht, ist die Leitungsgeschwindigkeit der C-Fasern deutlich langsamer. Sie leiten die Schmerzreize über die Hinterwurzeln der Spinalnerven und weiter in das Hinterhorn des Rückenmarks.(30) Durch die unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten der Fasern ergibt sich ein sogenanntes

Doppelschmerzphänomen, wobei der erste Schmerz eben von den schnelleren A δ -Fasern übertragen und qualitativ meist als heller oder stechender Schmerz beschrieben wird. Kurz darauf folgt der leicht verzögert einsetzende dumpfe Schmerz, welcher auf die langsamere Übertragung der C-Fasern zurückzuführen ist.(2,27)

Faser	Funktion	Durchmesser(μ m)	myelinisiert	Leitungsgeschwindigkeit(m/s)
A α	Motorik, Reflexe, Propriozeption	10–20	Ja (dick)	60–85
A β	Berührung, Druck	5–12	Ja (dick)	30–60
A γ	Muskeltonus, Reflexerregbarkeit	1–6	Ja	10–30
Aδ	Schmerz, Kaltempfinden	1–5	Ja	2–30
B	präganglionäre Sympathikusfasern	1–3	Ja (dünn)	15
C	Schmerz, Temperatur, postganglionäre Sympathikusfasern	< 2	nein	0,5–1,5

Tabelle 1: Nervenfaserklassen vgl.:(2)

Die Nozizeptoren haben aber nicht nur sensorische, afferente Funktionen, sondern übernehmen auch eine wichtige efferente Aufgabe: die sogenannte **neurogene Entzündung**. Dabei handelt es sich um eine Reaktion von den gereizten Nozizeptoren ausgehend, bei welcher diese in ihrem jeweiligen Innervationsgebiet Einfluss auf Durchblutung und Gefäßpermeabilität nehmen. Diese Effekte erreichen sie über eine Freisetzung von dem Gewebshormon Substanz P und Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP). Des Weiteren beeinflussen diese Neuropeptide auch Mast- und Immunzellen.(25)

2.1.2 Sekundär afferentes nozizeptives Neuron

Das sekundäre, nozizeptive Neuron übernimmt die Aufgabe der Weiterleitung von Aktionspotentialen aus dem primären Neuron an höher gelegene Anteile des ZNS. Die Übertragung des Schmerzreizes von dem peripheren auf das zentrale Neuron kann, je nach Faserklasse, in verschiedenen Regionen des Hinterhorns im Rückenmark stattfinden.(27)

Zum besseren Verständnis kann die graue Substanz im Rückenmark von dorsal beginnend nach ventral in 10 Schichten eingeteilt werden, welche man Rexed-Laminae nennt. In Lamina I, II, V, und X enden Neurone mit nozizeptivem Input, wobei in Zone I hauptsächlich A δ -Fasern enden während die marklosen C-Fasern hauptsächlich in Zone II enden. In Zone IV und V hingegen enden Neurone mit jenen Signalen, welche nicht nozizeptiver Natur sind, sondern taktile Informationen liefern. Somit sind vor allem die Zonen I und II für die zentrale Schmerzleitung von Bedeutung. Die Neurone aus diesen Zonen kreuzen unmittelbar über die vordere Kommissur die Mittellinie des Myelons und ziehen dann als Vorderstrang des spino-thalamischen Traktes weiter nach kranial.(2,27)

Bei der Umschaltung von peripher auf zentral stehen aber nicht jedem von peripher eintreffenden Neuron ein zentrales zur Umschaltung zur Verfügung, weshalb das rezeptive Feld eines nozizeptiven Rückenmarkneurons deutlich größer ist als jenes eines Nozizeptors. Anders ausgedrückt, die Signale vieler Nozizeptoren laufen wiederum über viele periphere Neurone zusammen (konvergieren) auf wenige zentrale Rückenmarksneurone. Während es unter den zentralen Neuronen viele gibt, welche ausschließlich mit Hautnozizeptoren oder ausschließlich mit Neuronen des Tiefengewebes (Muskulatur, Gelenke) verbunden sind, scheint es keine separate zentrale Neuronenpopulation für rein viszerale Nozizeptoren zu geben. Dies hat zur Folge, dass man zwischen Haut- und somatischem Tiefenschmerz gut unterscheiden kann, bei schmerzhaften viszeralen Vorgängen kommt es durch die starke Konvergenz von Signalen der viszeralen- und Hautnozizeptoren aber zu dem Phänomen des übertragenen Schmerzes. Durch diesen Effekt kann der Ursprungsort der Schmerzen bei viszeralen Vorgängen von Patientinnen/Patienten nicht richtig interpretiert werden.(25,27)

Nach der spinalen Überleitung wird der Schmerzreiz in verschiedenen Hirnregionen umgeschaltet. Hierzu zählen vor allem Kerne im Thalamus aber auch in der formatio reticularis in der medulla oblongata und dem Mesencephalon.(27) Von dort findet eine Weiterleitung in die kortikalen Bereiche statt, wo die eigentliche Schmerzwahrnehmung abläuft. Wie genau Schmerz vom Individuum wahrgenommen und bewertet wird, ist wiederum von mehreren individuellen Faktoren wie ethnischer Herkunft, Erziehung und dem sozialen Umfeld sowie der aktuellen Situation abhängig.(2)

2.1.3 Periphere und spinale Plastizität

Sowohl in der Peripherie als auch zentral spricht man von der neuronalen Plastizität. Dies bedeutet, dass bei sehr starken sowie auch bei sehr lange anhaltenden Schmerzen eine Veränderung in der Struktur wie auch der Funktion des Nervensystems abläuft. Dies geschieht unter dem Einfluss von verschiedenen physiologischen und biochemischen Prozessen. Grundsätzlich wird hierbei zwischen sensibilisierenden und desensibilisierenden Mechanismen unterschieden, welche sich unter normalen Bedingungen, also bei gesunden Menschen, die Waage halten. Kommt es jedoch zu einem Ungleichgewicht in diesem System, kann dies durch die Umbauprozesse zu chronischen Schmerzen oder einer gesteigerten Schmerzsensibilität des Individuums führen.(2)

Aus teleologischer Sicht ist dieser Mechanismus durchaus sinnvoll, weil durch diese Modifizierungen einem Sensibilitätsverlust von geschädigtem Gewebe vorgebeugt werden kann. Da wir aber mittlerweile eine Spezies sind, die in der Lage ist Leid zu empfinden, ist dieser Prozess heutzutage eher negativ behaftet.(27)

2.2 Schmerztherapie

Die Schmerzempfindung ist eine sehr komplexe Form der Wahrnehmung, die nicht nur durch die äußeren Einflüsse, sondern unter anderem auch durch den emotionalen Zustand des betroffenen Individuums beeinflusst wird. Zum einen hat der Schmerz natürlich die überlebenswichtige Aufgabe, uns zum Beispiel auf Verletzungen

aufmerksam zu machen und vor weiteren Schäden zu bewahren, jedoch kann diese Funktion nur durch eine, für das Individuum, extrem unangenehme Empfindung erreicht werden. Deshalb ist bei vielen Menschen, die mit starken Schmerzen in Berührung kommen, eine schmerzlindernde Behandlung notwendig. Man spricht hierbei auch von der Analgesie.(29 S.88)

Besagte Analgesie kann über verschiedene Mechanismen und durch unterschiedlichste Methoden erreicht werden. Zum einen gibt es verschiedene, körpereigene Mechanismen, welche schmerzmodulierend und dämpfend wirken können, meistens jedoch reichen diese alleine nicht aus um eine befriedigende Schmerzhemmung zu erreichen. Folglich wird eine medikamentöse Schmerztherapie sinnvoll. Diese kann an verschiedenen Stationen der Schmerzentstehung und Weiterleitung eingreifen um dort ihre Wirkung zu entfalten.

Grundsätzlich kann man in der Medizin die Pharmakotherapie, die invasive und nichtinvasive Schmerztherapie unterscheiden, wobei es bei jeder dieser Möglichkeiten wiederum unterschiedliche Applikationsformen gibt. Um nun die richtige Form der Analgesie wählen zu können, stehen in der Klinik einige Hilfestellungen zur Verfügung. Entscheidungsgrundlage ist hierbei die Quantifizierung der vorliegenden oder zu erwartenden Schmerzen.

Weil die Schmerzempfindung aber subjektiv von jedem Individuum sehr unterschiedlich wahrgenommen werden kann und von multiplen Einflussfaktoren abhängt, ist eine objektive Quantifizierung praktisch nicht möglich. Es wurden zwar verschiedene experimentelle Methoden an Freiwilligen getestet und versucht einen Zusammenhang zwischen subjektiver Schmerzempfindung und objektivierbaren Schmerzäußerungen und -reaktionen herzustellen, allerdings sind diese Experimente meistens mit großem technischen und zeitlichen Aufwand verbunden und konnten bisher noch keine zufriedenstellendes Ergebnis liefern.(32)

Aufgrund dieser Problematik greift man in der Klinik meistens auf die subjektiven Schmerzskalen zurück, bei welchen die Patientin/der Patient nach ihren/seinen Schmerzen befragt wird und diese anhand einer Skala einordnen soll. Dabei werden am häufigsten die visuelle Analogskala (Abb.5) und die numerische Rating-Skala verwendet (Abb. 6).

Bei der visuellen Analogskala kann die Patientin/der Patient entsprechend seiner momentanen Situation ein passendes Bild, meist durch Smileys dargestellt, auswählen. Diese Skala wird gerne bei Kindern und Menschen, die des Lesens unkundig sind angewandt.



Abbildung 5: VAS - Visuelle Analogskala
<http://flexikon.doccheck.com/de/Schmerzskala>

Bei der numerischen Rating-Skala (Abb. 6) kann der Patient/die Patientin ihre/seine Schmerzen mit Zahlen von 0-10 angeben, wobei 0 bedeutet, dass der Patient/die Patientin keine Schmerzen hat und 10 beschreibt hier den für das Individuum maximal vorstellbaren Schmerz.(2)

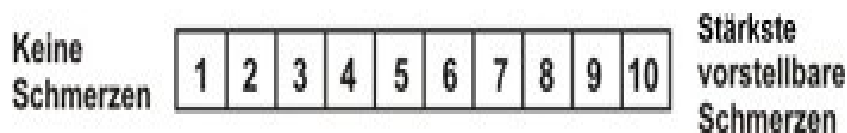


Abbildung 6: NRS - Numerische Rating Skala
<http://flexikon.doccheck.com/de/Schmerzskala>

Um nun die richtige Wahl der Schmerzmedikation zu treffen, müssen viele Punkte berücksichtigt werden, da durch die unterschiedlichen Wirkweisen der Analgetika meist spezielle Indikationen bestehen. Deshalb gibt es für die häufigeren Schmerzformen Leitlinien, nach welchen diese behandelt werden können. Ganz allgemein kann man sich aber an einige Grundregeln der Pharmakologie halten, wie zum Beispiel "start low, go slow". Dies soll heißen, dass man immer mit den nebenwirkungsärmsten Medikamenten in geringer Dosis startet, und erst wenn notwendig, die Dosis erhöht oder auf ein stärkeres Medikament umsteigt.(33)

Ein gutes Beispiel für eine Hilfestellung in der Klinik, um die passende Schmerzmedikation für Schmerzgeplagte zu finden, ist gleichzeitig eines der bekanntesten Schemata, das WHO-Stufenschema (Abb. 7), welches von der World Health Organisation (WHO) definiert wurde. Demnach sollte man bei der ersten Stufe beginnen und kann sich, falls keine zufriedenstellende Analgesie erreicht wurde, bis zur dritten Stufe steigern.

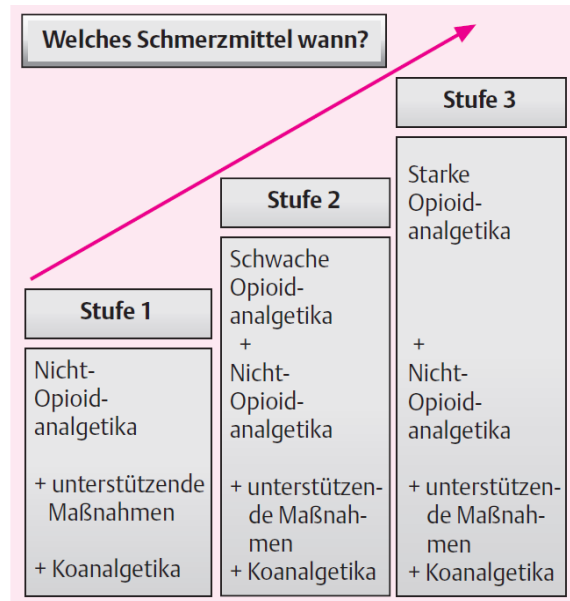


Abbildung 7: WHO Stufenschema (2, S. 180)

In einer modifizierten Version des Schemas wurde noch eine vierte Stufe für therapieresistente Schmerzen addiert, bei der eine invasive Schmerzbekämpfung, beispielsweise eine Infiltrationsanästhesie, zum Einsatz kommen kann. Dieses Schema wurde ursprünglich für die Behandlung von Tumorschmerzen entwickelt, findet aber generell Anwendung bei leichten bis sehr starken Schmerzen.(2)

2.3 Pharmakotherapie

Bei dieser Art der Schmerzbekämpfung steht eine ganze Reihe von Analgetika zur Verfügung, welche in verschiedene Klassen unterteilt werden. Dabei hat man unter anderem die Möglichkeit nach Eigenschaften wie der Wirkdauer, der Wirkstärke (schwach-, schwach und zentral-, stark und zentral wirkende Analgetika) und dem Wirkort (peripher oder zentral wirkende Analgetika) zu unterscheiden.

