

**Diplomarbeit**

**Der Einfluss von Raucherentwöhnung auf akute  
Schmerzentstehung und postoperative Schmerzen**

Eine systematische Übersichtsarbeit

eingereicht von

**Thomas Lampl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter Anleitung von

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

und

Dr.med.univ. Kordula Lang Illievich, MSc

Graz, am 06.04.2022

## *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 06.04.2022*

*Thomas Lampl eh*

# Inhaltsverzeichnis

<b><i>Inhaltsverzeichnis</i></b> .....	<b><i>ii</i></b>
<b><i>Glossar und Abkürzungen</i></b> .....	<b><i>iii</i></b>
<b><i>Abbildungsverzeichnis</i></b> .....	<b><i>iv</i></b>
<b><i>Tabellenverzeichnis</i></b> .....	<b><i>v</i></b>
<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	<b><i>vi</i></b>
<b><i>Abstract</i></b> .....	<b><i>vii</i></b>
<b>1. <i>Einleitung</i></b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 <i>Schmerz</i></b> .....	<b>2</b>
1.1.1 <i>Definition von Schmerz</i> .....	2
1.1.2 <i>Einteilung von Schmerzen</i> .....	3
1.1.2.1 <i>Einteilung nach Dauer</i> .....	3
1.1.2.2 <i>Einteilung anhand pathophysiologischer Mechanismen</i> .....	4
1.1.3 <i>Mechanismen und Entstehung</i> .....	6
1.1.4 <i>Schmerzassessement</i> .....	7
1.1.5 <i>Schmerztests</i> .....	8
1.1.5.1 <i>Cold Pressor Test</i> .....	8
1.1.5.2 <i>Heat-Pain Test</i> .....	9
1.1.5.3 <i>Capsaicin</i> .....	9
<b>1.2 <i>Nikotin</i></b> .....	<b>10</b>
1.2.1 <i>Rezeptoren und Wirkmechanismen von Nikotin</i> .....	11
1.2.2 <i>Nikotin und Schmerz</i> .....	12
1.2.3 <i>Therapeutischer Einsatz von Nikotin</i> .....	13
<b>2 <i>Methoden</i></b> .....	<b>14</b>
<b>3 <i>Ergebnisse – Resultate</i></b> .....	<b>16</b>
<b>4 <i>Diskussion</i></b> .....	<b>25</b>
<b>5 <i>Conclusio</i></b> .....	<b>29</b>
<b>6 <i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>30</b>

## Glossar und Abkürzungen

BMI	Body-Mass-Index
CABG	Koronararterielle-Bypass-Operation
CPT	Cold Pressor Test
FPS	Faces Pain Scale
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
IASP	International Association for the Study of Pain
m.	männlich
nAChR	nikotinischer Acetyl-Cholinrezeptor
NRS	Numerische Rating-Skala
PCA	Patientenkontrollierte Analgesie
QCRI	Qatar Computing Research Institute
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
VRS	Verbale Rating-Skala
w.	weiblich
WDR	Wide dynamic range
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Häufig verwendete Skalen zur Bewertung der Schmerzintensität:

NRS, VRS, VAS (20)..... 8

Abbildung 2: Tagesverlauf der Nikotinplasmakonzentration bei mittelstarken

Zigarettenraucher\*innen (27)..... 10

Abbildung 3: Literaturscreeningprozess ..... 16

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Suchstrategie.....	14
Tabelle 2: Studienübersicht.....	18
Tabelle 3: Studienübersicht.....	19
Tabelle 4: Studienübersicht.....	20
Tabelle 5: Studienübersicht.....	21
Tabelle 6: Studienübersicht.....	22
Tabelle 7: Studienübersicht.....	23
Tabelle 8: Studienübersicht.....	24

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Schmerzen sind bei Raucher\*innen ein häufig auftretendes Phänomen. Nikotin scheint dabei den größten Einfluss auf die Entstehung von Schmerzsyndromen zu haben. Bezüglich der Auswirkungen einer Raucherentwöhnung auf die Schmerzwahrnehmung gibt es bisher keine systematische Übersichtsarbeit.

**Aufgaben:** Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, den Zusammenhang zwischen einer Raucherentwöhnung und deren Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung zu untersuchen. Zusätzlich werden die Auswirkungen eines Nikotinentzugs auf postoperative Schmerzen und postoperativen Opioidbedarf aufgezeigt. Die Erwartungshaltung, dass es nach einer Entwöhnung zu verstärkten Schmerzen sowie einem erhöhten Bedarf an Schmerzmitteln kommt, soll in dieser Arbeit bestätigt oder widerlegt werden.

**Methoden:** Für diese Diplomarbeit wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden in einem Screening-Prozess 13 Veröffentlichungen aus den Datenbanken PubMed und Web of Science extrahiert, welche in weiterer Folge die Grundlage dieser Arbeit bilden.

**Ergebnisse:** Aus dieser Arbeit ist ersichtlich, dass eine Raucherentwöhnung kurzfristig zu einer verstärkten Wahrnehmung von Schmerzen führt. Es sind sowohl schmerzrelevante Outcomeparameter im Rahmen eines Entzugs verstärkt als auch der postoperative Bedarf an Schmerzmedikation erhöht.

**Diskussion:** Aufgrund der Heterogenität der Studien im Aufbau lassen sich keine genauen Aussagen zu den Veränderungen treffen. Es scheinen sowohl die Schmerzmodalität (Hitze, Kälte oder chemische Reizung), als auch das Geschlecht Auswirkungen auf die Schmerzwahrnehmung im Entzug zu haben. Weitere Studien zur besseren Aussage und zur klinischen Implikation dieser Erkenntnisse sind notwendig. Potenzielle Forschungsgegenstände der Zukunft sind die Möglichkeiten einer begleitenden Schmerztherapie eines Nikotinentzugs.

## **Abstract**

**Background:** Pain is a common phenomenon in smokers. Nicotine seems to be the substance to have the greatest influence on the occurrence of pain syndromes. So far there is no systematic review regarding the influence of smoking cessation on the perception of pain.

**Objectives:** The aim of this systematic review is to evaluate the relationship of smoking cessation and its influence on the perception of pain. Additionally, the effect of nicotine withdrawal on postoperative pain and opioid requirements is going to be evaluated. The expectation, that smoking cessation leads to increased pain and increased postoperative opioid use should be confirmed or refuted in this thesis.

**Methods:** For this thesis a systematic literature search was conducted. In a screening process of PubMed and Web of Science 13 publications have been extracted, which now form the foundation of this thesis.

**Results:** Smoking cessation leads to a short-term increase in the perception of pain. Pain-relevant outcome parameters and postoperative opioid requirements are elevated in patients who stopped smoking.

**Discussion:** Based on the heterogenic setup of the studies, no statements on specific changes in the perception of pain can be made. Both the modality in which pain was inflicted and the gender of the patient seem to influence the pain perception during nicotine withdrawal. Further studies are necessary to better clarify the clinical implementation of these findings. Potential research topics in the future could be the possibilities of a complementary pain therapy during smoking cessation.

# 1. Einleitung

Zigarettenkonsum ist einer der häufigsten Auslöser verhinderbarer Krankheiten und Todesfälle (1). In den USA ist der Missbrauch die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität und führt zu Exazerbation und Komplikationen vieler chronischer Erkrankungen (2). Schmerzen sind ein häufig begleitendes Krankheitsbild, Raucher\*innen scheinen diese deutlich häufiger zu verspüren als die Normalbevölkerung. Rauchen ist als Risikofaktor für die Entwicklung zahlreicher Schmerzsyndrome bekannt. Gleichzeitig führt aber das Auftreten akuter Schmerzen häufig zu einem Verlangen nach Zigarettenkonsum und führt so zu einem positiven Feedback-Mechanismus (3). Mehrere Studien zeigen auch, dass diese Schmerzen im Rahmen eines anhaltenden Tabakentzugs abnehmen (4, 5).

Gleichzeitig gibt es Hinweise darauf, dass es in den frühen Phasen der Abstinenz zu einer reaktiv verminderten Schmerztoleranz kommt (3). Diese Eigenschaft hat Auswirkungen auf mehrere Bereiche der Medizin. In der postoperativen Phase sind Schmerzen ein häufig anzutreffendes Problem, mit dem Ärzt\*innen zu kämpfen haben. Wenn Raucher\*innen nun aufgrund des Krankenhausaufenthaltes kurzfristig abstinent werden, kann es durch die Veränderung der Schmerztoleranz zu vermehrten Schmerzen und einem höheren Bedarf an postoperativen Opioiden kommen (6).

Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist darzulegen, ob es im Rahmen einer Raucherentwöhnung zu einer Phase mit verminderter Schmerztoleranz, sowie einer verstärkten Schmerzintensität kommt. Um an die Thematik heranzuführen, wird in den folgenden Kapiteln zunächst ein Überblick über Schmerzarten und Mechanismen der Schmerzentstehung gegeben. Ebenso wird Allgemeines über Nikotin sowie dessen Wirkmechanismen erläutert. Nach der anschließenden Präsentation der Resultate wird hinsichtlich klinischer Implikationen sowohl im operativen Bereich als auch im Bereich der Raucherentwöhnung diskutiert.

## 1.1 Schmerz

### 1.1.1 Definition von Schmerz

Die International Association for the Study of Pain (IASP) beschreibt Schmerz als eine unangenehme, an Sinnesempfindungen oder Emotionen verknüpfte Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebsschädigung einhergeht, oder einer solchen Erfahrung ähnelt (7).

Bereits 1965 postulierten Wall und Melzack in der Gate Control Theorie, dass die Wahrnehmung schädlicher Reize durch das Zentralnervensystem (ZNS) kontrolliert wird (8). Neben peripheren Prozessen zur Detektion und Transmission von Information über einen möglichen Gewebeschaden wird Schmerz über eine zentralnervöse Informationsverarbeitung beeinflusst. Einerseits erfolgt hierbei eine sensible Verarbeitung, dem Gehirn werden räumliche, zeitliche und quantitative Informationen vermittelt. Darunter versteht man den sensorisch-diskriminatorischen Aspekt des Schmerzes. Andererseits erfolgt eine affektiv-vegetative Verarbeitung. Die sensible Information wird emotional negativ bewertet und als Bedrohung eingestuft. Daraufhin erfolgt eine motorische sowie vegetative Antwort. Darunter versteht man den Motivations- und Gefühlsaspekt des Schmerzes (9). Schmerz ist demnach eine Sinneswahrnehmung, eindeutig abzugrenzen von anderen somatosensorischen Empfindungen wie Berührungs- oder Wärmeempfindung, und somit eine eigenständige Modalität (10).

Das nozizeptive System hat zwei Aufgaben. Drohende Gewebeschäden sollen rechtzeitig erkannt werden und Informationen über bereits geschädigtes Gewebe sollen bereitgestellt werden. Daraus resultierende, adaptive Mechanismen wie Hyperalgesie und Allodynie unterstützen die Ausheilung des Gewebeschadens und sind somit ein physiologisch sinnvoller Schutzmechanismus. Bei persistierenden Schmerzen trotz Ausheilung des Gewebes sind diese nicht mehr als Symptom, sondern als Krankheit zu werten (9, 11).

## **1.1.2 Einteilung von Schmerzen**

Bei der Schmerztherapie ist das höchste Ziel, die Lebensqualität der Patient\*innen zu verbessern. Um diesem Ziel gerecht zu werden, ist eine Klassifikation der Schmerzen zur Unterstützung des klinischen Entscheidungsprozesses essenziell. Die am häufigsten verwendeten Einteilungen klassifizieren Schmerz entweder anhand der betroffenen anatomischen Region, der Beschwerdedauer, der Ätiologie oder des zugrundeliegenden Pathomechanismus (12, 13).

Folgend wird auf die Differenzierung zwischen akutem und chronischem Schmerz und auf unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen eingegangen.

### **1.1.2.1 Einteilung nach Dauer**

Entsprechend ihrem Verlauf und der Dauer können Schmerzen in akute und chronische Schmerzen unterschieden werden (12, 13). In der Regel geht dem Schmerz ein Reiz voraus, er ist lokal und zeitlich begrenzt. In diesem Fall spricht man von akutem Schmerz (14). Der akute Schmerz hat als Warnsystem eine physiologisch sinnvolle, lebenserhaltende Funktion, da er schmerzvermeidendes und heilungsförderndes Verhalten auslöst (11). Schmerzen die über einen langen Zeitraum bestehen und mit keinem Auslöser in Verbindung gebracht werden können bezeichnet man als chronische Schmerzen (14). Chronischer Schmerz hat seine Bedeutung als Warnsystem verloren und hat keinen physiologischen Nutzen. Er ist als eigenständige Erkrankung im Sinne einer Schmerzkrankheit anzusehen (11).

Akuter Schmerz zeigt an, dass der Körper geschädigt oder verletzt wurde (7). Häufige Auslöser sind Operationen, traumatische Verletzungen, Gewebeschäden oder entzündliche Prozesse (11, 12). Die Intensität ist meist mit dem Ausmaß der Gewebeschädigung assoziiert (14). Die Dauer beschränkt sich in der Regel auf einen Monat, bei persistierenden Beschwerden spricht man vom chronifizierenden Schmerz.

Die IASP bezeichnet chronische Schmerzen als solche, die über den physiologischen Heilungsprozess hinaus andauern (15). Die deutsche Schmerzliga schreibt, dass der Schmerz seit mindestens drei bis sechs Monaten

bestehen muss und den\*die betroffene\*n Patient\*in physisch, psychisch-kognitiv und sozial beeinträchtigt (14). Dementsprechend sind chronische Schmerzen meist charakterisiert durch ein komplexes Zusammenspiel biologischer, psychologischer und sozio-kultureller Faktoren (16). Im Rahmen der Chronifizierung kommt es zu einer pathologischen Sensitivierung des Nervensystems, es entsteht das so genannte Schmerzgedächtnis (9, 14). Das auf Schmerzen inhibitorische Endorphin-System kann das Geschehen nicht mehr ausreichend dämpfen und kontrollieren, bereits harmlose Reize führen zu Schmerzsignalen (14).

### **1.1.2.2 Einteilung anhand pathophysiologischer Mechanismen**

Anhand neurophysiologischer Mechanismen kann Schmerz in nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Schmerz unterteilt werden (12). Als Nozizeption wird die Aufnahme potenziell schädigender Reize über periphere Nervenendigungen, sogenannte Nozizeptoren, die Umwandlung in elektrische Erregung und ihre Verarbeitung im peripheren und zentralen Nervensystem verstanden (7, 9, 10, 12). Nozizeptiver Schmerz wiederum kann in somatischen und viszeralen Schmerz unterteilt werden. Im Rahmen der somatischen Nozizeption werden fünf physiologische Prozesse durchlaufen. Die Transduktion, Konduktion und Transmission beschreiben die Aktivierung der peripheren Nozizeptoren, die Weiterleitung eines Aktionspotentials zum zweiten Neuron, sowie die Transmission auf das zweite Neuron im Hinterhorn des Rückenmarks. Unter der Perzeption versteht man die sensorische und affektive Verarbeitung der Information. Die Schmerzerfahrung wird durch die Modulation dieser verarbeiteten Informationen geformt (12).

Viszeraler Schmerz ist nicht immer Zeichen einer viszeralen Verletzung (12). Adäquate Reize zur Erregung viszeraler Nozizeptoren unterscheiden sich von denen somatischer Rezeptoren. Schmerzen, welche von inneren Organen ausgehen, entstehen durch Dehnung von Hohlorganen, Traktion der Mesenterien, Hypoxie sowie Ischämie von Organen, oder chemische Stimuli. Damit sind endogene Mediatoren inflammatorischer Prozesse gemeint (17). Viszerale Schmerzen sind diffus und schwer lokalisierbar, strahlen in andere Körperregionen

aus und sind mit motorischen und vegetativen Reaktionen wie Übelkeit und Erbrechen vergesellschaftet (12).

Der nicht-nozizeptive Schmerz wird in neuropathischen und psychogenen Schmerz unterteilt (12). Der neuropathische Schmerz entsteht durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems, welches für die Vermittlung körpereigener Informationen verantwortlich ist. Es kann sowohl das zentrale, als auch das periphere Nervensystem betroffen sein (7, 12). Diese Art von Schmerzen, allgemein als Neuralgien bezeichnet, werden seltener direkt an der Läsionsstelle verspürt, sondern im Bereich der rezeptiven Felder der geschädigten afferenten Fasern, den so genannten Projektionsfeldern. Nach ihrer Entstehungsursache lassen sich neuropathische Schmerzen in zwei Gruppen unterteilen. Einerseits können sie durch mechanische Schädigungen, beispielsweise im Rahmen eines Bandscheibenvorfalles mit Wurzelkompression, verursacht werden, die zu Dauerschmerzen in den entsprechenden Innervationsarealen führen. Andererseits führen entzündliche oder degenerative Prozessen zu neurogenen Schmerzen, Beispiele sind die diabetische Neuropathie oder Schädigungen der Spinalganglien durch Herpes-Zoster-Viren (10).

Bei der Schmerzempfindung ist die psychogene Komponente nicht außer Acht zu lassen. Es gibt eine Vielzahl psychologischer Faktoren, die Einfluss auf die Verarbeitung und Reaktion von Schmerzen haben. Zu diesen Faktoren zählen unter anderem die Aufmerksamkeit, die kognitive und emotionale Verarbeitung oder Coping-Strategien (18). Die Definition, dass Schmerz als ein unangenehmes sensorisches und emotionales Erlebnis mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung beschrieben wird, sagt auch aus, dass die kortikale Verarbeitung auf den Prozess einwirkt und Schmerz demnach auch ohne Aktivierung nozizeptiver Vorgänge empfunden werden kann (10).