Nachdem die Einteilung nach Wirkdauer bzw. Wirkstärke aber sehr unübersichtlich und die Einteilung nach dem Wirkort als veraltet und überholt gilt, wird in dieser Arbeit die gebräuchlichste Klassifizierung verwendet, und zwar die Einteilung entsprechend des chemischen Aufbaus bzw. dem jeweiligen Zielrezeptor. Grob unterscheidet man hier zwischen den Opioiden und den Nicht-Opioiden:(34)

2.3.1 Nichtopioidanalgetika

Hierbei handelt es sich, wie der Name bereits vermuten lässt, um jene Schmerzmedikamente, welche nicht zu der Gruppe der Opioide und Opiate zählen. Innerhalb dieser Gruppe unterscheidet man wiederum zwischen den sauren- und den nicht-sauren antiphlogistisch antipyretischen Analgetika. Neben der analgetischen Wirkung besitzen diese, entsprechend ihrer Bezeichnung, noch eine entzündungshemmende und fiebersenkende Wirkung. Ihr Wirkprinzip beruht im Grunde auf der Hemmung der peripheren oder zentralen Cyclooxygenase, wobei hier erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen bestehen, was die Hemmdauer (irreversibel, reversibel) und auch die Spezifität (COX 1, COX 2) betrifft.(34)

Saure antiphlogistisch- antipyretische Analgetika:

Ihnen ist gemein, dass sie einen niedrigen pK_s -Wert von 3-5.5 besitzen und eine Plasmaproteinbindung über 90% aufweisen, wodurch sie besonders gut in entzündetem Gewebe wirken und folglich auch eine antiphlogistische Wirkkomponente aufweisen. Zu beachten ist, dass die sauren antiphlogistisch-antipyretischen Analgetika durch ihren Säurecharakter und die Hemmung der peripheren Cyclooxygenasen erhebliche Nebenwirkungen an den Nieren und der Magenschleimhaut verursachen können.(34,35)

Zu ihnen zählen Wirkstoffe wie:(34,35)

- Acetylsalicylsäurederivate (Acetylsalicylsäure)
- Arylpropionsäurederivate (Naproxen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Ibuprofen, Tiaprofensäure)
- Arylessigsäurederivate (Diclofenac)
- Indolessigsäurederivate (Indometacin)
- Anthranilsäurederivate (Flufenamin-, Mefenaminsäure) und
- Oxicame (Meloxicam, Piroxicam, Lornoxicam, Tenoxicam)

Nicht saure antipyretische Analgetika:

Da die nicht sauren antipyretischen Analgetika eben keinen Säurecharakter haben und auch nur zu einem geringen Anteil an Plasmaproteine binden, besitzen sie keine oder nur

sehr schwache antiphlogistische Wirkkomponente. Sie wirken allerdings besonders gut bei kolikartigen Schmerzen, da sie teilweise eine spasmolytische Wirkung besitzen. Weil sie sich gleichmäßiger im Körper verteilen und auch die zentralen Cyclooxygenasen hemmen, fallen die Nebenwirkungen auf die Nieren und die Magenschleimhaut deutlich geringer aus.

Zu ihnen zählen Wirkstoffe wie:(34,35)

- P-Aminophenole bzw. Aniline (Paracetamol)
- Pyrazolone (Metamizol, Phenazon, Propyphenazon)

Selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (Coxibe):

Als dritte wichtige Klasse der Nichtopioid-Analgetika gibt es noch die selektiven COX-2-Hemmer, welche mit hoher Affinität die Cyclooxygenase 2 hemmen, und somit ein günstigeres gastrointestinales Nebenwirkungsprofil zeigen. Allerdings bergen sie ein erhöhtes Risiko für Patientinnen/Patienten mit Erkrankungen des Herzkreislaufsystems.(34,35)

Zu ihnen zählen Wirkstoffe wie:(34,35)

- Celecoxib
- Parecoxib
- Etoricoxib

2.3.2 Opioidanalgetika

Bei den Opioidanalgetika handelt es sich um eine Gruppe von sehr potenten Schmerzmitteln, die heutzutage im Mittelpunkt der Schmerztherapie bei starken Schmerzen stehen. Der analgetische Nutzen von Opiaten ist der Menschheit bereits seit sehr langer Zeit bekannt. Die erste bekannte schriftliche Erwähnung von Opium findet sich bereits im Papyrus Ebers um etwa 1550 v. Chr. Anfangs des 19. Jahrhunderts gelang es dem Apotheker Adam Sertürner (1783 - 1841) schließlich das erste Alkaloid, das Morphin, aus Opium zu synthetisieren.(34)

In dieser Gruppe wird zwischen Opiaten und Opioiden unterschieden. Erstere sind Substanzen, welche aus dem Extrakt des Schlafmohns, dem Opium, hergestellt werden können. Zu ihnen zählen:(35)

- Morphin
- Heroin
- Codein
- Hydromorphon
- Thebain

Unter Opioiden versteht man synthetisch oder halbsynthetisch hergestellte Substanzen, welche den Opiaten ähneln und somit auch ein ähnliches Wirkungsspektrum aufweisen, in ihrer Wirkstärke aber stark variieren. Zu ihnen zählen Substanzen wie zum Beispiel Fentanyl, Sufentanyl oder Remifentanyl.(35)

Opioide und Opiate sind vermutlich so wirksam, weil bei starken Schmerzen auch körpereigene Opioide gebildet werden. Weil man diese Stoffe sinngemäß auch als "endogene morphinähnliche Substanzen" bezeichnen kann, ergibt sich die Abkürzung Endorphine.(36) Genaugenommen spricht man hier von β -Endorphinen, welche in der Hypophyse gebildet werden, sowie von Met- und Leukenkephalinen und den Dynorphinen, welche auch aus neuronalen Endigungen freigesetzt werden können.(35) Oft reicht die körpereigene Produktion der Endorphine allerdings nicht aus und Patientinnen/Patienten sind auf die exogene Zufuhr von schmerzhemmenden Opioiden angewiesen, um den Zustand der Schmerzfreiheit erreichen zu können.

Opioidanalgetika wirken an spezifischen Opioidrezeptoren, welche vorwiegend im ZNS vorkommen. In sehr hoher Dichte befinden sich diese Rezeptoren an den Umschaltstellen von dem ersten auf das zweite Neuron der Schmerzleitung. An dieser Stelle findet auch die teils intensive, körpereigene Modulation des Schmerzreizes durch die Endorphine statt.(36) Die Rezeptoren sind über inhibitorische G-Proteine (G_i -Proteine) gekoppelt, wodurch bei Aktivierung die Adenylylcyclase und sekundär die cAMP-aktivierte Proteinkinase A gehemmt wird. Konsekutiv werden Phosphorylierungsreaktionen gehemmt. Des Weiteren kommt es zu einer Öffnung von Kalium-Kanälen und einer Schließung von Ca^{++} -Kanälen. Dies hat zur weiteren Folge, dass die Erregbarkeit der Neuronen minimiert wird und die Weiterleitung der Schmerzreize somit weitgehend gehemmt wird.(34,35)

Man kann in der Medizin hauptsächlich zwischen drei verschiedenen Opioidrezeptoren unterscheiden: Den μ -, δ -, und κ -Rezeptoren. Deren Aktivierung hat jeweils unterschiedliche Effekte zur Folge.

γ -Rezeptor: (36)

- Analgesie
- Überwiegend supraspinal
- Euphorie
- Abhängigkeit
- Miosis
- Atemdepression
- Antitussiv
- Obstipation
- Bradykardie
- Erbrechen

δ -Rezeptor: (36)

- Analgesie
- Verhaltensänderung

κ -Rezeptor: (36)

- Analgesie
- Sedierung
- Dysphorie

Passagere Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Atemdepression, Sedierung, Schwindel und Verwirrtheit sind nur für kurze Zeit nach der Opioidaufnahme zu beobachten und die Auftretenswahrscheinlichkeit variiert stark zwischen den einzelnen Substanzen. Zu den persistierenden unerwünschten Effekten zählen hingegen Juckreiz durch gesteigerte Histaminfreisetzung, Verzögerung der Magen-Darm Passage, Obstipation, physische und psychische Abhängigkeit sowie Immunsuppression.(35)

Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung:

Vor allem bei längerer Anwendung von hoch dosierten Opioiden kann es durch Desensibilisierungsmechanismen zu einer verminderten Wirksamkeit des Medikaments kommen, was oft die Notwendigkeit einer Dosissteigerung nach sich zieht. Dieser Effekt hängt allerdings nicht direkt mit der Abhängigkeitsentwicklung zusammen.

Zum einen kommt es nach langer Anwendung und hoher Dosierung zu einer physischen

Abhängigkeit, welche sich bei abruptem Absetzen durch Symptome wie Schwitzen, Tachykardie, häufiges Gähnen und psychomotorische Unruhe bemerkbar macht. Dies kann jedoch durch langsames Ausschleichen der Schmerzmittel vermieden werden. Als weitaus problematischer stellt sich das psychische Abhängigkeitspotential dar. Hierbei werden die Schmerzmittel in immer höheren Dosierungen eingenommen, trotz des Wissens um potentiell schädliche Folgen sozialer und körperlicher Natur. Dieser Vorgang wird durch ein sehr starkes Verlangen nach der Substanz, dem sogenannten "Craving", hervorgerufen.(35)

Die heute bekannten Opioide und Opiate können noch nach verschiedenen Aspekten klassifiziert werden. Wichtig ist hierbei die Unterscheidung nach der Wirkungsweise am Opioidrezeptor, wobei man dabei hauptsächlich zwischen reinen Agonisten, partiellen Opioidagonisten, gemischten Agonisten-Antagonisten und reinen Antagonisten unterscheidet. Des Weiteren werden die Substanzen nach ihrer Wirkstärke gemessen, welche sich an der Wirksamkeit des Morphins orientiert. Morphin stellt hier die Wirkstärke 1 dar. Fentanyl besitzt zum Beispiel die 120-fache Potenz des Morphins und besitzt daher eine Potenz von 120.(34)

In der Medizin werden zur Schmerzbekämpfung hauptsächlich reine Agonisten verwendet. Bei Opiatintoxikation oder bei einem Überhang von Opioiden kann man die Wirkung der Agonisten mit rein antagonistisch wirkenden Opioiden aufheben. Zu diesen zählen die Substanzen Naloxon und Naltrexon.

2.3.3 Lokalanästhetika

Der Grundstein der Lokalanästhesie wurde 1884 von dem österreichischen Augenarzt Karl Koller (1857-1944) gelegt, indem er erstmals Kokain als Lokalanästhetikum für ophthalmologische Eingriffe verwendete. Er gilt heute als der Begründer der Lokalanästhesie.(37)

Die Lokalanästhesie kann sehr vielseitig angewendet werden, von der einfachen Infiltrationsanästhesie, bei welcher ausschließlich das infiltrierte Gewebe betäubt wird, über Leitungsanästhesien, bei der durch die gezielte Blockade eines ganzen Nervs das jeweilige Versorgungsgebiet schmerzfrei wird, bis zur Spinalanästhesie, bei welcher man

die untere Körperhälfte komplett betäuben kann. Auch in präformierte Hohlräume kann ein Lokalanästhetikum eingespritzt werden, was zum Beispiel bei schmerzhaften Gelenkserkrankungen vorübergehende Linderung schaffen kann. Das Wirkprinzip der Lokalanästhetika ist jedoch bei jeder dieser Methoden gleich.

Eigenschaften:

Lokalanästhetika sind tertiäre Amine und somit schwache Basen mit einem pK_s -Wert zwischen 7,8 und 9. Allerdings sind sie nur als saure Salze löslich, weshalb die Injektionslösungen einen pH-Wert zwischen 4 und 6 aufweisen müssen. Abhängig von dem jeweiligen pK_s -Wert können im menschlichen Gewebe (pH-Wert von ca. 7,4) nur 3-20% in der nicht ionisierten Form, also als freie, lipidlösliche Base vorliegen, in der sie ihre Wirkung entfalten können. Je saurer das Gewebe ist, in welchem das Lokalanästhetikum wirken soll, desto schlechter ist demnach seine Wirksamkeit. Dieser Mechanismus spielt eine wichtige Rolle bei der Infiltration von entzündetem Gewebe, da dort durch den entzündungsbedingt niedrigeren pH-Wert nur eine schlechtere lokalanästhetische Wirkung erreicht werden kann.(34)

Bisher wurden bereits mehr als 1.000 verschiedene Substanzen auf ihr lokalanästhetisches Potential untersucht und getestet. Dadurch konnten schließlich diverse Zusammenhänge zwischen dem chemischen Aufbau und den jeweiligen Eigenschaften der Stoffe hergestellt werden. Ob eine getestete Substanz nun für den Einsatz als Lokalanästhetikum am Menschen geeignet ist, wird anhand verschiedener Faktoren entschieden, die von der jeweiligen Substanz erfüllt werden müssen. Diese wären zum einen eine geeignete Pharmakodynamik und -kinetik, sowie eine möglichst geringe Toxizität. Darüber hinaus muss natürlich die analgetische Wirkung stark genug sein, um eine Schmerzhemmung trotz möglichst geringer Dosierung erreichen zu können. Je nach Anwendungsart der speziellen Lokalanästhetika kommen noch die Zeit bis zum Wirkungseintritt und die Wirkdauer dazu. Nicht zu vernachlässigen ist noch die Haltbarkeit einer Substanz, da die geforderte Wirksamkeit auch nach längeren Lagerzeiten noch gegeben sein sollte.(38)

Wirkmechanismus:

Prinzipiell beruht die Wirkung der Lokalanästhetika auf dem Prinzip die Depolarisation einer Nervenzellen zu verhindern, damit kein Signal an der betroffenen Zelle entstehen bzw. weitergeleitet werden kann. Dieser Effekt beruht auf der Grundlage, dass sich das Molekül des Anästhetikums in der Membran der Nervenzelle binden und diese durchdringen kann, um dort in weiterer Folge eine reversible Blockade der spannungsabhängigen, schnellen Natriumkanäle zu bewirken.(34,38)

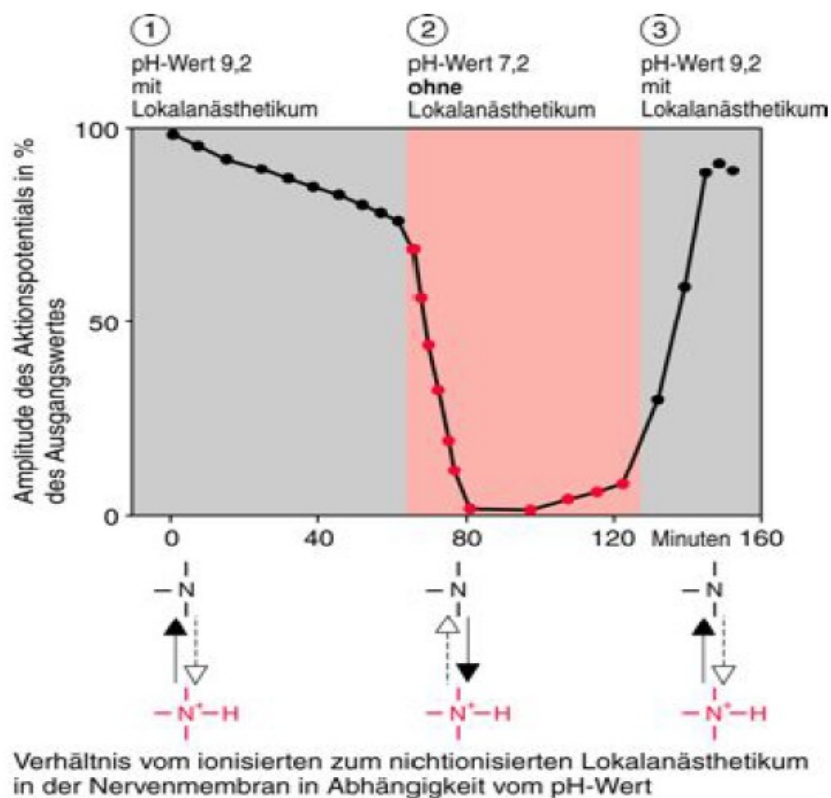


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Lokalanästhetika und pH-Wert (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, S. 256)

Die Wirkstärke und -dauer eines Lokalanästhetikums ist allerdings nicht nur von der Substanz selbst, sondern auch von der Eigenschaft des Gewebes, in welches es appliziert wird, abhängig. Einer der wichtigsten Faktoren ist hierbei der pH-Wert des Gewebes. Wie bereits unter dem Punkt "Eigenschaften" beschrieben, wirken die Anästhetika nur in einem sehr schmalen pH-Bereich (Abb. 8). Da beim Menschen normalerweise ein pH-Wert von ca. 7,4 vorliegt, liegt nur ein geringer Anteil der anästhetischen Substanz in ihrer nicht ionisierten Form vor. Weil aber nur die nicht-ionisierte Form des

Lokalanästhetikums lipidlöslich ist, kann sich auch nur diese in der Lipidphase der Zellmembran anreichern.(34,39)

Ist das Gewebe nun sehr sauer, wie es zum Beispiel in Entzündungsherden der Fall ist, wird das Lokalanästhetikum fast zur Gänze ionisiert und kann somit seine Wirkung nicht entfalten. Liegt andererseits ein sehr hoher pH-Wert vor, so wird das Lokalanästhetikum hauptsächlich in der lipidlöslichen (=hydrophoben), nicht-ionisierten Form vorliegen und kann daher nicht durch das wässrige (lipophobe) Gewebe bis zum Nerven diffundieren. Daher ist ein physiologischer pH-Wert eine absolute Grundvoraussetzung für die richtige Wirksamkeit dieser Substanzen.

Dabei ist zu beachten, dass außerdem nicht alle Nervenfasertypen gleich empfindlich für Lokalanästhetika sind. Es besteht eine umgekehrte Beziehung zwischen dem Kaliber der Nervenfasern und ihrer Sensibilität auf die jeweilige Substanz. Deshalb werden dünne Fasern sehr rasch, dicke und stark myelinhaltige Fasern hingegen langsam und somit erst später von der Blockade betroffen. In der klinischen Anwendung lässt sich dieses Phänomen sehr gut beobachten, da bei einer Lokalanästhesie nach und nach der Ausfall verschiedener Nervensysteme beobachtet werden kann:(38)

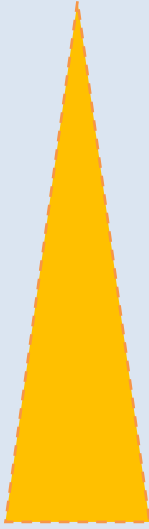
Empfindlichkeit	Faser	Funktion	Durchmesser(μm)	myelinisiert	Leitungsgeschwindigkeit(m/s)
 <p>gering</p> <p>hoch</p>	A α	Motorik, Reflexe, Propriozeption	10–20	Ja (dick)	60–85
	A β	Berührung, Druck	5–12	Ja (dick)	30–60
	A γ	Muskeltonus, Reflexerregbarkeit	1–6	Ja	10–30
	A δ	Schmerz, Kaltempfinden	1–5	Ja	2–30
	B	präganglionäre Sympathikusfasern	1–3	Ja (dünn)	15
	C	Schmerz, Temperatur, postganglionäre Sympathikusfasern	< 2	nein	0,5–1,5

Tabelle 2: Empfindlichkeit der Nervenfaserklassen vgl.:(2)

Zu Beginn kommt es zu einer Blockade der dünnen, sympathischen Nervenfasern mit konsekutiver Vasodilatation und damit einhergehend zu einer Rötung und erhöhten Hauttemperatur. Darauf folgt die Ausschaltung der Warmempfindung und des Schmerzempfindens. Bei vollständiger Analgesie kommt es auch zu einer Unterbrechung der motorischen Signalübertragung, wodurch es zu einer Abnahme der Kraftentwicklung bis zur vorübergehenden Paralyse kommt. Als letztes fällt schließlich die Propriozeption aus. Bei nachlassen der Wirkung des Lokalanästhetikums löst sich die Blockade in umgekehrter Reihenfolge wieder, daher kann man mit der Rückkehr des Wärmeempfindens und einer intakten Wärmeregulation davon ausgehen, dass die neuronale Funktionsfähigkeit vollständig wiederhergestellt ist.(38)

Substanzen:

Da Kokain zwar eine gute Schmerzhemmung bewirkt, aber bei den Sterilisationsprozessen leicht zersetzlich ist und ein hohes Suchtpotential aufweist, wurde intensiv daran gearbeitet, neue Lokalanästhetika mit einer ähnlichen Wirksamkeit, allerdings ohne den unerwünschten Eigenschaften zu synthetisieren. Dies gelang 1905 erstmals mit der Herstellung des Procain. Später folgten noch weitere Abkömmlinge des Kokains mit diversen Unterschieden in ihrer Wirksamkeit.(34)

Klinisch bedeutsam sind heute vor allem Substanzen vom Ester- und Amidtyp. Aus chemischer Sicht sind die Lokalanästhetika aus einem aromatischen Rest, einer Ester- oder Säureamidbindung und einer basischen Kette aufgebaut. Je nach der Bindung in der Mitte wird zwischen Ester- und Amidtyp unterschieden.(38)

Lokalanästhetika vom Estertyp:

- Procain
- Chlorprocain
- Tetracain
- Piperocain

Lokalanästhetika vom Amidtyp:

- Lidocain
- Mepivacain
- Prilocain
- Bupivacain
- Etidocain

Metabolismus:

Der Abbau der Lokalanästhetika wird bei den Ester- und Amidtypen von unterschiedlichen Enzymsystemen übernommen. Der Estertyp, wie zum Beispiel Procain, wird von Plasmaesterasen im Blut abgebaut, der Amidtyp wird hingegen in der Leber durch Monoxygenasen oxidativ desalkyliert bzw. hydroxyliert und durch Carboxylesterasen enzymatisch hydrolysiert. Deshalb ist es durchaus sinnvoll, bei eingeschränkter Leberfunktion bzw. bei Vorliegen eines Leberschadens eher auf die Lokalanästhetika vom Estertyp zurückzugreifen.(34)

Toxizität der Lokalanästhetika:

Weil Lokalanästhetika starken Einfluss auf das zelluläre Aktionspotential haben, muss auch bedacht werden, dass dieser Effekt durch die Resorption im Gewebe und den Weitertransport zu anderen Organen eben auch an diesen anderen Organsystemen ihre Wirkung entfalten können. Wie stark die Nebenwirkungen ausgeprägt sind, ist anhängig von der Menge der applizierten Form und natürlich auch von dem Applikationsort bzw. der Art der Anwendung.(38)

Wie bei fast allen Medikamenten können auch bei Lokalanästhetika unverträglichkeits- und allergische Reaktionen, vor allem beim Estertyp und durch beigemengte Konservierungsmittel wie Methylparaben, auftreten. Viel wichtiger aber sind die systemischen Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem und das ZNS, die zwar nur selten auftreten aber dann durchaus schwerwiegende Folgen haben können. Die häufigste Ursache für systemische Nebenwirkungen sind versehentliche intravasale Applikation und unsachgemäße Handhabung von Lokalanästhetika-haltigen Medikamenten (z.B. Lidocain-Sprays für die Mundschleimhaut).(40)

Herz: Die Wirkung von Lokalanästhetika auf das Herz steigt direkt mit zunehmender Konzentration. Um eine Wirkung direkt auf das Myokard zu erreichen, müssen in der Regel sehr hohe Dosen verabreicht werden, weshalb dieser Effekt vernachlässigbar ist. Viel empfindlicher ist allerdings das Reizleitungssystem des Herzens und man kann deshalb auch schon bei weitaus geringeren Dosierungen Auswirkungen auf dieses beobachten. Die Blockade der Natriumkanäle wirkt hier negativ chronotrop, negativ

dromotrop, negativ bathmotrop und negativ inotrop. Dies äußert sich klinische durch verschiedenste Bilder der Reizleitungsstörung wie zum Beispiel einem inkompletten AV-Block, kann sich aber bis zu einem atrioventrikulären Überleitungsblock entwickeln und so eine ventrikulären Herzstillstand mit fatalem Ausgang zur Folge haben.(34,38)

ZNS: Vorboten der toxischen Wirkung auf das ZNS sind Symptome, wie Nausea, Emesis, Agitiertheit, periorales Kribbeln, Doppelbilder, Orientierungslosigkeit und Angst. Schließlich treten Muskelzuckungen auf, die in Krämpfen, meist vom klonischen Typ, gipfeln. Des Weiteren kann es bei raschem Anfluten des Lokalanästhetikums, zum Beispiel durch intravasale Fehlinjektion, schlimmstenfalls zu einer zentralen Lähmung kommen.(41) Während bei der Anästhesie von peripheren Nerven keine toxischen Auswirkungen zu erwarten sind, konnte tierexperimentell nachgewiesen werden, dass es nach intraneuronaler, rückenmarksnaher Injektion zu histologisch feststellbaren Gewebeschäden kommen kann, weshalb hierorts besonders sparsam dosiert werden sollte.(38)

Vorgehen bei Intoxikation:

Zu Beginn muss ein sofortiger Stopp der Injektion bzw. der Schmerzpumpe durchgeführt werden. Anschließend sollte auf eine adäquate Oxygenierung und Sicherung der Atemwege geachtet werden, da es zu Atemlähmung und komatösen Zuständen kommen kann. Bei ZNS Symptomatik mit Krampfanfällen kann versucht werden, mit der intravenösen Titration von Dormicum (Midazolam) diese zu durchbrechen.(41)

Bei kardialer Symptomatik muss, falls notwendig, rechtzeitig mit der Reanimation begonnen werden und es sollte eine intravenöse Lipid-Infusion erfolgen, da diese durch kurzfristig sehr hohe intravasale Lipidkonzentrationen zu einer Diffusionsumkehr führen und somit die lipophilen Lokalanästhetika aus der Zelle "ziehen" können. In Tierexperimenten, bei denen 12 anästhesierten und beatmeten Hunden Bupivacain bis zum Kreislaufzusammenbruch verabreicht wurde, konnten alle sechs Hunde, denen Lipidlösungen infundiert wurden erfolgreich reanimiert werden. Die anderen sechs Hunde, welche nur eine Kochsalzlösung verabreicht bekamen, konnten allerdings nicht reanimiert werden.(40)

Einsatzgebiete der Lokalanästhesie:

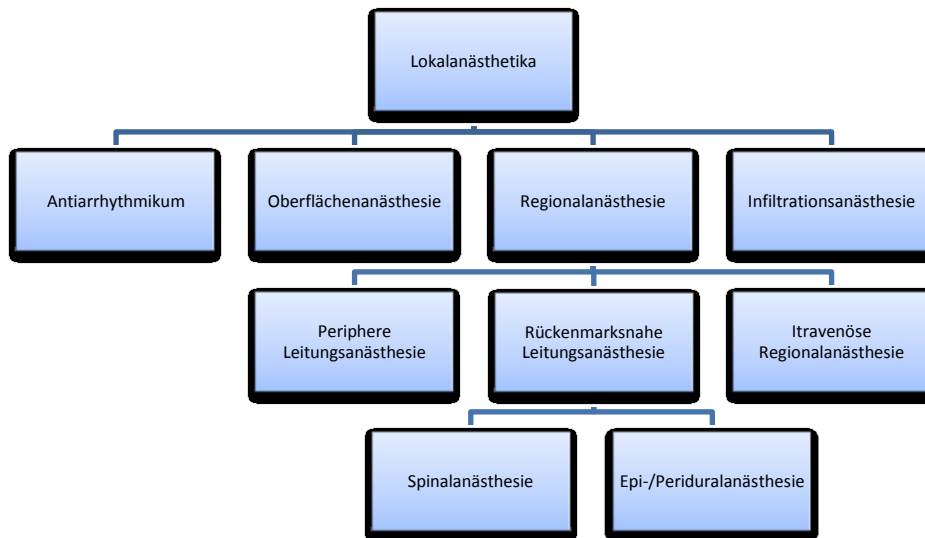


Abbildung 9: Einsatzgebiete der Lokalanästhesie

Antiarrhythmikum: Die Effekte der Lokalanästhetika auf das kardiale Reizleitungssystem, welche auch als unerwünschte, toxische Nebenwirkung auftreten können und dann oft mit schweren Komplikationen verbunden sind, können aber auch gezielt antiarrhythmogen eingesetzt werden. Deshalb wird zum Beispiel Lidocain zu den Antiarrhythmika der Klasse 1b gezählt.(42)