### 1.1.3 Mechanismen und Entstehung

Entsprechend dem Verlauf der Schmerzbahn lassen sich nozizeptive Vorgänge einzelnen Stationen zuordnen. Die Rezeptoren für die Aufnahme noxischer Reize sind die Nozizeptoren (10). Hierbei handelt es sich um periphere, freie Nervenendigungen sensibler Neuronen, die sich unter anderem in Epidermis und Dermis der Haut, in Gelenkkapseln, Sehnen und im Bindegewebe von Skelettmuskulatur, Blut- und Lymphgefäßen befinden. Sie werden durch mechanische und thermische Reize, sowie durch zahlreiche Elektrolyte und chemische Mediatoren, welche vor allem im Rahmen einer Entzündungsreaktion ausgeschüttet werden, erregt. In Abhängigkeit von der Faserklasse des afferenten Axons können zwei Typen freier Nervenendigungen unterschieden werden (9). Die myelinisierten A $\delta$ -Fasern sind schnell leitende Fasern (10-25 m/s), erlauben eine gute Schmerzlokalisierung und vermitteln scharfe, stechende Schmerzen. Sie dienen neben der Nozizeption auch der Kälteempfindung und Mechanorezeption. Davon zu unterscheiden sind die unmyelinisierten C-Fasern. Die Stimulation sensibler Nervenendigungen von diesem langsam leitenden Fasertyp (0.5-2 m/s) ruft einen dumpfen und brennenden Schmerz hervor (11). Die Qualität der Schmerzempfindung wird somit vorwiegend von der Art der erregten Nozizeptoren bestimmt (10). Nach der Transduktion am Nozizeptor werden die Impulse im peripheren Nerv über afferente A $\delta$ - und C-Fasern, deren Somata im Spinalganglion lokalisiert sind, zum Spinalnerv und weiter über dessen hintere Wurzel zum Hinterhorn des Rückenmarks geleitet. Hier erfolgt die erste synaptische Umschaltung auf Projektionsneuronen, die für die Weiterleitung nozizeptiver Impulse ins Gehirn verantwortlich sind, sowie auf Interneuronen, die in Reflexkreise eingeschaltet sind. Ein Teil der Projektionsneuronen (sogenannte WDR-Neuronen, für „wide dynamic range“) tritt mit Afferenzen verschiedener Sinnesmodalitäten in Kontakt. Durch eine Übererregbarkeit der WDR-Neuronen wird die Allodynie erklärt, bei der Schmerzen durch Reize hervorgerufen werden, die normalerweise nicht als schmerzhaft empfunden werden. Interneurone hingegen können Schmerzimpulse verstärken oder hemmen. Ihre Axone bilden exzitatorische, vorwiegend aber inhibitorische Synapsen mit den Projektionsneuronen im Hinterhorn (9).

Die nozizeptiven Impulse werden dann zur weiteren Informationsverarbeitung an supraspinale Strukturen wie den Thalamus, die Formatio reticularis, das Mesencephalon oder das limbische System weitergeleitet. Im Thalamus erfolgt einerseits die Umschaltung und Weiterleitung sensorischer Informationen. Andererseits selektiert er die Informationen, die zum zerebralen Kortex gelangen, er ist das „Tor zum Bewusstsein“ (9). Vom Thalamus aus werden die nozizeptiven Impulse zu höheren kortikalen Zentren weitergeleitet. Diese Zentren verknüpfen Ängste, Erwartungen oder auch negatives, emotionales Verhalten mit Schmerzen. Sie sind beteiligt an der Gedächtnisabrufung, Schmerzlokalisierung und -interpretation, der Bildung und Speicherung emotionsbehafteter Erinnerungen sowie an Lernprozessen (19).

#### **1.1.4 Schmerzassessment**

Schmerz ist eine individuelle Erfahrung, die durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst wird (7). Diese Eigenschaft macht eine objektive Messung von Schmerzen unmöglich. Um eine möglichst zuverlässige Einschätzung zu erlauben, wurde bereits eine Vielzahl an Instrumenten entwickelt (20).

Ein häufig genutztes Tool ist dabei die numerische Rating-Skala (NRS) oder die visuelle Analogskala (VAS). Sie eignen sich besonders zur Quantifizierung der momentan verspürten Schmerzintensität. Dabei sind sie der verbalen Rating-Skala (VRS) überlegen.

- Die NRS kann Werten von null bis zehn einnehmen, wobei null „keine Schmerzen“ und zehn „die am schlimmsten vorstellbaren Schmerzen“ beschreibt
- Die VAS besteht aus einer horizontalen oder vertikalen, meist zehn Zentimeter messenden, Linie. Die beiden Endpunkten stehen entsprechend für die zwei Schmerzextreme „keine Schmerzen“ und „die am schlimmsten vorstellbaren Schmerzen“
- Die VRS wird über verbale Abstufungen definiert. Die Beschreibung des Schmerzes reicht von „kein“, „mäßig“, „mittelstark“, „stark“, bis hin zu „stärkster vorstellbarer“ Schmerz (21)

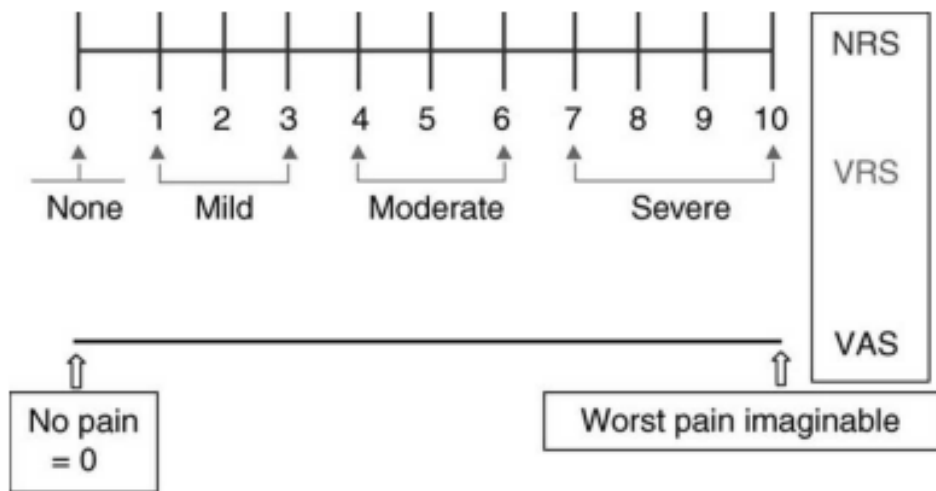


Abbildung 1: Häufig verwendete Skalen zur Bewertung der Schmerzintensität: NRS, VRS, VAS (20)

Für Personengruppen, die zu keiner validen Äußerung fähig sind, gibt es auch die Möglichkeit des Gebrauchs eines Messverfahrens mittels einer „Gesichter-Skalierung“, die so genannte Faces Pain Scale (FPS). Zu diesen Gruppen zählen beispielsweise pädiatrische, aber auch demente Patient\*innen (20).

### 1.1.5 Schmerztests

Relevante Parameter zur Beurteilung der Nozizeption im Rahmen von Schmerztests sind die Schmerzwahrnehmungsgrenze, die Schmerztoleranz sowie die Schmerzintensität. Unter der Schmerzwahrnehmungsgrenze versteht man den Zeitpunkt, zu dem erstmals Schmerzen verspürt werden, unter der Schmerztoleranz den Zeitpunkt, an dem die Schmerzen nicht mehr erträglich sind und die Schmerzintensität gibt die Stärke der akut verspürten Schmerzen an, beurteilt mittels der beschriebenen Tools. Im Weiteren werden nur diejenigen besprochen, die auch in den untersuchten Studien verwendet wurden.

#### 1.1.5.1 Cold Pressor Test

Der CPT wurde ursprünglich entwickelt, um bei Proband\*innen eine kardiovaskuläre Antwort hervorzurufen und so deren sympathische Reaktion zu beurteilen (22, 23). Da neben dieser autonomen Reaktion auch Schmerzen durch

den CPT hervorgerufen werden, ist dieser als Test der Nozizeption anerkannt (24).

Der\*Die Patient\*in muss zur Durchführung üblicherweise eine Hand oder einen Fuß für ein bis drei Minuten in Eiswasser (null bis vier Grad Celsius) eintauchen. Zur Evaluierung der Nozizeption werden sowohl der Zeitpunkt, zu welchem erstmals Schmerzen verspürt werden, als auch der Zeitpunkt, zu welchem die Hand aufgrund von Schmerzen aus dem Wasser genommen wird, vermerkt.

### **1.1.5.2 Heat-Pain Test**

Eine Testung der Schmerztoleranz ist ebenfalls möglich mittels Hitze. Hierfür werden entweder Kontaktelektroden oder Wärmestrahler verwendet. Zur Durchführung wird die Temperatur auf der Haut mithilfe dieser Wärmequellen kontinuierlich erhöht, bis die Schmerzgrenze erreicht wird. Die genaue Durchführung dieses Tests variiert stark zwischen unterschiedlichen Zentren. Dyck et al. beschreiben einen standardisierten und validierten Heat-Pain Test (25).

### **1.1.5.3 Capsaicin**

Capsaicin verursacht eine chemische Reizung über eine Aktivierung peripherer Nozizeptoren. Dadurch kommt es zu einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren sowie einer zentralen Sensibilisierung. Zur experimentellen Provokation der Schmerzen werden sowohl topische als auch intrakutane Präparate verwendet (26).

## 1.2 Nikotin

Nikotin ist das Hauptalkaloid der Tabakpflanze, deren getrockneten und fermentierten Blätter zu verschiedenen Produkten wie Zigarren und Zigaretten verarbeitet werden. Es entfaltet seine Wirkung über einen Agonismus an neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR). Die im Rahmen des Tabakrauchens üblicherweise aufgenommenen Mengen aktivieren vegetative Ganglien und das Nierenmark. Dies führt in weiterer Folge zu einer Reihe vegetativer Symptome sowie zur Ausschüttung von Adrenalin (27).

In Zigaretten sind über 9000 chemische Stoffe enthalten. Von diesen ist Nikotin sowohl die psychoaktivste Substanz als auch am stärksten assoziiert mit der Entwicklung einer Sucht (28).

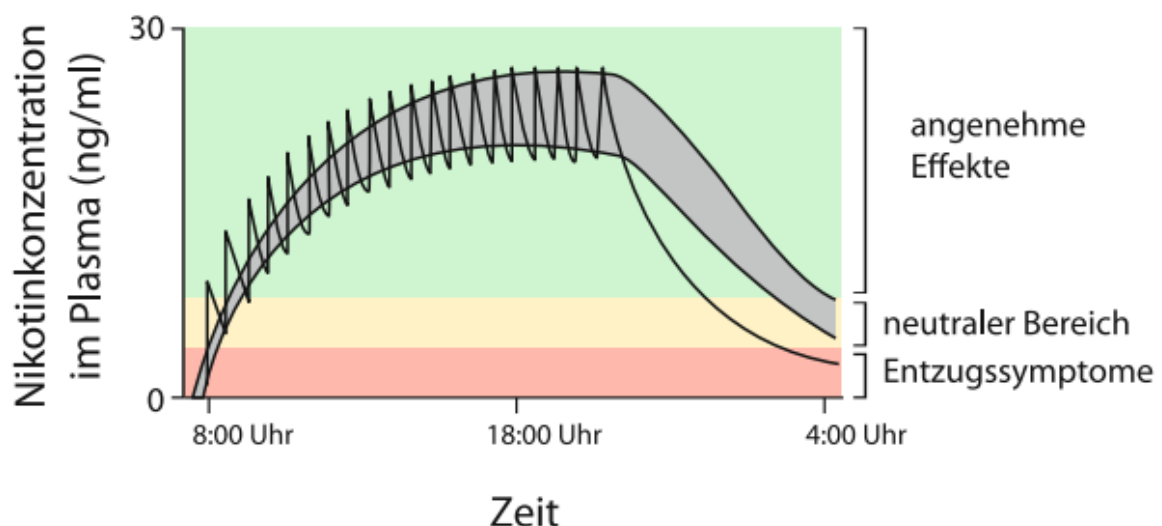


Abbildung 2: Tagesverlauf der Nikotinplasmakonzentration bei mittelstarken Zigarettenraucher\*innen (27)

Die Aufnahmequote von Nikotin ist abhängig von der Art des Tabakrauchens und der Tabakzubereitung. Auch bei einfachem Paffen von Pfeifen- oder Zigarrenrauch kommt es zur partiellen Aufnahme von Nikotin über Mund- und Nasenschleimhaut. Zigarettenrauch hingegen wird fast vollständig über die Alveolen der Lunge aufgenommen, wodurch es zu einer Umgehung der Leber kommt. Dies führt zu einem raschen Anstieg der Nikotinkonzentration in Blut und

Gehirn. Die Plasmahalbwertszeit von Nikotin beträgt ein bis zwei Stunden. Ein geringer Teil des Nikotins wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, ca. 90% wird in der Leber zu Cotinin metabolisiert, welches in weiterer Folge teils ausgeschieden und teils metabolisiert wird (27).

### **1.2.1 Rezeptoren und Wirkmechanismen von Nikotin**

Wie bereits erwähnt entfaltet Nikotin seine Wirkung über einen Agonismus an nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (27). Diese zählen zur Familie der Cys-Loop-Rezeptoren und sind damit ligandengesteuerte Ionenkanäle. Andere Vertreter dieser Gruppe sind beispielsweise GABA<sub>A</sub>-, Glycin- oder Serotonin-Rezeptoren. Sie besitzen eine pentamere Grundstruktur, fünf Untereinheiten sind angeordnet um einen wassergefüllten Kanal, der den Einfluss von Na<sup>+</sup> und Ca<sup>2+</sup> erlaubt. Bei den Untereinheiten können Alpha ( $\alpha$ 2-  $\alpha$ 7,  $\alpha$ 9,  $\alpha$ 10) – und Beta-Einheiten ( $\beta$ 2-  $\beta$ 4) unterschieden werden. Aus der Kombination dieser Untereinheiten ergeben sich in weiterer Folge die Funktionen der Rezeptoren. Zusätzlich können die Eigenschaften eines Rezeptors durch Bindung einer weiteren Untereinheit modifiziert werden (29). Die zwei häufigsten Rezeptoren sind der homomere  $\alpha$ 7-Rezeptor, dieser hat nur eine geringe Affinität zu Nikotin und desensibilisiert sehr schnell, sowie der heteromere  $\alpha$ 4 $\beta$ 2-Rezeptor, welcher eine sehr hohe Affinität zu Nikotin hat und nur langsam desensibilisiert (28).

Im zentralen Nervensystem sind die nAChR vorwiegend präsynaptisch gelegen, wodurch sie ihre Wirkung über die Modulation der Neurotransmitterfreisetzung (Dopamin, Serotonin, Glutamat, GABA, Histamin, Norepinephrin) entfalten. Über das mesolimbische System, das Zentrum des Belohnungssystems, beeinflusst Nikotin beispielsweise die Ausschüttung von Dopamin. Dopaminerge Neuronen, die in den Nucleus accumbens, den präfrontalen Kortex, die Amygdala und den Hippocampus projizieren, werden durch nAChR aktiviert und schütten daraufhin den Neurotransmitter aus. Die Dopaminausschüttung, insbesondere im Nucleus accumbens, ist assoziiert mit der aufweckenden und verstärkenden Wirkung der meisten Drogen (28). In der Peripherie führt die Aktivierung nikotinischer Rezeptoren zur Ausschüttung von Epinephrin und Glucose, wodurch Blutdruck, Atmung und Herzfrequenz ansteigen (30).

Nach langfristiger Stimulation des Belohnungssystems durch Nikotin kommt es zur Adaptation neuronaler Strukturen, nAChR werden vermehrt auf der Oberfläche exprimiert und benötigen höhere Dosen an Nikotin, um erregt zu werden. Die fehlende Aktivierung dieser Rezeptoren im Rahmen einer Raucherentwöhnung führt zu einem Entzugssyndrom mit physischen, affektiven und kognitiven Einschränkungen (28). Zu den Symptomen zählen unter anderem eine depressive Stimmung, Angst, Schlaflosigkeit, Konzentrationsstörungen sowie eine Appetit – und Gewichtssteigerung (31).

### **1.2.2 Nikotin und Schmerz**

Rauchen ist bereits als Risikofaktor für akute und chronische Schmerzen bekannt (32, 33). Chronische Rückenschmerzen treten in Raucher\*innen häufiger auf als in der Normalbevölkerung. Diese entstehen aufgrund einer Minderversorgung der Bandscheiben und damit einhergehender degenerativer Veränderungen. Ebenso sind Raucher\*innen häufiger von Knieschmerzen betroffen, da Knorpeldefekte und eine verminderte Knorpelsubstanz mit einer positiven Raucheranamnese einhergehen. Eine Studie des „US Departement of Health and Human Services“ konnte zeigen, dass ein Großteil der Patient\*innen mit Clusterkopfschmerzen Raucher\*innen sind. Des Weiteren konnte unabhängig von der Erkrankung gezeigt werden, dass Schmerzen und funktionelle Einschränkungen in der Gruppe der Raucher\*innen größer sind als bei Nichtraucher\*innen (31).