Oberflächenanästhesie: Diese Form der Schmerzhemmung wird auch Kontaktanästhesie genannt. Hierbei wird eine Lokalanästhetika-Lösung in hoher Konzentration auf die Haut oder Schleimhaut aufgetragen. Je nach Anwendungsgebiet stehen unterschiedliche Applikationsformen zur Verfügung, zu denen einfache Lösungen als Sprays oder in Form eines getränkten Tupfers, sowie Salben, Cremes und Gele zählen. Besonders bei der Behandlung von Schleimhäuten ist auf die vergleichsweise rasche Resorption mit der Möglichkeit von systemischen Nebenwirkungen zu achten. Bei der Anwendung auf großflächigen Arealen, wie etwa bei Instillation in die Blase und somit der Resorption an der gesamten Blasenschleimhaut, kann die Resorptionsgeschwindigkeit in etwa der einer intravenösen Applikation entsprechen.(38)

Ziel der Oberflächenanästhesie ist es, die Natriumkanäle der Nervenenden in der Haut bzw. Schleimhaut weitestmöglich zu blockieren, die besonders bei Schleimhäuten relativ ungeschützt in der Epidermis und Subkutis liegen. Da diese Form der Analgesie unkompliziert, schmerzfrei und bei richtiger Anwendung auch risikoarm ist, wird sie sehr

gerne bei Kindern eingesetzt, beispielsweise vor einer venösen Punktion. Zu weiteren Anwendungsgebieten zählen Laserbehandlungen der Haut sowie Nasen-, Mund-, und Rachenschmerzen und viele mehr.(38)

Zur Verfügung stehen topische Medikamente wie sie auch im Rahmen dieser Arbeit getestet werden: EMLA-Creme; Pliaglis-Gel, Xylocain-Salbe, Dynexan etc.

Infiltrationsanästhesie: Hierbei wird über eine Kanüle ein Lokalanästhetikum in Kutis und Subkutis oder auch an tiefere Strukturen wie Muskeln oder an das Periost injiziert. Diese Art der Anästhesie wird sehr gerne bei der Wundversorgung kleinerer Defekte und bei kleinen Eingriffen wie der Entfernung von Gewebsteilen oder auch dem Einbringen von Drainagen verwendet.(39) Besonders bei der Wundversorgung kann es sinnvoll sein, dem Lokalanästhetika vasokonstriktorisch wirksame Substanzen beizumengen, da dies zum einen die lokale Blutung minimiert und die Wirkung der Lokalanästhesie durch die Verzögerung des Abtransportes verlängert. Dies darf allerdings niemals an den Akren durchgeführt werden, da es hier aufgrund des limitierten Gefäßangebots und Kollateralen schnell zu Gewebeschäden und Nekrosen kommen kann. (34,38)

Periphere Leitungsanästhesie: Schon bald nach der Entdeckung der analgetischen Potenz von Kokain lernte man, dass sich dessen Eigenschaften nicht nur für die Betäubung von kleinflächigen Arealen durch die Blockade der oberflächlichen Schmerzrezeptoren im Sinne einer Infiltrationsanästhesie nutzen ließen, sondern auch um ganze Nerven zu blockieren. Dabei kann mit relativ geringen Dosen eines Lokaltherapeutikums gleich die gesamte nachgeschaltete Körperregionen betäubt werden. Dies erweist sich zum einen bei Operationen sinnvoll, um der Patientin/dem Patienten die Vollnarkose und die damit einhergehenden Nebenwirkungen und Risiken zu ersparen, zum anderen auch zur Therapie von starken oder therapieresistenten Schmerzen.(43)

Mit dieser Technik lässt sich zwar eine deutlich größere Wirkung als bei einer simplen Lokalanästhesie erzielen, jedoch ist sie auch erheblich fehleranfälliger und in der Durchführung schwieriger. Wird das Lokalanästhetika-Depot falsch platziert und ist die Entfernung dessen zum Nervengewebe zu groß, ist die analgetische Wirkung folglich zu gering und es kann keine ausreichende Blockade erreicht werden. Allerdings sollte das Lokalanästhetikum auch nicht direkt in den Nerv gespritzt werden, da es hierbei zur

Beschädigung der neuronalen Strukturen kommen kann. Die Regionalanästhesie ist dann am wirksamsten, wenn der zu betäubende Nerv von dem Lokalanästhetikum umspült wird und somit im Depot "aufgeschwemmt" wird. Da es aber nicht immer ganz einfach ist die Nerven zu lokalisieren, werden heute folgende zwei Techniken angewandt, um die richtige Positionierung der Nadelspitze vor der Injektion zu gewährleisten.

Eine ältere Methode ist die elektrische Nervenstimulation, bei der Strom mit einer sehr geringen Stromstärke (0,3-0,4 mA) für sehr kurze Zeit (0,1ms) an die Nadel angelegt wird. Wenn man die Nadelspitze nun in die Nähe des zu betäubenden Nervs bringt, kommt es bei diesem zur Depolarisation und folglich reagieren die von diesem Nerv innervierten Muskeln mit einer Kontraktion. Damit eine Depolarisation der Neuronen ausgelöst werden kann, muss genug Energie an das Nervengewebe gelangen, da erst die Stimulationsschwelle überschritten werden muss. Die übertragene Energie ist abhängig von der Stromstärke, der Impulsdauer und der örtlichen Nähe der Kanülenspitze zum Nerv. Da die Stromstärke und die Impulsdauer bewusst sehr gering gewählt werden, muss die Nadelspitze also sehr knapp an dem Nerv platziert werden, damit eine Depolarisation ausgelöst werden kann. Daher kann man bei entsprechenden Muskelkontraktionen davon ausgehen, dass die Nadelspitze richtig positioniert und somit eine Injektion des Lokalanästhetikums nach negativer Aspirationsprobe möglich ist.(44)

Eine modernere und heute ebenfalls weit verbreitete Methode ist die ultraschallgezielte Regionalanästhesie. Hierbei wird die Zielstruktur zuerst per Ultraschall aufgesucht und dargestellt und schließlich eine Kanüle unter laufender Lagekontrolle an den Nerv herangeführt. Bei dieser Methode der Nervenblockade bieten sich wiederum zwei verschiedenen Techniken der Nadelführung an, um die gewünschte Nadelspitzenposition zu gewährleisten.

Bei der "Inline-Technik" wird die Nadel entlang der Schallebene eingeführt, so dass man die gesamte Länge der Kanüle am Bildschirm erkennen kann.

Bei der "Cross-sectional-Technik" wird in einem Winkel von 90° zur Schallebene eingestochen, so dass man nur den Querschnitt der Kanüle erkennen kann.

Hat man die Nadelspitze schließlich wie gewünscht positioniert, kann die Injektion nach vorangehender negativer Aspirationsprobe und unter ständiger Beobachtung durchgeführt werden. Hier liegt ein wesentlicher Vorteil gegenüber der

Elektrostimulationstechnik, weil man durch die laufende Ultraschallkontrolle erkennen kann, ob die Ausbreitung des Lokalanästhetikums tatsächlich wie gewünscht erfolgt. Diese Art der Punktion erfordert allerdings einen geübten Umgang mit dem Ultraschallgerät, wodurch sie deutlich schwerer zu erlernen ist als die Elektrostimulation. Richtig angewandt ist diese Methode für die Patientin/den Patienten jedoch risikoärmer und die Erfolgsrate ist deutlich höher als bei der elektrischen Nervenstimulation.(44)

Intravenöse Regionalanästhesie: Bei der intravenösen Regionalanästhesie kann man durch das Einbringen eines Lokalanästhetikums in das venöse System einer Extremität große Gebiete betäuben. Zu Beginn wird die Extremität durch das Umwickeln mit einer elastischen Binde von distal nach proximal weitgehend blutentleert. Alternativ kann auch die betroffene Extremität für ca. 5 Minuten hochgehalten werden, falls das Umwickeln schmerz- oder verletzungsbedingt nicht möglich ist. Dieser Zustand wird dann durch das Aufpumpen einer proximal des Operationsgebietes angebrachten Druckmanschette aufrecht erhalten. Danach wird das nun blutleere venöse System mit einer Lokalanästhetikallösung angefüllt, welches so in das umliegende Gewebe diffundieren kann und die Extremität somit durch die Wirkung an den lokalen Nerven schmerzfrei macht. Da sich bei Öffnung der Druckmanschette der Großteil des Lokalanästhetikums im Gewebe und nicht mehr im venösen System befindet, sind die systemischen Wirkungen meist nur gering ausgeprägt. Allerdings lässt die anästhetische Wirkung bei dieser Methode bereits 5-10 Minuten nach Öffnen der Manschette wieder nach, weshalb eine frühzeitige postoperative Schmerztherapie unbedingt erforderlich ist. Oft kommt es nach Öffnung für einige Minuten am gesamten Körper zu Parästhesien, toxische Nebenwirkungen sind aber ausgesprochen selten, weshalb die intravenöse Regionalanästhesie bei richtiger Anwendung als ein sehr sicheres Verfahren mit niedriger Komplikationsrate gilt.(39,43)

Spinalanästhesie: Die Spinalanästhesie kann bei allen Eingriffen an den unteren Extremitäten und dem unteren Abdomen durchgeführt werden. Besonders beliebt ist diese Art der Anästhesie bei Patientinnen/Patienten, die nicht als nüchtern zu betrachten sind (z.B. Schwangere, Patientinnen/Patienten mit Ileus oder nach Unfall) oder an starken Schmerzen leiden und einer akuten Operation bedürfen.(43) Außerdem scheint sich die Spinalanästhesie im Vergleich zu der Allgemeinnarkose durch ein besseres Nebenwirkungsprofil auszuzeichnen, was sich in deutlich geringeren postoperativen Schmerzen und einer geringeren Inzidenz von postoperativem Harnverhalt zeigt.(45)

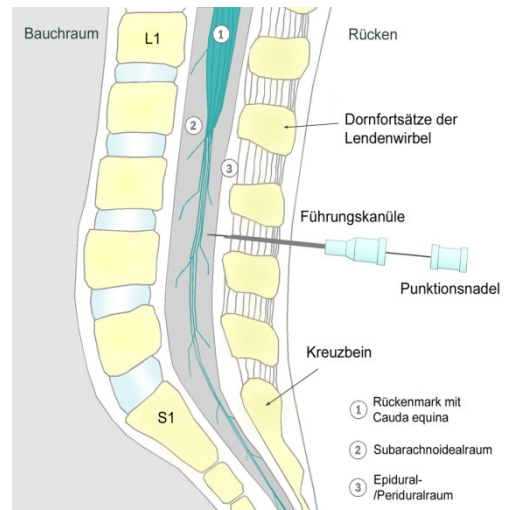


Abbildung 10:Prinzip der Spinalanästhesie (<https://de.wikipedia.org/wiki/Spinalan%C3%A4sthesie>)

Grundsätzlich wird bei Spinalanästhesien ein Lokalanästhetikum in den Subarachnoidalraum, also zwischen Pia- und Arachnoidea mater injiziert. Hierbei wird der Spinalkanal auf Höhe L2-L3 oder tiefer punktiert, da hier kein Rückenmark, sondern die Cauda equina im Spinalkanal liegt und somit eine Verletzung des Rückenmarks extrem unwahrscheinlich ist. Dabei kann zwischen einem medianen oder einem paramedianen Zugang gewählt werden. Bei Letzterem wird 1,5-2 cm lateral der Mittellinie in einem Winkel von ca. 25° eingestochen, was sich vor allem bei älteren Patientinnen/Patienten mit degenerativen Prozessen und Verkalkungen der Wirbel als gute Alternative anbietet. Bei der Punktion kann die Patientin/der Patient entweder sitzen oder befindet sich in Seitenlage und wird gebeten ihren/seinen Rücken möglichst rund, im Sinne eines "Katzenbuckels", zu machen, um den Abstand zwischen den Dornfortsätzen zu vergrößern und somit die Punktion zu erleichtern.(43,46)

Indem man hyper-, iso- oder hypobare Lösungen verwendet, kann man in Kombination mit einer einseitigen Lagerung der Patientin/des Patienten auch eine einseitige bzw. in der Höhe variierende Spinalanästhesie erreichen.(43,46)

Durch die Blockade der präganglionären Sympathikusfasern kommt es meist rasch zu einem Blutdruckabfall und einer Bradykardie. Außerdem kann es im weiteren Verlauf zu

postpunktionellen Kopfschmerzen kommen, was auf ein Liquorverlustsyndrom durch die Punktion des Liquorraumes zurückzuführen ist. Als Therapiemöglichkeit bieten sich hier Bettruhe, medikamentöse Schmerztherapie, Koffein und reichliche Flüssigkeitszufuhr an. Bei weiterem Bestehen der Beschwerden kann man mittels eines "blood patch", also der Injektion von Patientinnen/Patienten-Eigenblut in die Nähe der ursprünglichen Punktionsstelle, versuchen das Leck in der Dura zu verschließen und so einen weiteren Liquorverlust verhindern. Des Weiteren besteht natürlich die Gefahr, dass durch die Punktion trotz Verwendung einer atraumatischen Nadel (z.B. Sprotte-Kanüle) Nervengewebe verletzt wird, es zu Blutungen mit postpunktionellem Hämatom oder durch das Einbringen von Keimen zu Infektionen kommt.(46)