Paradoxerweise zeigen einige Studien, dass Nikotin eine vorübergehende analgetische Wirkung hat. Dieser Effekt wird durch das Geschlecht, die Art des Schmerzreizes sowie die Nikotindosis beeinflusst (31). Während beim CPT konstant analgetische Wirkungen nachgewiesen werden können, ist kein Unterschied in der Schmerztoleranz bei Wärme – oder elektrischen Stimuli erkennbar. Postoperative Schmerzen sind durch systemische Nikotinverabreichung ebenfalls geringer, wie in mehreren Studien gezeigt werden konnte (34-36). Diese Ergebnisse zeigen den Mechanismus eines positiven Feedbacks auf. Rauchen reduziert den akuten Schmerz, wodurch im Gegenzug das Rauchverhalten positiv verstärkt wird (31).

Neben einer direkten analgetischen Wirkung von Nikotin über nAChR tritt eine Beeinflussung der Schmerz Wahrnehmung durch das endokrine System, genauer die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, auf. Eine Aktivierung, physiologisch geschieht dies in Stresssituationen, kann die Schmerzgrenze erhöhen sowie die Schmerzsensibilität senken. Nikotin führt ebenso zu einer Aktivierung der Achse, durch langfristigen Konsum kommt es allerdings zur Desensibilisierung und Toleranzentwicklung (31).

### **1.2.3 Therapeutischer Einsatz von Nikotin**

Eine langfristige Raucherentwöhnung erfolgt in erster Linie durch die eigene Willenskraft und ist für viele Betroffene nur schwer zu erreichen. Die hohe Rückfallquote von 80% zeigt das (27). Von ärztlicher Seite kann die Entwöhnung mittels objektiver Aufklärung sowie die Anbindung an eine psychotherapeutische Betreuung unterstützt werden. Bei stark Abhängigen mit hoher Motivation kann die Entwöhnung pharmakologisch unterstützt werden, unter anderem mittels Nikotin im Rahmen der Nikotinersatztherapie. Hierzu erfolgt die langfristige Nikotinzufuhr mit schrittweiser Dosisreduktion über mehrere Wochen. Gängige Mittel sind Nikotinkaugummi, Nikotinplaster oder Nikotinsprays (27).

Alternative Methoden sind die Gabe von Vareniclin, ein synthetischer partieller Agonist am nAChR-Subtyp  $\alpha 4\beta 2$ , oder Bupropion, ein selektiver Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (27, 28).

## 2 Methoden

Diese Arbeit ist eine systematische Übersichtsarbeit. Im Zuge der Literaturrecherche wurden Studien aus den Datenbanken „Pubmed“ sowie „Web of Science“ hinzugezogen.

Smoking OR cessation OR Nicotine OR Tobacco OR abstinence OR withdrawal OR deprivation OR abstinent OR deprived  allodyn* OR analg* OR arthralg* OR brachialg* OR causalg* OR cephalalg* OR cephalea OR cervicodyn* OR colic OR eudyn* OR fibromyalg* OR headache OR hyperalg* OR hypoalg* OR hyperpath* OR maldyn* OR migraine OR neuralg* OR nocicept* OR odontalg* OR ophthalmodyn* OR vulvodyn* OR otalg* OR pain* OR radicul* OR toothache OR orchidodyn* OR coccygodyn* OR CRPS OR nuchalg* OR lumbalg* OR lumboischialg* OR cervicobrachial*  trial OR study OR placebo OR control* OR RCT
---

*Tabelle 1: Suchstrategie*

Es wurde bevorzugt nach kontrollierten Interventionsstudien gesucht, welche den Einfluss einer Raucherentwöhnung auf akute sowie postoperative Schmerzen untersuchen. Die gefundene Literatur aus der initialen Recherche wurde daraufhin in die Webapp „Rayyan QCRI“ importiert, um in einem mehrstufigen Selektionsprozess die Arbeiten mit wertvollen Informationen herauszufiltern. Hierfür erfolgte in einem ersten Schritt ein Titelscreening, zum Ausschluss der nicht auf die definierten Kriterien zutreffenden Studientitel. Veröffentlichungen, bei denen sich im Titel kein Exklusionsgrund finden ließ, wurden im zweiten Schritt mittels eines Abstract Screenings begutachtet, hier wurde die Literatur auch hinsichtlich des thematischen Bezugs beurteilt. Abschließend erfolgte ein Volltextscreening der verbleibenden Studien. Die danach verbleibenden Arbeiten bilden die Grundlage für diese Diplomarbeit. Zur besseren Übersicht und zum

Vergleich wurden die verbliebenen Studien mit ihren wichtigsten Punkten in eine Tabelle eingegliedert (siehe Tabellen 2-8: Studienübersicht).

Aufgrund der Fragestellung und der untersuchten Patientengruppe ist ein randomisiertes und verblindetes Studiendesign nicht durchführbar. Zu der gesuchten Population zählen männliche und weibliche Raucher\*innen, aufgrund des Konsums von Zigaretten ist das Mindestalter auf 14 Jahre gelegt worden. Um eine Relevanz und Aussagekraft der Arbeit zu ermöglichen, werden nur Veröffentlichungen inkludiert, die sich mit akuten Schmerzen in Zusammenhang mit einer Raucherentwöhnung beschäftigen. Akuter Schmerz wurde als solcher definiert, wenn er nicht länger als 3 Monate besteht. Somit wurden alle Untersuchungen in die Bewertung miteinbezogen, bei denen die Schmerzen spätestens drei Monate nach Beginn der Raucherentwöhnung evaluiert wurden. Bezüglich der Ursache der Schmerzen mussten diese bewusst ausgelöst werden durch Schmerztests, im Rahmen anderer Erkrankungen oder postoperativ auftreten. Für die Inklusion der Interventionen war die Durchführung einer Raucherentwöhnung, unabhängig von der Dauer, notwendig. Als primärer Outcome wurden schmerzrelevante Parameter (Schmerzwahrnehmungsgrenze, Schmerztoleranz und Schmerzintensität), sowie der postoperative Opioidbedarf definiert.

### 3 Ergebnisse – Resultate

Die letzte Literatursuche wurde im Dezember 2021 durchgeführt. Insgesamt wurden 1471 Arbeiten gefunden. Nach einem Titel-Screening konnte die Studienanzahl auf 69 Arbeiten reduziert werden. Im Anschluss wurde diese Anzahl durch ein Abstract-Screening auf 17 und mit schlussentlichem Volltext-Screening auf 13 passende Arbeiten reduziert.

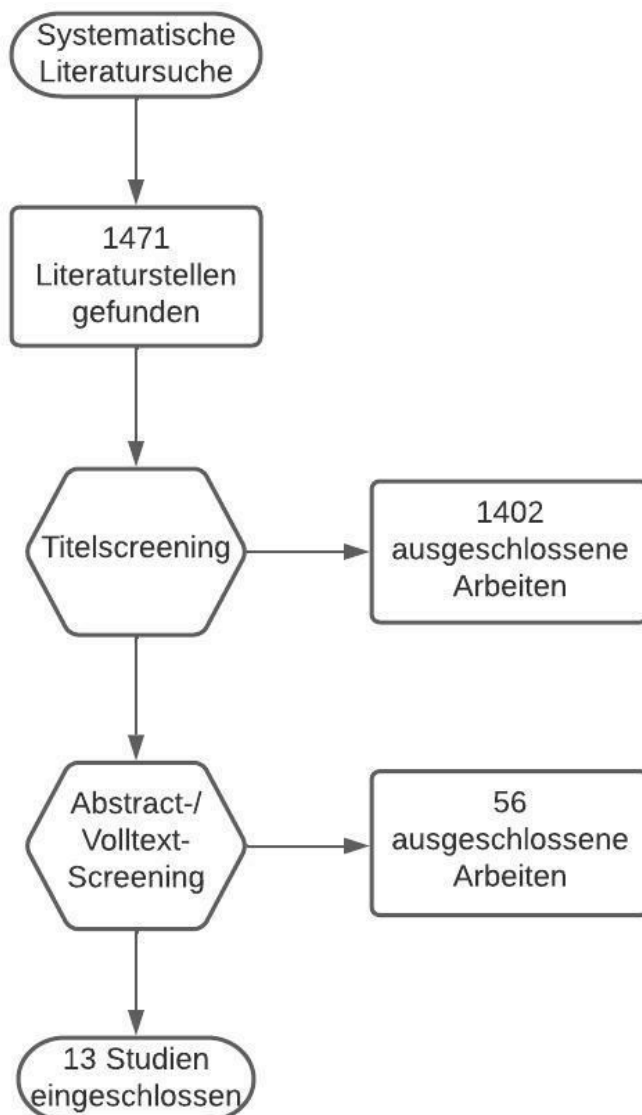


Abbildung 3: Literaturscreeningprozess

Die für diese Arbeit verwendeten Studien schlossen summativ 1535 Proband\*Innen ein. Davon waren 903 Männer (58.8%) und 632 Frauen (41.2%). Von den 13 Studien beschäftigten sich drei nur mit Männern, zwei nur mit Frauen und die restlichen acht inkludierten beide Geschlechter. Bei einer Arbeit beschäftigte man sich mit akuten Schmerzen von Jugendlichen im Alter von 14 bis 18 Jahren. Die übrigen setzen sich mit erwachsenen Patient\*innen, teils ohne und teils mit Alterseinschränkungen, auseinander. Die älteste der verwendeten Forschungsergebnisse wurde im Jahr 2004 veröffentlicht. Alle Übrigen erschienen zwischen 2008 und 2021. Im nachfolgenden Teil werden zur besseren Übersicht und zum Vergleich die verbliebenen Studien mit ihren wichtigsten Punkten in eine Tabelle eingegliedert (siehe Tabellen 2-8: Studienübersicht)

<b>Studientitel</b>	<b>Nicotine Deprivation Increases Pain Intensity, Neurogenic Inflammation, and Mechanical Hyperalgesia among Daily Tobacco Smokers</b>	<b>Nicotine Deprivation Produces Deficits in Pain Perception that are Moderately Attenuated by Caffeine Consumption</b>
<b>Autor*innen</b>	Joseph W. Ditre, Emily L. Zale, Lisa R. LaRowe, Jesse D. Kosiba, and Martin J. De Vita	Brandon A. Baiamonte, Ph.D., Sarah C. Stickley, B.A., and Sarah J. Ford, B.A
<b>Jahr, Ort</b>	2018, USA	2016, USA
<b>Studiendesign</b>	Randomisierte, kontrollierte Studie	Kontrollierte Interventionsstudie
<b>Teilnehmer*innen Anzahl/Gruppengröße</b>	N=165, 3 Gruppen a) 12-24h Nikotinentzug (N=74) b) 2h Nikotinentzug (N=28) c) Ad libidum Raucher*innen (N=63)	N=37, 2 Gruppen a) Raucher*innen unter Nikotinentzug >2h (N=17) b) Nichtraucher*innen (N=20)
<b>Geschlecht (m./w.)</b>	m.: N=94, w.: N=71	m.: N=19, w.: N=18
<b>Altersgruppe (J.)</b>	18-65 Jahre	18-25 Jahre
<b>Durchgeführte Intervention</b>	Auftragen einer Capsaicin-Lösung	Setzen eines Schmerzreizes durch Strahlungswärme (Radiant Heat Test)
<b>Primäre(r) Outcomeparameter</b>	Auswirkung eines Nikotinentzugs auf die Schmerzintensität und das neurogene Entzündungsareal	Einfluss von Koffeinkonsum und Nikotinentzug auf die Schmerzwahrnehmung nach thermischem Schmerzreiz
<b>Ergebnis</b>	Signifikanter Anstieg der Schmerzintensität und des Entzündungsareals in der Gruppe mit 12-24h Nikotinentzug im Vergleich zu den ad libidum Raucher*innen	Signifikant verminderte Schmerztoleranz der Gruppe der Raucher*innen unter Nikotinentzug verglichen mit Nichtraucher*innen (p<0.01)

*Tabelle 2: Studienübersicht*

<b>Studientitel</b>	<b>Effects of Nicotine Deprivation on Current Pain Intensity among Daily Cigarette Smokers</b>	<b>Nicotine Withdrawal and Stress-Induced Changes in Pain Sensitivity: A Cross-sectional Investigation between Abstinent Smokers and Nonsmokers</b>
<b>Autor*innen</b>	Lisa R. LaRowe, Jesse D. Kosiba, Emily L. Zale, and Joseph W. Ditte	Motohiro Nakajima, Ph.D. and Mustafa al'Absi, Ph.D.
<b>Jahr, Ort</b>	2018, USA	2014, USA
<b>Studiendesign</b>	Randomisierte, kontrollierte Studie	Kontrollierte Interventionsstudie
<b>Teilnehmer*innen Anzahl/Gruppengröße</b>	N=137, 2 Gruppen a) Nikotinentzug 12-24h (N=74) b) Ad libidum Raucher*innen (N=63)	N=135, 2 Gruppen a) Raucher*innen mit Nikotinentzug für 48h (N=98) b) Nichtraucher*innen (N=37)
<b>Geschlecht (m./w.)</b>	m.: N=77, w.: N=60	a) m.: N=52, w.: N=46 b) m.: N=19, w.: N=18
<b>Altersgruppe (J.)</b>	18-65 Jahre	Kein Ein -bzw. Ausschlusskriterium Gruppe a → Durchschnittsalter m.: 26.5 (±2.7), w.: 34.8 (±2.8) Gruppe b → Durchschnittsalter m.: 34.9 (±1.7), w.: 35.4 (±1.8)
<b>Durchgeführte Intervention</b>	Nikotinentzug für 12h – 24h (Vergleichsgruppe ohne Einschränkung auf das Rauchverhalten)	Setzen eines Schmerzreizes mittels a) Cold-pressor-test (CPT) und b) thermal heat pain induction nach einer 1) Ruhephase und 2) Stressinduktion
<b>Primäre(r) Outcomeparameter</b>	Der aktuell verspürte Schmerz mittels NRS (0-10) ermittelt	Die Veränderungen der Schmerzwahrnehmungsgrenze (nur Intervention b) und der maximalen Schmerztoleranz nach Nikotinentzug bei Rauchern*innen
<b>Ergebnis</b>	Schmerzen treten in der Gruppe A 3,5-mal so häufig auf (p<0.05) und sind signifikant stärker (p<0.01)	Die Schmerztoleranz beim CPT nach Nikotinentzug ist signifikant vermindert verglichen mit Nichtraucher*innen (p<0.01). Keine Auswirkungen des Heat Pain Test auf die Schmerzwahrnehmung oder Schmerztoleranz

Tabelle 3: Studienübersicht

<b>Studientitel</b>	<b>Pain as a Predictor and Consequence of Tobacco Abstinence Effects Amongst African American Smokers</b>	<b>Assessment of Pain in Adolescents: Influence of Gender, Smoking Status and Tobacco Abstinence</b>
<b>Autor*innen</b>	Mariel S. Bello, Julia F. McBeth, Matthew G. Kirkpatrick, Kelly E. Dunn, Joseph W. Ditre, Lara A. Ray, Adam M. Leventhal	Kara S. Bagot, M.D, Ran Wu, M.S., Dana Cavallo, Ph.D., and Suchitra Krishnan-Sarin, Ph.D.
<b>Jahr, Ort</b>	2018, USA	2017, USA
<b>Studiendesign</b>	Kontrollierte Interventionsstudie	Kontrollierte Interventionsstudie
<b>Teilnehmer*innen Anzahl/Gruppengröße</b>	1 Gruppe (N=214) von Raucher*innen mit chronischen Schmerzen	N=96, 2 Gruppen a) Raucher*innen (N=53) b) Nichtraucher*innen (N=43)
<b>Geschlecht (m./w.)</b>	m.: N=120, w.: N=94	a) m.: N=26, w.:N=27 b) m.: N=19, w.:N=24
<b>Altersgruppe (J.)</b>	Kein Ein -bzw. Ausschlusskriterium, Durchschnittsalter: 47.7 Jahre ( $\pm 11$ Jahre)	14 – 18 Jahre
<b>Durchgeführte Intervention</b>	16h Nikotinabstinenz vs. Ad libidum Rauchen sowie verpflichtender Zigarettenkonsum vor der Beurteilung. Jede*r Teilnehmer*in hat an beiden Interventionen einmalig teilgenommen	Setzen eines Schmerzreizes mittels Cold-Pressor-Test. In der Gruppe der Raucher*innen wird der CPT nach 30 Minuten sowie nach 42h Nikotinabstinenz durchgeführt
<b>Primäre(r) Outcomeparameter</b>	Der akute Schmerz in chronischen Schmerzpatient*innen nach Nikotinabstinenz, erhoben mittels der NRS (0-10)	Die Veränderungen der Grenze der Schmerzwahrnehmung, der maximalen Schmerztoleranz sowie der Schmerzintensität nach Nikotinentzug bei Raucher*innen. Vergleich der Schmerzparameter mit der Gruppe der Nichtraucher*innen
<b>Ergebnis</b>	Akut verspürte Schmerzen nach Nikotinabstinenz sind signifikant größer ( $p=0.01$ )	Die Schmerztoleranz ist in abstinente Raucher*innen nach Nikotinabstinenz deutlich verringert ( $P<0.001$ ). Die Schmerzintensität erhöhte sich nur bei Männern signifikant nach Nikotinabstinenz ( $P=0.02$ )