Epi-/Periduralanästhesie: Bei der Epiduralanästhesie wird ein Lokalanästhetikum zur Schmerzausschaltung in den Epiduralraum eingebracht und somit zum Unterschied zur Spinalanästhesie die Dura nicht durchstoßen. Deshalb kann die Periduralanästhesie theoretisch an jeder Höhe des Rückenmarks angelegt werden. Zur Sicherheit wird jedoch auch diese Form der Regionalanästhesie oft unterhalb des Conus medullaris gestochen, um bei versehentlicher Punktion der Dura nicht das Rückenmark zu verletzen.(39) Einen weiteren Unterschied zur Spinalanästhesie stellt die Punktionskanüle dar. Während bei

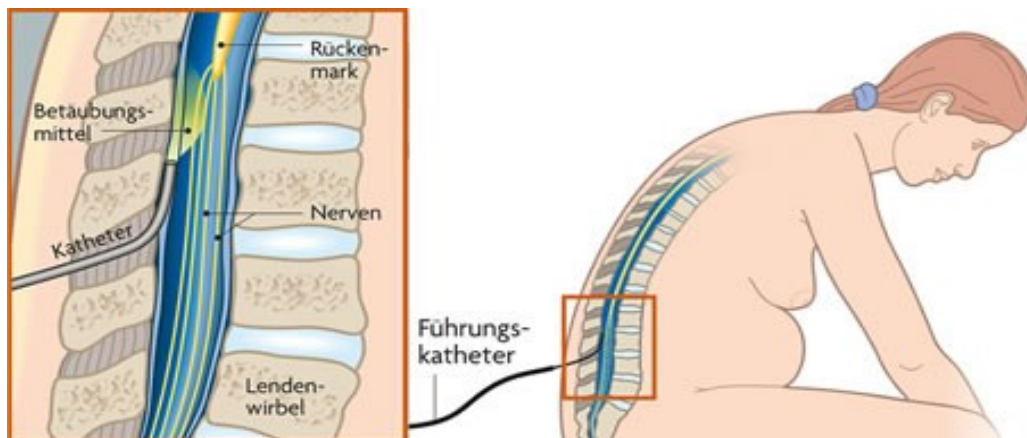


Abbildung 11: Prinzip der Periduralanästhesie (<https://www.baby-und-familie.de/Geburt/Periduralanaesthesia-PDA-Geburt-ohne-Schmerz-26908.html>)

der intraduralen Applikation von Anästhetika meistens nur mit Kanülen gearbeitet wird (aber auch hier besteht die Möglichkeit einen Katheter einzubringen), wird bei der epiduralen Applikation immer ein Katheter eingeführt. Weil sich die Lokalanästhetika im Epiduralraum nicht so frei ausbreiten können wie im Liquor, kann diese Form der Anästhesie sehr gezielt für Operationen wie zum Beispiel an Hals oder Brustkorb

eingesetzt werden, ohne die darunterliegenden Bereiche zu betäuben. Weil das Lokalanästhetikum erst durch die Hirnhäute diffundieren muss, um schließlich an das Nervengewebe zu gelangen, kann durch genaue Dosierung der Medikamente auch eine reine Analgesie, ohne motorischen Ausfällen, erreicht werden. Die Punktion verläuft im Prinzip ähnlich, wie bei der Spinalanästhesie, wobei hier extrem darauf geachtet werden muss, dass die Dura nicht durchstoßen wird, um die Unversehrtheit des Rückenmarks gewährleisten zu können. Dafür wird während der Punktion eine sehr leichtgängige Spritze an die Punktionsnadel angesetzt und während dem Tiefertreten der Kanüle ständig ein leichter Druck auf den Stempel der Spritze ausgeübt. Sobald die Kanülenspitze in den Epiduralraum gelangt, merkt man einen plötzlichen Verlust des Widerstandes am Stempel und weiß somit, dass die Nadel nun richtig positioniert ist um den Katheter vorzuschieben. Das Nebenwirkungsspektrum erweist sich ähnlich wie bei der Spinalanästhesie, bis auf die deutlich höhere Wahrscheinlichkeit einer Verletzung des Myelons bei der Epiduralanästhesie.(43)

3. Fragestellung

"Placebokontrollierter Vergleich der Wirksamkeit topischer Lokalanästhetika"

Schmerzen spielen in der Medizin in vielerlei Hinsicht eine sehr große Rolle. Einerseits ist es Aufgabe von Medizinerinnen/Medizinern, bestehende Schmerzen zu behandeln, andererseits gehen viele medizinische Maßnahmen leider mit einem schmerzhaften Erlebnis für Patientinnen/Patienten einher (z.B. Impfungen, Blutabnahmen, Laserbehandlungen usw.). Diese Erfahrungen sorgen oft für negative Assoziationen und sind dadurch mitverantwortlich dafür, dass Ärztinnen/Ärzte vor allem von Kindern, aber auch von Erwachsenen, oft nur widerwillig oder gar nicht aufgesucht werden. Dieser Umstand hat in manchen Fällen zur Folge, dass wichtige präventive Maßnahmen oder Kontrollen schlussendlich von Patientinnen/Patienten nicht wahrgenommen werden. Da viele routinemäßige Interventionen schmerzhaft sind, müssen sich Medizinerinnen/Mediziner also eine Lösung einfallen lassen, um das dadurch oft ausgelöste Vermeidungsverhalten der Patientinnen/Patienten zu verhindern. Dazu eignen sich vor allem bei kleineren Interventionen diverse topische Lokalanästhetika, die heute

schon vielfach in der Klinik angewendet werden. Gegenstand dieser Studie ist daher der Vergleich mehrerer topischer Lokalanästhetika anhand ihrer schmerzhemmenden Potenz nach einer praktikablen Einwirkzeit von ca. 30 Minuten.

H₀: Das jeweilige topischen Lokalanästhetikum zeigt im Vergleich zu dem Placebo keine Reduktion der Schmerzempfindung laut der NRS und der modifizierten Skala.

H₁: Das jeweilige topischen Lokalanästhetikum zeigt im Vergleich zu dem Placebo eine Reduktion der Schmerzempfindung laut der NRS und der modifizierten Skala.

4. Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Durch die Anwendung von vier verschiedenen topischen Anästhetika und einer Feuchtigkeitscreme ohne Wirkstoffen, welche als Placebo fungiert, an der beugeseitigen Haut des Unterarms von freiwilligen Probandinnen/Probanden, soll getestet werden welches der Produkte die stärkste Schmerzreduktion bewirkt.

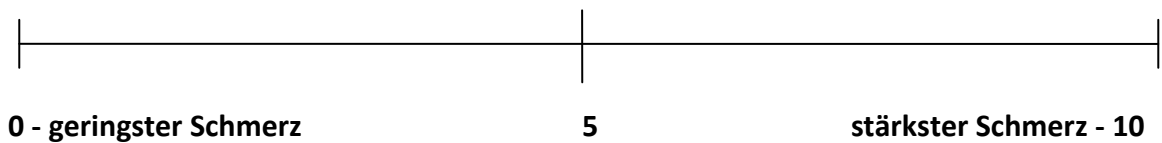
Die Stärke der Schmerzen bzw. der Schmerzreduktion soll hierbei von den Studienteilnehmerinnen/Studienteilnehmern entsprechend zwei verschiedener Skalen angegeben werden (um welche Skalen es sich hierbei handelt ist in den folgenden Seiten erklärt). Zum besseren Verständnis für die Probandinnen/Probanden wird diesen vor der Testung ein Informationsblatt ausgehändigt, auf welchem die verwendeten Skalen kurz erklärt sind.

Zur Erhebung der Daten bezüglich der Studienpopulation und der Wirksamkeit der Lokalanästhetika wird ein Auswertungsbogen verwendet.

4.1.1 Numerische Rating-Skala (NRS)

Bei der Testung der Schmerzempfindung gemäß der Numerischen Rating-Skala, wurden in allen Feldern jeweils zwei Mal, in zufälliger Reihenfolge, Schmerzreize gesetzt. Diese wurden danach in das passende Feld auf dem Auswertungsbogen eingetragen.

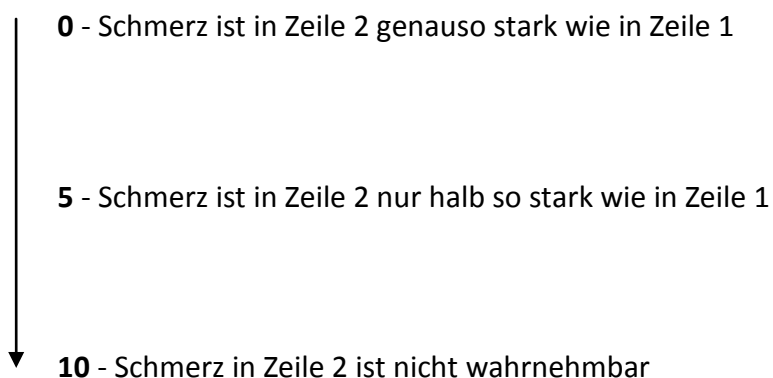
Bei jedem Schmerzreiz soll die Probandin/der Proband die Stärke des Schmerzreizes angeben, wobei **0** den geringsten (also keinen) und **10** den stärksten vorstellbaren Schmerz darstellt.



4.1.2 Modifizierte Skala

Bei der Testung der Schmerzempfindung gemäß der modifizierten Skala, wurden immer ein behandeltes und ein unbehandeltes Hautareal, welche direkt nebeneinander lagen, getestet. Die Probandin/der Proband gab dann den Unterschied der Schmerzempfindung in Form einer Zahl an. Es soll also nicht die Stärke des Schmerzreizes an sich, sondern die Schmerzreduktion von Zeile 2 gegenüber der Zeile 1 angegeben werden.

Anders ausgedrückt: Es soll angegeben werden, wie stark das Schmerzempfinden an dem behandelten Hautareal gegenüber dem unbehandelten reduziert ist. Die Zahl 0 beschreibt hierbei keine Reduktion, die Zahl 5 stellt eine Halbierung des Schmerzes dar und bei der Zahl 10 wird an der behandelten Stelle kein Schmerzreiz wahrgenommen. Bei optimaler Wirksamkeit des Lokalanästhetikums, bei welcher kein Schmerz mehr spürbar ist, sollte der Unterschied also 10 betragen.



4.2 Materialien

4.2.1 Verwendete Produkte

Es werden vier verschiedene topisch wirksame Salben, Cremes und Gele verwendet sowie eine Feuchtigkeitscreme, welche als Placebo-Kontrolle dient.

TOLERIANE ULTRA: Eine handelsübliche Feuchtigkeitscreme von LA ROCHE-POSAY ohne analgetisch wirksame Substanzen, welche in dieser Studie als Placebo dient.

Dynexan 2%-Mundgel: Dieses Gel beinhaltet 20mg Lidocainhydrochlorid pro 1g Gel und ist zur Anwendung an Schleimhäuten gedacht.

Xylocain 5%-Salbe: Diese fettfreie Salbe enthält 50 mg Lidocain pro 1g Salbe.

EMLA 5%-Creme: Diese Creme beinhaltet 25mg Lidocain und 25m Prilocain pro 1g Creme.

Pliaglis-Creme: Diese Creme beinhaltet 70mg Lidocain und 70mg Tetracain pro 1g Creme.

4.2.2 Allgemein mögliche Nebenwirkungen

Die häufigsten möglichen Nebenwirkungen sind lokale Rötung der Haut, in selteneren Fällen kann es jedoch auch zu einem Abblassen der behandelten Areale oder einem lokalen Juckreiz kommen. Sehr selten kommt es auch zu leichten lokalen Schwellungen.

Mit einer Häufigkeit von weniger als 1:10 000 sind allergische Reaktionen die häufigsten, medizinisch relevanten Nebenwirkungen dieser Arzneien. Weitere Nebenwirkungen, welche direkt auf die Wirkung von Lokalanästhetika zurückzuführen sind, wie Herzrhythmusstörungen, Krämpfe usw. kommen bei ordnungsgemäßer topischer Anwendung nicht vor.

4.2.3 Schmerzreiz

Da es für die Vergleichbarkeit der Schmerzangaben wichtig ist, immer einen konstanten Schmerzreiz zu setzen, entwickelte ich ein sehr simples Gerät, mit welchem bei den Testungen die entsprechenden Reize in den Testarealen gesetzt werden können.

Hierbei handelt es sich um eine Konstruktion (Abb. 11), bestehend aus einem Holzstab mit einer Länge von 28 cm, in welchem sich an einem Ende ein Loch befindet, welches in etwa den Durchmesser eines handelsüblichen, runden Zahnstochers hat (ca. 2,5 mm). In dieses Loch kann ein gekürzter Zahnstocher eingeführt werden, so dass ca. 3mm der Zahnstocherspitze aus dem Stabende herausragen. Um ein Abstumpfen der Spitze zu verhindern sowie aus hygienischen Gründen, wird dieser Zahnstocher nach der Testung jeder Probandin/jedes Probanden gewechselt. In etwa zwischen unterem und mittlerem Drittel des Stabes ist ein Gewicht von ca. 175 g befestigt. Direkt unter diesem Gewicht findet sich ein bewegliches Rohr ("Halterung" im Bild), in welchem der Holzstab frei entlang der vertikalen Achse bewegt werden kann.