Tabelle 4: Studienübersicht

<b>Studientitel</b>	<b>Beta2* nicotinic acetylcholine receptors modulate pain sensitivity in acutely abstinent tobacco smokers</b>	<b>Association between Postoperative Opioid Requirements and the Duration of Smoking Cessation in Male Smokers after Laparoscopic Distal Gastrectomy with Gastroduodenostomy</b>
<b>Autor*innen</b>	Kelly P. Cosgrove, Ph.D., Irina Esterlis, Ph.D., Sherry McKee, Ph.D., Frederic Bois, Ph.D., David Alagille, Ph.D., Gilles D. Tamagnan, Ph.D., John P. Seibyl, M.D., Suchitra Krishnan-Sarin, Ph.D., Julie K. Staley, Ph.D.	Chan-Sik Kim, Ji Hoon Sim, Yujin Kim, Seong-Soo Choi, Doo-Hwan Kim, Jeong-Gil Leem
<b>Jahr, Ort</b>	2010, USA	2021, Korea
<b>Studiendesign</b>	Kontrollierte Interventionsstudie	Kohortenstudie
<b>Teilnehmer*innen Anzahl/Gruppengröße</b>	N=24, 1 Gruppe a) Raucher*innen	N=144, 3 Gruppen a) Nichtraucher*innen (N=34) b) Rauchabstinenz < 1 Monat (N=42) c) Rauchabstinenz > 1 Monat (N=68)
<b>Geschlecht (m./w.)</b>	m.: N=13 w.: N=11	m.: N=144
<b>Altersgruppe (J.)</b>	18-51 Jahre alt	Durchschnittsalter: Gruppe A 59.9 ± 10.8 Jahre Gruppe B 52.7 ± 9.9 Jahre Gruppe C 60.1 ± 11.5 Jahre
<b>Durchgeführte Intervention</b>	Setzen eines Schmerzreizes mittels Cold-Pressor-Test. Der CPT wird 3-4h nach der letzten Zigarette sowie 7-13 Tage nach der letzten Zigarette durchgeführt	Laparoskopische, distale Gastrektomie mit Gastroduodenoskopie
<b>Primäre(r) Outcomeparameter</b>	Die Veränderungen der Grenze der Schmerzwahrnehmung und der maximalen Schmerztoleranz nach Nikotinentzug.	Postoperativer Opioidbedarf in den ersten 48h nach der Operation
<b>Ergebnis</b>	Sowohl die Grenze der Schmerzwahrnehmung als auch die maximale Schmerztoleranz war 3-4h nach der letzten Zigarette herabgesetzt, jedoch nicht statistisch signifikant (p=0.14 und p=0.1)	Gruppe B hatte einen signifikant höheren Opioidbedarf (p<0.001) als Gruppe A und C

*Tabelle 5: Studienübersicht*

<b>Studientitel</b>	<b>Effect of preoperative smoking cessation on postoperative pain outcomes in elderly patients with high nicotine dependence</b>	<b>The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery</b>
<b>Autor*innen</b>	Shuai Zhao, Fan Chen, Dunwei Wang, Hongdan Wang, Wei Han, Yuan Zhang	Bram Balduyck, Peyman Sardari Nia, Anouschka Cogen, Yanina Dockx, Patrick Lauwers, Jeroen Hendriks, Paul Van Schil
<b>Jahr, Ort</b>	2018, China	2011, Belgien
<b>Studiendesign</b>	Kohortenstudie	Prospektive Kohortenstudie
<b>Teilnehmer*innen Anzahl/Gruppengröße</b>	N=107, 3 Gruppen a) Rauchabstinenz für < 3 Wochen (N=36) b) Rauchabstinenz > 3 Wochen (N=38) c) Nichtraucher*innen (N=33)	N=70, 4 Gruppen a) Nichtraucher*innen (N=9) b) Frühere Raucher*innen, abstinent vor Krebsdiagnose (N=20) c) Frühere Raucher*innen, abstinent nach Krebsdiagnose (N=6) d) Raucher*innen (N=35)
<b>Geschlecht (m./w.)</b>	m.: N=107	a) m.: N=4, w.: N=5 b) m.: N=16, w.: N=4 c) m.: N=6 d) m.: N=23, w.: N=12
<b>Altersgruppe (J.)</b>	60 – 70 Jahre	a) 62.0 ± 13.3 Jahre alt b) 67.0 ± 8.1 Jahre alt c) 59.5 ± 8.1 Jahre alt d) 59.0 ± 9.5 Jahre alt
<b>Durchgeführte Operation</b>	Radikale, thorakoskopische Resektion eines Lungenkarzinoms	Operation eines Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)
<b>Primäre(r) Outcomeparameter</b>	Postoperativer Sufentanilbedarf in den ersten 48h nach der Operation	Einfluss des präoperativen Raucherstatus auf die postoperative Lebensqualität (QoL)
<b>Ergebnis</b>	Gruppe A hat signifikant höheren Opioidbedarf (p<0.05) als Gruppe B und C. Gruppe B hat signifikant höheren Opioidbedarf (p<0.05) als Gruppe C	Teilnehmer*innen der Gruppe B zeigten im 1. Monat postoperativ (MPO) verstärkte Schmerzen (p=0.03), Teilnehmer*innen der Gruppe C zeigten bis zum 6. Monat postoperativ signifikant stärkere Schmerzen (1.MPO p=0.00, 3.MPO p=0.01, 6.MPO p=0.02)

*Tabelle 6: Studienübersicht*

<b>Studientitel</b>	<b>Decreased pain tolerance before surgery and increased postoperative narcotic requirements in abstinent tobacco smokers</b>	<b>Female Smokers Have Increased Postoperative Narcotic Requirements</b>
<b>Autor*innen</b>	Ling Shen, Kai Wei, Qianbo Chen, Haibo Qiu, Yong Tao, Qiang Yao, Jinchao Song, Chengjian Li, Liang Zhao, Yantao Liu, Zhijie Lu	Jack R. Woodside, Jr., MD
<b>Jahr, Ort</b>	2017, China	2008, USA
<b>Studiendesign</b>	Retrospektive Kohortenstudie	Retrospektive Kohortenstudie
<b>Teilnehmer*innen Anzahl/Gruppengröße</b>	N=148, 2 Gruppen a) Nichtraucher*innen (N=68) b) Rauchabstinenz < 1 Monat (N=80)	N=169, 3 Gruppen a) Nichtraucher*innen (N=83) b) Rauchabstinenz > 1 Monat (N=33) c) Raucher*innen (N=53)
<b>Geschlecht (m./w.)</b>	m.: N=148	w.:N=169
<b>Altersgruppe (J.)</b>	Gruppe A 48.8 ± 11.1 Jahre Gruppe B 50.6 ± 8.9 Jahre	Durchschnittsalter: Gruppe A 36.8 Jahre Gruppe B 40.0 Jahre Gruppe C 33.2 Jahre
<b>Durchgeführte Operation/Intervention</b>	1) Leberresektion 2) Präoperatives Assessment der Schmerzwahrnehmungsgrenze mittels elektrischer Stimuli	Operationen der Beckenregion: Sectio caesarea, abdominelle und vaginale Hysterektomie
<b>Primäre(r) Outcomeparameter</b>	Postoperativer Opioidbedarf (Recue-Analgesie und PCA) sowie Schmerzintensität mittels der VAS in den ersten 48h nach der Operation	Postoperativer Opioidbedarf Hierfür wurden jeweils 12h-Intervalle herangezogen
<b>Ergebnis</b>	Sowohl die Menge der Rescue-Analgesie (p<0.05), der Opioid-Verbrauch über die PCA (p<0.0125) als auch die Schmerzintensität (p<0.0125) waren in der Gruppe der abstinenten Raucher*innen höher. Auch zeigte die Gruppe B eine signifikante Senkung der Schmerzwahrnehmungsgrenze (p<0.001)	Patient*innen der Gruppe A hatten einen signifikant geringeren Opioid-Verbrauch (p=0.02) als Patient*innen der Gruppe B und C. Zwischen der Gruppe B und C gab es keinen Unterschied im Bedarf.