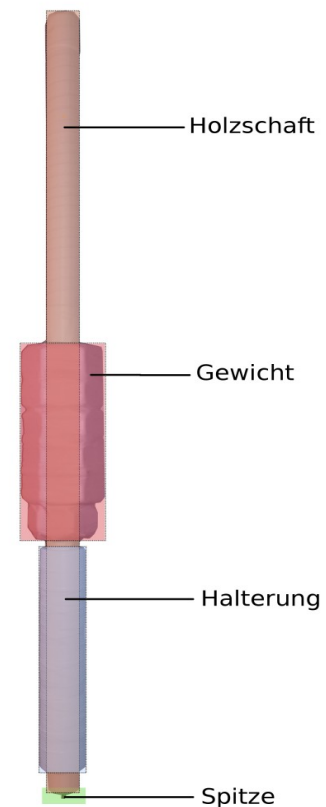


Abbildung 12: Vorrichtung für konstante Schmerzreize

Bei der Testung wird erst die Halterung auf die Haut aufgesetzt und das restliche Gerät genau bis zu einer Markierung, welche am Holzstab angebracht wurde, angehoben. Dabei befindet sich die Zahnstocherspitze ca. 25 mm über der Haut. Schließlich wird der Holschaft losgelassen und fällt unter Führung der Halterung auf die Haut. Durch die fix definierte Fallhöhe und das immer gleiche Gewicht ergibt sich ein konstanter Schmerzreiz, den die Probandinnen/Probanden nun beschreiben können.

4.2.4 Weitere Hilfsmittel

Die folgenden zwei Seiten wurden bei den Testungen in ausgedruckter Form verwendet. Das Infoblattblatt mit der Bezeichnung "Skalen" wurde den Probandinnen/Probanden zur Erklärung der verwendeten Skalen ausgehändigt, um ein besseres Verständnis dieser zu gewährleisten.

Der Auswertungsbogen wurde immer von dem Tester selbst entsprechend der Angaben der Probandinnen/Probanden ausgefüllt.

SKALEN

Auf den Unterarm wird mit einem Stift eine Tabelle (wie im Schema abgebildet) aufgezeichnet. Die Felder in Zeile 1 bleiben unbehandelt, wogegen in Zeile 2 das jeweilige topische Anästhetikum aufgetragen wird.

Nach einer Einwirkzeit von ca. 30 Minuten wird die Wirksamkeit der Testsubstanzen im Vergleich zu einer nicht behandelten Stelle getestet. Dabei werden pro markiertem Hautareal zwei Schmerzreize in zufälliger Reihenfolge mit einem Zahnstocher gesetzt.

Der Schmerz soll danach durch 2 verschiedene Skalen quantifiziert werden, wobei auf die Differenzierung von Schmerz und einer anderen Gefühlswahrnehmung, wie Druck geachtet werden muss.

Standardskala:

Der Proband/die Probandin soll die Stärke des Schmerzreizes angeben, wobei **0** den geringsten (also keinen) und **10** den stärksten vorstellbaren Schmerz darstellt.

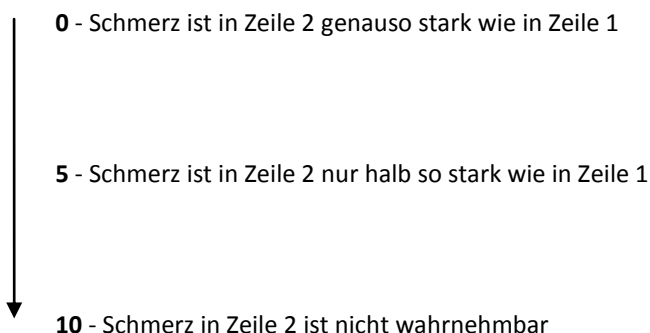


Modifizierte Skala:

Hier soll nicht die Stärke des Schmerzreizes an sich, sondern die Schmerzreduktion von Zeile 2 gegenüber der Zeile 1 angegeben werden.

Anders ausgedrückt: Es soll angegeben werden, wie stark das Schmerzempfinden an dem behandelten Hautareal gegenüber dem unbehandelten reduziert ist. Die Zahl 0 beschreibt hierbei keine Reduktion, die Zahl 5 stellt eine Halbierung des Schmerzes dar und bei der Zahl 10 wird an der behandelten Stelle kein Schmerzreiz wahrgenommen.

Bei optimaler Wirksamkeit des Lokalanästhetikums, bei welcher kein Schmerz mehr spürbar ist, sollte der Unterschied also 10 betragen.

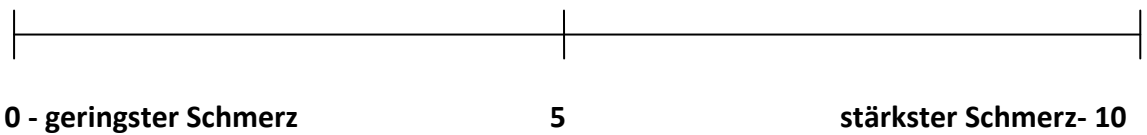


Auswertungsbogen Nr.

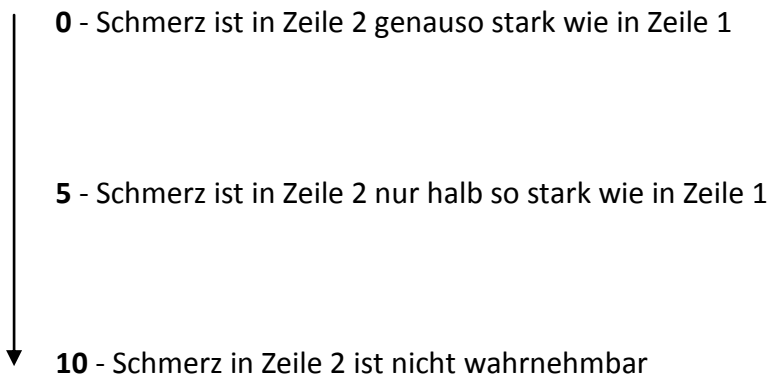
Alter	
Geschlecht	W <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>

ORT	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
SCHMERZ (Standard)										
SCHMERZ (Modifiziert)										

Numerische Rating-Skala (NRS):



Modifizierte Skala:



4.3 Studienpopulation

4.3.1 Einschlusskriterien

Keine spezifischen Anforderungen, Probandinnen/Probanden jeden Alters und Geschlechts können untersucht werden.

In der Studie wurden insgesamt 25 Probandinnen/Probanden im Alter zwischen 20 und 62 Jahren getestet. Das Durchschnittsalter betrug rund 32 (31,72) Jahre. Die Studienpopulation setzte sich aus 9 Frauen und 16 Männern zusammen.

4.3.2 Ausschlusskriterien

- Entzündungen oder sonstige Veränderungen der Haut im Testgebiet.
- Bekannte Allergien oder Unverträglichkeitsreaktionen auf Stoffe in den topischen Lokalanästhetika.
- Neurologische Defizite, welche zu einer Veränderung der Sensibilität im Testgebiet führen könnten und somit eine Verfälschung der Testergebnisse nach sich ziehen würden.

4.4 Durchführung

Vor der Testung wurden die Probandinnen/Probanden mündlich über etwaige Risiken und Nebenwirkungen, welche mit der Applikation der topischen Lokalanästhetika einhergehen können, sowie des Risikos, dass es bei Setzen des Schmerzreizes zu kleinen Traumata kommen kann, informiert. Nach Einwilligung wurde den Probandinnen/den Probanden der Aufklärungsbogen und das Informationsblatt, auf welchem die verwendeten Skalen erklärt sind, überreicht und der genaue Ablauf des Versuchs erläutert. Wenn alle Fragen zu den Skalen und dem Ablauf geklärt waren, wurde mit der Applikation der Lokalanästhetika begonnen.

Zu Beginn wurde mit einem leicht abwaschbaren Stift eine Tabelle auf den Unterarm aufgezeichnet, so wie in Abb. 12 dargestellt. Danach folgte die Applikation der

Testsubstanzen, welche ebenfalls entsprechend des Schemas, mit Hilfe von frischen Holzspateln auf die zugehörigen Felder reichlich aufgetragen wurden. Die zu testenden Substanzen waren alle in idente Salbendöschen abgefüllt, welche ausschließlich mit Zahlen markiert wurden, damit die Probandinnen/Probanden zu keinem Zeitpunkt wissen konnten, welche Produkte auf welchen Feldern aufgetragen wurden.

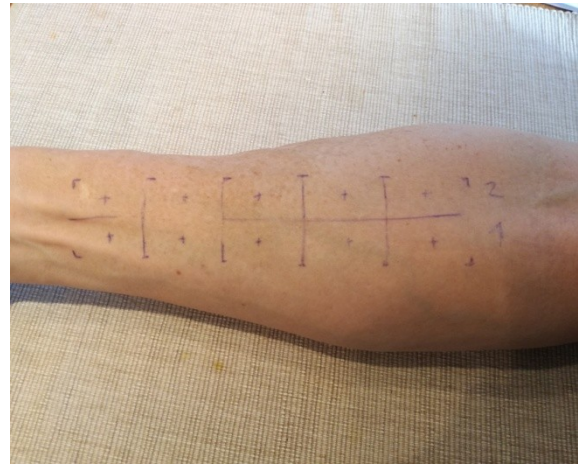


Abbildung 13: Schema auf d. Unterarm einer Testperson

Nach einer Einwirkzeit von 30 Minuten, wurden schließlich die Substanzen von der Haut der Probandinnen/Probanden entfernt. Nachdem deren Augen verbunden worden waren, konnte mit der Testung begonnen werden. Hierfür wurden zuerst die Werte entsprechend der "Numerische Rating-Skala" getestet, danach entsprechend der "Modifizierten Schmerzskala". Um möglichen Fehlinterpretationen vorzubeugen wurden die Probandinnen/Probanden vor der Testung darüber aufgeklärt, dass die Lokalanästhetika nur den Schmerz reduzieren würden, nicht jedoch das Druckempfinden.

Im Anschluss werden alle erhobenen Daten mit SPSS ausgewertet.

5. Ergebnisse

Um die Wirksamkeit der topischen Lokalanästhetika zu untersuchen, werden die NRS-Daten der einzelnen Produkte mit den NRS-Daten des Placebos und dem jeweils zugehörigen unbehandelten Hautareal verglichen und anhand dessen in ihrer Wirksamkeit gereiht. Zusätzlich werden die topischen Lokalanästhetika, beruhend auf den Werten der modifizierten Skala in ihrer Wirksamkeit verglichen und gereiht.

Bedeutung der verwendeten Abkürzungen und Variablen im folgenden Abschnitt:

- NRS: Numerische Rating-Skala
- Med: Median
- Placebo_U: Unbehandelte Hautstelle neben dem Placebo-Feld
- Placebo_Beh: Behandelte Hautstelle mit Placebo
- Placebo_Mod: Wert entsprechend der Modifizierten Skala
- Dynexan_U: Unbehandelte Hautstelle neben dem Dynexan-Feld
- Dynexan_Beh: Behandelte Hautstelle mit Dynexan
- Dynexan_Mod: Wert entsprechend der Modifizierten Skala
- Xylocain_U: Unbehandelte Hautstelle neben dem Xylocain-Feld
- Xylocain_Beh: Behandelte Hautstelle mit Xylocain
- Xylocain_Mod: Wert entsprechend der Modifizierten Skala
- EMLA_U: Unbehandelte Hautstelle neben dem EMLA-Feld
- EMLA_Beh: Behandelte Hautstelle mit EMLA
- EMLA_Mod: Wert entsprechend der Modifizierten Skala
- Pliaglis_U: Unbehandelte Hautstelle neben dem Pliaglis-Feld
- Pliaglis_Beh: Behandelte Hautstelle mit Pliaglis
- Pliaglis_Mod: Wert entsprechend der Modifizierten Skala

5.1 Placebo

TOLERIANE ULTRA: Eine Feuchtigkeitscreme von LA ROCHE-POSAY ohne analgetisch wirksame Substanzen, welche in dieser Studie als Placebo dient.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Placebo_U	50	1,00	6,00	3,12	1,00285
Placebo_Beh	50	1,00	6,00	2,64	1,12050
Placebo_Mod	50	-8,00	8,00	,98	2,47840
Gültige Werte (Listenweise)	50				

Tabelle 3: Deskriptive Statistik für Placebo

T-Test

	Testwert = 3.1200					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Placebo_Beh	-3,029	49	,004	-,480	-,7984	-,1616

Tabelle 4: Test bei einer Stichprobe für Placebo

Im Vergleich zu einem völlig unbehandelten Hautareal (siehe Tab. 4) stellte sich heraus, dass auch das Placebo einen leichten, jedoch signifikanten ($p < 0,01$) analgetischen Effekt im Sinne einer Schmerzreduktion von 0,48 Punkten auf der NRS im Vergleich zum direkt angrenzenden unbehandelten Hautareal aufweist. Eventuell ist eine geringe analgetische Wirkung der Feuchtigkeitscreme durch die prinzipiell kühlende Eigenschaft von Cremes vorhanden. Die subjektive Schmerzreduktion im direkten Vergleich mit dem unbehandelten Hautareal anhand der modifizierten Skala ist mit unter einem Punkt (siehe Tab. 3) sehr gering ausgeprägt.

5.2 Dynexan

Dynexan 2%-Mundgel: Dieses Gel beinhaltet 20mg Lidocainhydrochlorid pro 1g Gel und ist zur Anwendung an Schleimhäuten gedacht.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Dynexan_U	50	1,00	6,00	3,08	1,22624
Dynexan_Beh	50	,00	5,00	2,58	1,08965
Dynexan_Mod	50	-5,00	10,00	1,64	2,44749
Gültige Werte (Listenweise)	50				

Tabelle 5: Deskriptive Statistik für Dynexan

T-Test

	Testwert = 2.64					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Dynexan_Beh	-,389	49	,699	-,060	-,3697	,2497

Tabelle 6: Test bei einer Stichprobe - Vergleich von Dynexan mit Placebo

Es zeigt sich bei Betrachtung der Mittelwerte im Vergleich zum Placebo (siehe Tab. 6) eine geringe Überlegenheit in der Schmerzhemmung bei schlechter Signifikanz ($p > 0,01$).

	Testwert = 3.08					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Dynexan_Beh	-3,245	49	,002	-,500	-,8097	-,1903

Tabelle 7: Test bei einer Stichprobe - Vergleich von Dynexan mit zugeh. unbeh. Hautareal

Im direkten Vergleich mit dem zugehörigen unbehandelten Hautareal kann man eine gute Schmerzlinderung feststellen (siehe Tab. 7), welche die des Placebos bei guter Signifikanz ($p < 0,01$) übertrifft. Die subjektive Schmerzreduktion im direkten Vergleich mit dem unbehandelten Hautareal anhand der modifizierten Skala ist, mit einem Mittelwert von 1,64 Punkten, geringfügig besser als das Placebo.

5.3 Xylocain

Xylocain 5%-Salbe: Diese fettfreie Salbe enthält 50 mg Lidocain pro 1g Salbe.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Xylocain_U	50	1,00	5,00	3,30	1,09265
Xylocain_Beh	50	1,00	6,00	3,08	,96553
Xylocain_Mod	50	-2,00	6,00	1,76	2,05595
Gültige Werte (Listenweise)	50				

Tabelle 8: Deskriptive Statistik für Xylocain 5%-Salbe

T-Test

	Testwert = 2.64					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Xylocain_Beh	3,222	49	,002	,440	,1656	,7144

Tabelle 9: Test bei einer Stichprobe - Vergleich von Xylocain 5%-Salbe mit Placebo

Es zeigt sich bei Betrachtung der Mittelwerte im Vergleich zum Placebo (siehe Tab. 9) eine geringere Schmerzhemmung bei guter Signifikanz ($p < 0,01$).

	Testwert = 3.3000					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Xylocain_Beh	-1,611	49	,114	-,220	-,4944	,0544

Tabelle 10: Test bei einer Stichprobe - Vergleich von Xylocain 5%-Salbe mit zugeh. unbeh. Hautareal

Im direkten Vergleich mit dem zugehörigen unbehandelten Hautareal (siehe Tab. 10) zeigt sich trotzdem eine leichte Schmerzhemmung bei schlechter Signifikanz ($p > 0,01$). Die subjektive Schmerzreduktion im direkten Vergleich mit dem unbehandelten Hautareal anhand der modifizierten Skala ist, mit einem Mittelwert von 1,76 Punkten, geringfügig besser als bei Dynexan-Mundgel.

5.4 EMLA

EMLA 5%-Creme: Diese Creme beinhaltet 25mg Lidocain und 25m Prilocain pro 1g Creme.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
EMLA_U	50	1,00	6,00	3,20	1,14286
EMLA_Beh	50	1,00	6,00	2,48	1,14713
EMLA_Mod	50	-3,00	8,00	3,46	2,62803
Gültige Werte (Listenweise)	50				

Tabelle 11: Deskriptive Statistik für EMLA

T-Test

	Testwert = 2.64					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
EMLA_Beh	-,986	49	,329	-,160	-,4860	,1660

Tabelle 12: Test bei einer Stichprobe - Vergleich von EMLA mit Placebo

Es zeigt sich bei Betrachtung der Mittelwerte im Vergleich zum Placebo (siehe Tab. 12) eine etwas bessere Reduktion der Schmerzempfindlichkeit bei schlechter Signifikanz ($p > 0,01$).

	Testwert = 3.2000					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
EMLA_Beh	-4,438	49	,000	-,720	-1,0460	-,3940

Tabelle 13: Test bei einer Stichprobe - Vergleich von EMLA mit zugeh. unbeh. Hautareal

Im Vergleich mit dem zugehörigen unbehandelten Hautareal (siehe Tab. 13) kann man eine deutliche Schmerzhemmung bei sehr guter Signifikanz ($p < 0,01$) erkennen. Die subjektive Schmerzreduktion im direkten Vergleich mit dem unbehandelten Hautareal anhand der modifizierten Skala ist, mit einem Mittelwert von 3,46 Punkten, dem Placebo deutlich überlegen.

5.5 Pliaglis

Pliaglis-Creme: Diese Creme beinhaltet 70mg Lidocain und 70mg Tetracain pro 1g Creme.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Pliaglis_U	50	1,00	5,00	2,94	1,18511
Pliaglis_Beh	50	,00	5,00	1,40	1,29363
Pliaglis_Mod	50	,00	10,00	6,80	2,93466
Gültige Werte (Listenweise)	50				

Tabelle 14: Deskriptive Statistik für Pliaglis

T-Test

	Testwert = 2.64					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Pliaglis_Beh	-6,778	49	,000	-1,240	-1,6076	-,8724

Tabelle 15: Test bei einer Stichprobe - Vergleich von Pliaglis mit Placebo

Es zeigt sich bei Betrachtung der Mittelwerte im Vergleich zum Placebo (siehe Tab. 15) eine deutliche Überlegenheit in der Schmerzhemmung bei guter Signifikanz ($p < 0,01$).

	Testwert = 2.94					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Pliaglis_Beh	-8,418	49	,000	-1,540	-1,9076	-1,1724

Tabelle 16: Test bei einer Stichprobe - Vergleich von Pliaglis mit zugeh. unbeh. Hautareal

Im Vergleich mit dem zugehörigen unbehandelten Hautareal (siehe Tab. 16) kann man eine deutliche Schmerzhemmung bei sehr guter Relevanz ($p < 0,01$) erkennen. Die subjektive Schmerzreduktion im direkten Vergleich mit dem unbehandelten Hautareal anhand der modifizierten Skala ist, mit einem Mittelwert von 6,80 Punkten, dem Placebo und den anderen topischen Lokalanästhetika deutlich überlegen.

5.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

H_0 : Das jeweilige topischen Lokalanästhetikum zeigt im Vergleich zu dem Placebo keine Reduktion der Schmerzempfindung laut der NRS und der modifizierten Skala.

H_1 : Das jeweilige topischen Lokalanästhetikum zeigt im Vergleich zu dem Placebo eine Reduktion der Schmerzempfindung laut der NRS und der modifizierten Skala.

In folgender Tabelle (Tab. 17) sieht man die **mittlere Differenz** (berechnet aus den Mittelwerten der NRS-Punkte) links im Vergleich mit dem Placebo und rechts im Vergleich zu den jeweils unbehandelten Hautarealen (Werte mit einem "Minus" davor stellen hierbei eine Schmerzreduktion dar):

	Vergleich mit Placebo	Vergleich mit zugehörigem unbehandeltem Hautareal
Placebo	-	-0,48
Dynexan 2%-Mundgel	-0,06	-0,50
Xylocain 5%-Salbe	0,44	-0,22
EMLA-Creme	-0,16	-0,72
Pliaglis-Creme	-1,24	-1,54

Tabelle 17: Vergleich der mittleren Differenzen der Werte der NRS

Im Vergleich mit dem Placebo erkennt man bei fast allen Produkten eine der Feuchtigkeitscreme überlegene Schmerzreduktion, außer bei der Xylocain 5%-Salbe, welche laut der Daten eine geringere Schmerzreduktion erreicht als das Placebo. Hier möchte ich nochmals auf die geringe Relevanz der Ergebnisse bei Dynexan-Mundgel und EMLA-Creme verweisen ($p > 0,01$).

Ein ähnliches Ergebnis erkennt man beim Vergleich mit den jeweils zugehörigen unbehandelten Hautarealen. Auch hier schneidet Xylocain 5%-Salbe schlechter als das Placebo ab. Abermals möchte ich an die geringe Relevanz der Ergebnisse bei der Xylocain 5%-Salbe hinweisen ($p > 0,01$).

Somit kann die Nullhypothese in diesen Vergleichen für alle Produkte außer für die Xylocain 5%-Salbe widerlegt werden.

Im direkten Vergleich anhand der Werte der modifizierten Skala (Tab. 18) wirken alle Produkte besser schmerzhemmend als das Placebo, wobei hier die Xylocain 5%-Salbe sogar knapp vor dem Dynexan 2%-Mundgel liegt. Die Pliaglis-Creme scheint hierbei die beste analgetische Potenz zu besitzen.

In diesem Vergleich kann die Nullhypothese für alle vier Produkte widerlegt werden.

	Minimum	Mittelwert	Maximum
Placebo	-8	0,98	8
Dynexan 2%-Mundgel	-5	1,64	10
Xylocain 5%-Salbe	-2	1,76	6
EMLA-Creme	-3	3,46	8
Pliaglis-Creme	0	6,80	10

Tabelle 18: Mittelwerte der modifizierten Skala

Im Boxplot-Diagramm (Abb. 14), in welchem die getesteten Lokalanästhetika anhand der Werte der **modifizierten Skala** nach ihrer Wirksamkeit geordnet sind, stellt sich eine deutliche Überlegenheit der Pliaglis-Creme gegenüber den anderen Produkte heraus, wobei alle in ihrer analgetischen Potenz dem Placebo überlegen sind.

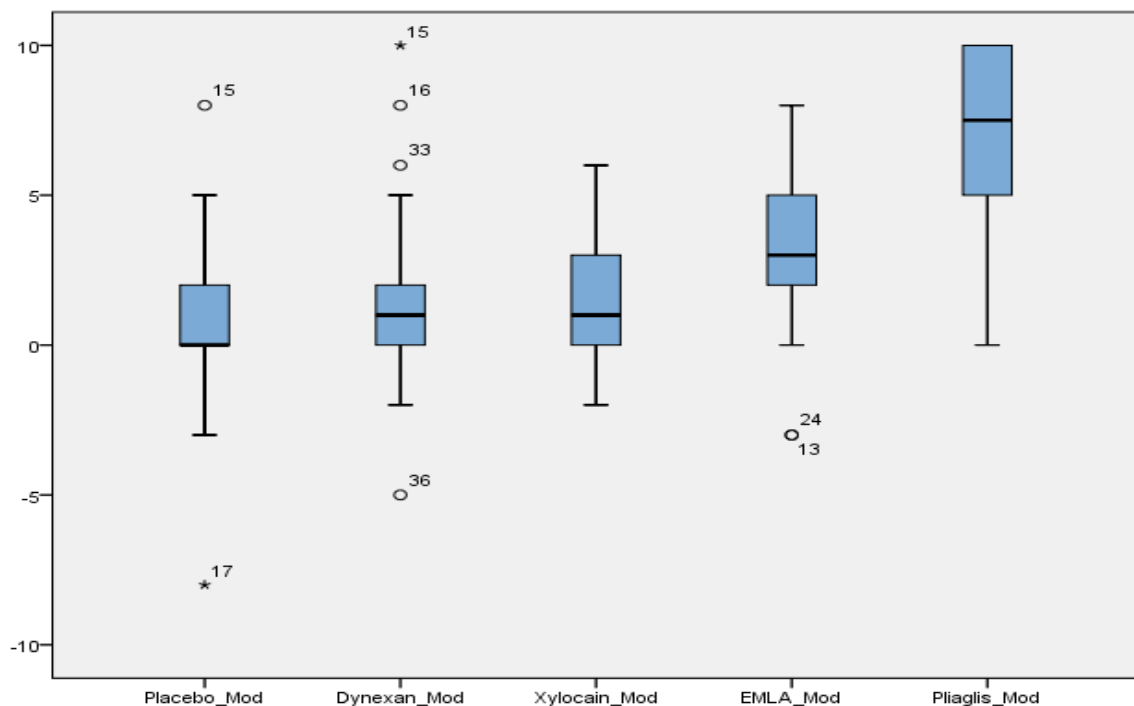


Abbildung 14: Boxplot-Diagramm der Daten der modifizierten Skala

Im folgenden Diagramm (Abb. 15) sind alle Daten abschließend zusammengefasst. Hierbei fällt auf, dass die Xylocain 5%-Salbe bei den Daten der modifizierten Skala keinen Einbruch in der Wirksamkeit unter die des Placebos zeigt.

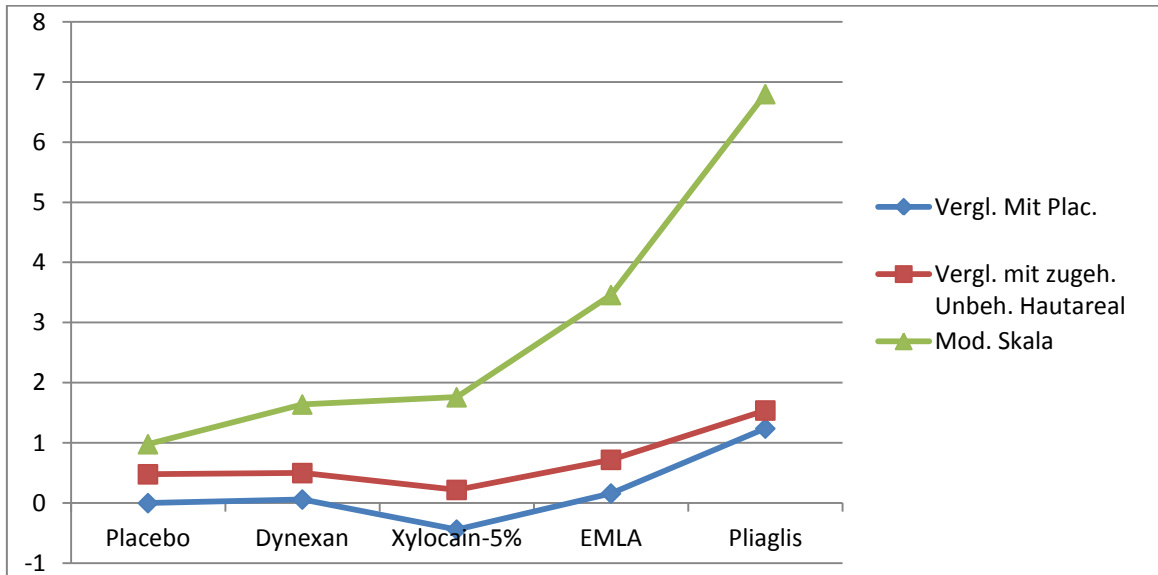


Abbildung 15: Darstellung der Mittelwerte der NRS im Vergleich zur mod. Skala

6. Diskussion

Dass die Xylocain 5%-Salbe im Vergleich zum Placebo schlechter abschneidet, könnte daran liegen, dass die Sensibilität am Unterarm der Probandinnen/Probanden systematisch, unterschiedlich ausgeprägt ist. Da die Lokalanästhetika immer entsprechend des selben Musters aufgetragen wurden, kann man anhand der Daten der unbehandelten Felder ein Profil der Schmerzempfindlichkeit des Unterarmes erstellen.

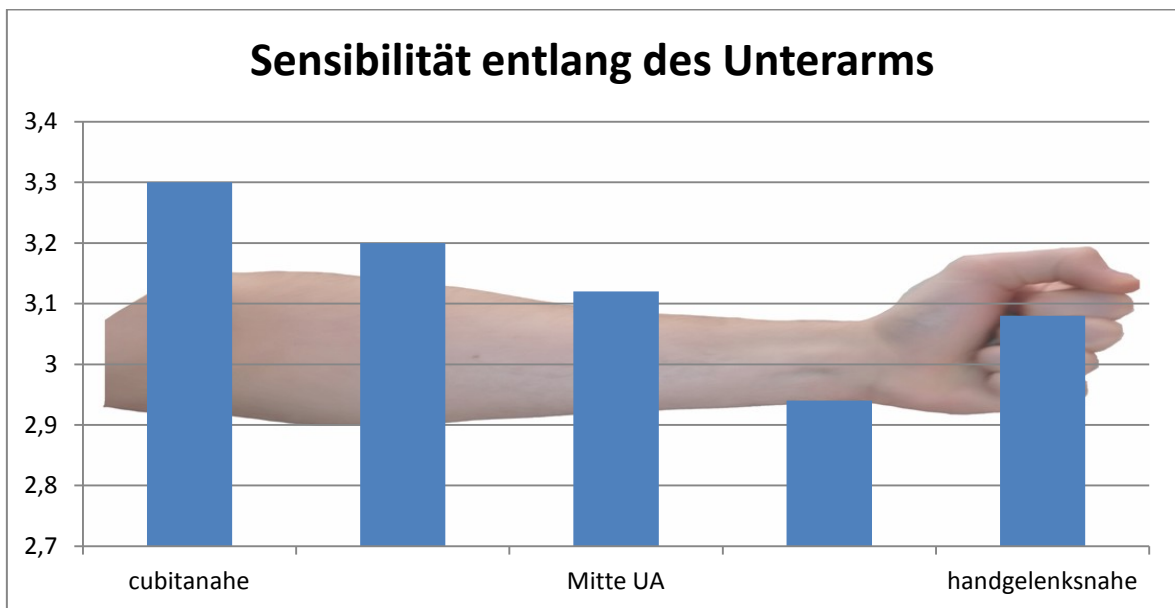


Abbildung 16: Sensibilität entlang des Unterarms (Mittlere NRS-Werte)

Die Werte in dem Säulendiagramm (Abb. 16) entsprechen den Mittelwerten der von den Probandinnen/Probanden angegebenen NRS-Werte. Man erkennt, dass die Schmerzempfindlichkeit an der Haut im Bereich der Fossa cubita am größten ist, kontinuierlich bis kurz vor dem Handgelenk abnimmt und unmittelbar vor dem Handgelenk wieder etwas ansteigt. Dementsprechend ist der direkte Vergleich der Werte zwischen den behandelten Hautarealen laut der Numerische Rating-Skala nur bedingt sinnvoll, da sie alle in unterschiedlich sensiblen Hautregionen liegen. Aussagekräftiger ist die jeweilige Differenz der angegebenen Werte laut NRS zwischen den behandelten Arealen und den direkt angrenzenden, unbehandelten Hautarealen, da hier natürlich eine ähnliche Schmerzempfindlichkeit zugrunde liegt. In Abb. 17 sind nochmals die Mittelwerte der ermittelten NRS-Werte zwischen behandelten und unbehandelten Hautarealen dargestellt. Die Abstände der Linien stellen dabei die jeweilige

Schmerzreduktion (=mittlere Differenz in Tab. 17) durch die Produkte dar. Die Reihenfolge der Cremes und Salben in der Abbildung ist wieder ident der Reihenfolge bei der Testung, wobei Xylocain immer cubitanahe aufgetragen wurde.

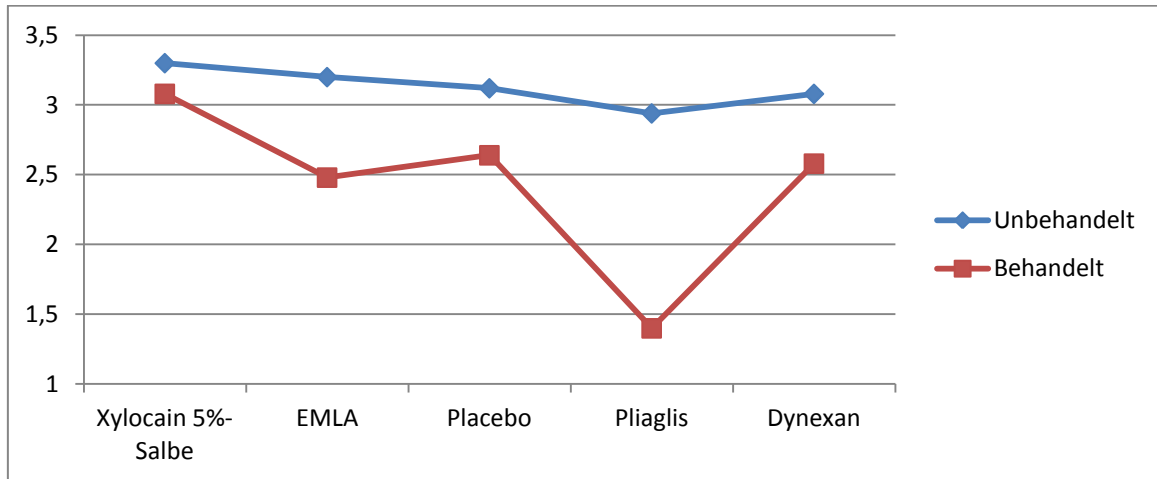


Abbildung 147: Werte der NRS Felder im Vergleich

Schlussfolgernd geben meiner Meinung nach die Werte der modifizierten Skala, welche ohnehin die subjektive Schmerzdifferenz zwischen direkt aneinander angrenzendem behandelten und unbehandelten Hautareal repräsentieren, einen besseren Überblick über die tatsächliche schmerzhemmende Wirkung der topischen Lokalanästhetika.

7. Literaturliste

1. Tvildiani D, Gegechkori K, editors. Opioids: pharmacology, clinical uses and adverse effects [Internet]. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2012. 167 p. (Pharmacology-research, safety testing, and regulation).
2. Huber H, Winter E, Bickel A. Checkliste Schmerztherapie. Stuttgart: Thieme; 2006. 364 p. (Checklisten der aktuellen Medizin).
3. Sabatowski R, Schafer D, Kasper S, Brunsch H, Radbruch L. Pain Treatment: A Historical Overview. *Curr Pharm Des.* 2004;10(7):701–16.
4. Broom DM. The Evolution of Pain [Internet]. University of Cambridge; 2001.
5. Wang Q-L, Guo S, Duan G, Ying Y, Huang P, Liu JY, et al. Phenotypes and Genotypes in Five Children with Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. *Pediatr Neurol.* 2016;61:63–9.
6. Finger S. Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function. 1. paperback ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2001. 462 p. (Oxford University Press paperback).
7. Gallacchi G, Bader R, Bruppacher K, editors. Schmerzkompendium: Schmerzen verstehen und behandeln ; 36 Tabellen [Internet]. 2., neubearb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2005. 303 p.
8. Duarte DF. [Opium and opioids: a brief history.]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55(1):135–46.
9. Kuhlen F-J. Historisches zum Thema Schmerz und Schmerztherapie: Zwischen „Strafe Gottes“ □ und „göttlichem Werk“ □. *Pharm Unserer Zeit.* 2002;31(1):13–22.
10. Keil G, Medizinhistorisches Symposium, Arbeitsgemeinschaft der Geschichts- und Heimatvereine im Kreis Bergstraße, editors. Das Lorscher Arzneibuch und die frühmittelalterliche Medizin: Verhandlungen des Medizinhistorischen Symposiums im September 1989 in Lorsch. Lorsch: Verl. Laurissa; 1991. 311 p. (Geschichtsblätter Kreis Bergstrasse Sonderband).
11. Brunsch SH. Schmerzmittel im Mittelalter. *Schmerz.* 2007;21(4):331–8.
12. Goltz D, Nicolaus. Mittelalterliche Pharmazie und Medizin: dargest. an Geschichte u. Inh. des Antidotarium Nicolai: mit einem Nachdruck der Druckfassung von 1471. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1976. 252 p. (Veröffentlichungen der Internationalen Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie : n.F. ; Bd. 44).
13. Zimmermann M. Geschichte der Schmerztherapie 1500 bis 1900. *Schmerz.* 2007;21(4):297–306.
14. Gerdorff H von. Feldbuch der Wundartzney: 1517. Lindau i.B: Antiqua-Verl; 1978.

15. Wilhelm van Barneveld. Medizinische Elektrizität [Internet]. Leipzig; 1787.
16. Gijn J. Charles Bell (1774–1842). *J Neurol.* 2011;258(6):1189–90.
17. Zago S, Ferrucci R, Fregni F, Priori A. Bartholow, Sciamanna, Alberti: Pioneers in the Electrical Stimulation of the Exposed Human Cerebral Cortex. *The Neuroscientist.* 2008;14(5):521–8.
18. Norrsell U, Finger S, Lajonchere C. Cutaneous sensory spots and the “law of specific nerve energies”: history and development of ideas. *Brain Res Bull.* 1999;48(5):457–65.
19. Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(1):71–80.
20. Greenberg SA. Henry Head (1861-1940). *J Neurol.* 2004;251(9):1158–9.
21. Breathnach CS. The legacy of Henry Head. *J R Soc Med.* 1991;84(2):107–9.
22. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol.* 2013;109(1):5–12.
23. Gilberto M. Manzano, Lydia M.P. Giuliano, João A.M. Nóbrega. A brief historical note on the classification of nerve fibers.
24. The gate control theory of pain. *Br Med J.* 1978;2(6137):586–7.
25. Schmidt RF, Schaible H-G, Birbaumer N, editors. *Neuro- und Sinnesphysiologie.* 5., neu bearb. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2006. 519 p. (Springer-Lehrbuch).
26. Steiner R, Steiner R. *Goethes Weltanschauung.* 8. Aufl. Dornach: Rudolf-Steiner-Verl; 1990. 246 p. (Gesamtausgabe Schriften Werke).
27. Rosenow DE, Tronnier VM, Rosenow-Tronnier-Göbel, editors. *Neurogener Schmerz: Management von Diagnostik und Therapie ; mit 56 Tabellen und CD-Rom.* Heidelberg: Springer; 2005. 379 p.
28. Meßlinger K. *Physiologie und Pathophysiologie der Schmerzentstehung.* *Man Med.* 2002;40(1):13–21.
29. Basler H-D, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfisch H-P. *Psychologische Schmerztherapie* Heidelberg: Springer 1996.
30. Ullrich L, Stolecki D, Grünewald M, editors. *THIEMEs Intensivpflege und Anästhesie: 188 Tabellen ;* Stuttgart: Thieme; 2005. 663 p.
31. Reichert H. *Neurobiologie.* 2., neubearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2000. 250 p.

32. Beck H, Boehrer H, Allenberg JR, Hempelmann G, editors. Schmerztherapie: 171 Tabellen [Internet]. Stuttgart: Thieme; 2002. 615 p. (Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie).
33. Nalamachu S. An overview of pain management: the clinical efficacy and value of treatment. *Am J Manag Care*. 2013;19(14 Suppl):s261-266.
34. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Forth W, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ;. 9., völlig überarb. Aufl., München: Elsevier, Urban & Fischer; 2008. 1189 p.
35. Benrath J, Benrath-Hatzenbühler-Fresenius-Heck, editors. Repetitorium Schmerztherapie: zur Vorbereitung auf die Prüfung "Spezielle Schmerztherapie." 3., vollst. überarb. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2012. 192 p.
36. Freye E. Opioide in der Medizin: Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika [Internet].
37. Hirschel G. Lehrbuch der Lokalanästhesie für Studierende und Ärzte [Internet]. 1913
38. Ahnefeld FW, Bergmann H, Burri C, Dick W, Halmágyi M, Hossli G, et al., editors. Lokalanästhesie Springer Berlin Heidelberg; 1978 aus der Serie Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie; vol. 18).
39. Striebel HW, Eyrich K. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin: für Studium und Ausbildung ; mit 69 Tabellen. 7., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2009. 590 p.
40. Heiko B. Lokalanästhetika-Toxizität Grundlagen und Vorgehen beim Zwischenfall. *Anesthesiologie Intensivmed*. 2011 Jan;
41. Thomas Wiesmann, Andreas Borntraeger, Thorsten Steinfeldt, Hinnerk Wulf; Deklaration von Helsinki zur Patientensicherheit in der Anästhesiologie. *Anästhesiologie Intensivther Notfallmedizin*. 2013;
42. Strichartz GR. Local Anesthetics. Springer Berlin Heidelberg; 1987.
43. Hans Nolte, P. Prithri Raj, Michael Stanton-Hicks. Atlas der Regionalanästhesie Grundlieferung. Springer Berlin Heidelberg; 1989.
44. Birnbaum J, Albrecht R. Ultraschallgestützte Regionalanästhesie: nachvollziehbar systematisch praxisnah. Heidelberg: Springer Medizin; 2008. 177 p.
45. Pierce J, Kosiratna G, Attiah M, Kallan M, Koenigsberg R, Syre P, et al. Efficiency of spinal anesthesia versus general anesthesia for lumbar spinal surgery: a retrospective analysis of 544 patients. *Local Reg Anesth*. 2017; 10:91–8.

46. Kretz F-J, Teufel F, Kretz-Teufel, editors. Anästhesie und Intensivmedizin: mit 137 Tabellen. Heidelberg: Springer; 2006. 695 p.