*Tabelle 7: Studienübersicht*

<b>Studientitel</b>	<b>Postoperative Opiate Analgesia Requirements of Smokers and Nonsmokers</b>
<b>Autor*innen</b>	Freddy M Creekmore, Ralph A Lugo, Kevin J Weiland
<b>Jahr, Ort</b>	2004, USA
<b>Studiendesign</b>	Retrospektive Kohortenstudie
<b>Teilnehmer*innen Anzahl/Gruppengröße</b>	N=89, 2 Gruppen a) Raucher*innen (N=20) b) Nichtraucher*innen (N=69)
<b>Geschlecht (m./w.)</b>	a) m.: N=17, w.: N=3 b) m.: N=48, w.: N=21
<b>Altersgruppe (J.)</b>	a) 56.9 ± 8.3 Jahre alt b) 67.3 ± 11.4 Jahre alt
<b>Durchgeführte Operation/Intervention</b>	Abrupte Nikotinabstinenz zum Spitalseintritt zur Durchführung einer Koronararteriellen-Bypass-Operation (CABG)
<b>Primäre(r) Outcomeparameter</b>	Menge der postoperativ benötigten, opioidhaltigen Schmerzmedikamente
<b>Ergebnis</b>	Abstinente Raucher*innen benötigen postoperativ normiert auf das Gewicht 23% (p=0.027) und normiert auf den BMI 33% (p=0.023) mehr Opioide als Nichtraucher*innen

*Tabelle 8: Studienübersicht*

## 4 Diskussion

Es wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche 13 klinische Studien gefunden, die sich mit der Entstehung von Schmerzen nach einer Raucherentwöhnung befassen. Diese wurden bezüglich schmerzrelevanter Outcomeparameter sowie der Dauer der durchgeführten Raucherentwöhnung gegenübergestellt. Es werden einerseits Schmerzen, die mittels verschiedener Tests bewusst ausgelöst werden, andererseits postoperative Schmerzen und der postoperative Opioidbedarf betrachtet.

In den untersuchten Studien besteht eine hohe Heterogenität hinsichtlich der Studienmethodik. Es werden verschiedene Schmerztests durchgeführt, die Dauer der Raucherentwöhnung unterscheidet sich und es werden mehrere schmerzrelevante Outcomeparameter betrachtet. Dennoch kann in dieser Arbeit die Erwartungshaltung, dass es durch einen Zigarettenentzug zu einer Phase mit verminderter Schmerztoleranz sowie erhöhter Schmerzintensität kommt, größtenteils bestätigt werden.

Es konnten acht Untersuchungen zu akutem Schmerz nach Entzug von Zigaretten gefunden werden. Bei drei Veröffentlichungen wurde nach einer Raucherentwöhnung ein Cold-Pressor-Test durchgeführt, bei zwei erfolgte die Durchführung eines Heat-Pain-Test, bei einer erfolgte die Applikation einer Capsaicin-Lösung, bei einer Veröffentlichung wurde die Schmerzwahrnehmungsgrenze mittels elektrischer Stimulation getestet und bei zwei Veröffentlichungen wurde kein spezifischer Schmerztest durchgeführt, lediglich der akut empfundene Schmerz nach einer Raucherentwöhnung wurde bewertet. Abhängig von der Art des Schmerztests zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse. Nach Durchführung eines CPT konnten M. Nakajima et al. (37), K.S. Bagot et al. (38) und K.P. Cosgrove et al. (39) einen negativen Einfluss eines Nikotinentzugs auf die schmerzrelevanten Outcomeparameter nachweisen. Lediglich bei K.P. Cosgrove et al. war das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Erklärt werden kann dies möglicherweise durch die abweichende Vergleichsgruppe. Während die zwei anderen Arbeiten abstinenten Raucher\*innen mit Nichtraucher\*innen verglichen, wurden bei K.P. Cosgrove et al. verschiedene Zeitpunkte der Raucherentwöhnung miteinander verglichen. Sowohl J.W. Ditre et

al. (3), die Schmerzen nach Auftragen einer Capsaicin-Lösung untersuchten, als auch L. Shen et al. (40), die als Schmerztest eine elektrische Stimulation wählten, konnten negative Auswirkungen der Entwöhnung auf Schmerzen aufzeigen. Nur nach der Durchführung eines Heat-Pain-Test zeigen sich keine eindeutigen Ergebnisse. B.A. Baiamonte et al. (1) konnten eine negative Veränderung nachweisen, bei M. Nakajima et al. kam es zu keiner Veränderung der Outcomeparameter. Auch ohne die Durchführung eines spezifischen Schmerztests zeigen sich ähnliche Ergebnisse. In beiden Studien ohne Test (41, 42) kommt es bei nikotinabstinenten Teilnehmer\*innen häufiger zum Auftreten von Schmerzen, diese sind dann auch stärker als bei der Vergleichsgruppe.

In Bezug auf die Outcomeparameter wurden in den Arbeiten verschiedene schmerzrelevante Größen betrachtet. Vier der untersuchten Arbeiten beschäftigten sich mit der Schmerztoleranz (1, 37-39). Alle davon weisen eine verminderte Toleranz der Teilnehmer\*innen gegenüber den durchgeführten Schmerztests im Rahmen der Raucherentwöhnung nach. Nur nach dem RHT von M. Nakajima et al. zeigen sich, wie oben erwähnt, keine solchen Veränderungen. Drei Studien befassen sich mit der verspürten Schmerzintensität im Nikotinentzug (3, 38, 41). In diesen kommt es zu einer Verstärkung der Schmerzen mit einer Ausnahme, bei K.S. Bagot kommt es nach Durchführung eines CPT nur bei Männern zu einer erhöhten Schmerzintensität, Frauen sind davon ausgenommen. Eine Verminderung der Schmerzwahrnehmungsgrenze kann sowohl bei K.P. Cosgrove et al. als auch bei L. Shen et al. gezeigt werden. Bei L.R. LaRowe et al. (42) treten Schmerzen in der Phase des Nikotinentzugs häufiger auf. Durch die Ergebnisse der verglichenen Literatur stellt sich die Frage, ob die Modalität des Schmerzes einen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung im Entzug hat. Schmerzen ausgelöst durch Kälte (37-39) scheinen hier konstanter zu einer verstärkten Wahrnehmung zu führen als beispielsweise Hitze (1, 37).

Auch können keine genauen Aussagen dazu getroffen werden, ab wann und wie lange es zu stärkeren Schmerzen kommt. Während bei K.S. Bagot et al. bereits nach 30 Minuten eine verminderte Schmerztoleranz und verstärkte Schmerzintensität bei Frauen gezeigt werden kann, wird bei J.W. Ditre et al. auch nach zwei Stunden noch kein signifikanter Anstieg der schmerzrelevanten Parameter festgestellt. Dieser zeigt sich erst nach 12 bis 24 Stunden der

Entwöhnung. Bei B.A. Baiamonte et al. hingegen ist bereits nach zwei Stunden eine verminderte Schmerztoleranz nachweisbar. Zwischen 12 und 48 Stunden des Nikotinentzugs kommt es bei der verglichenen Literatur immer zu einer verstärkten Wahrnehmung der Schmerzen (3, 37, 38, 41, 42), nur M. Nakajima et al. konnten wie bereits erwähnt keine Veränderung nach dem Heat-Pain-Test feststellen. Bei K.P. Cosgrove et al. ist nach 7 bis 13 Tagen der Raucherentwöhnung die Schmerzwahrnehmungsgrenze sowie Schmerztoleranz sogar noch weiter vermindert als nach drei bis vier Stunden.

Wie bereits erwähnt spielt bei der analgetischen Wirkung von Nikotin, neben der Dosis und der Art des Schmerzreizes, auch das Geschlecht eine Rolle. Y. Shi et al. (43) konnten in ihrem Review zeigen, dass Nikotin bei Männern generell eine schmerzstillende Wirkung hat, dies jedoch bei Frauen nicht der Fall ist. Daher stellt sich die Frage, ob das Geschlecht ebenfalls zu einer Veränderung der Schmerzwahrnehmung im Entzug führt. Aus acht der gewählten Studien können entweder keine näheren Angaben zu geschlechterspezifischen Unterschieden entnommen werden (1, 3, 39, 44, 45), oder es kommt zu denselben Ergebnissen bei Männern und Frauen (37, 41, 42). Vier Studien inkludierten jeweils nur Männer oder Frauen, womit sich ebenfalls keine Rückschlüsse ziehen lassen (6, 40, 46, 47). Sowohl bei M. Nakajima et al. als auch bei K.S. Bagot et al. haben Männer eine höhere Schmerztoleranz als Frauen in den Schmerztests. Nach Durchführung eines CPT kommt es bei K.S. Bagot et al. des Weiteren nur bei Männern zu einer Veränderung des Schmerzempfindens, während weibliche Teilnehmerinnen keine Veränderung im Verlauf der Untersuchung zeigten.

Im Zuge der Bewertung postoperativer Schmerzen und des postoperativen Opioidbedarfs konnten sechs relevante Studien gefunden werden. Fünf Veröffentlichungen untersuchten den Bedarf an Schmerzmedikamenten und zwei Studien befassten sich mit der postoperativ verspürten Schmerzintensität. Bei zwei Untersuchungen wurde eine Lungenresektion durchgeführt, bei einer eine laparoskopische Gastrektomie, bei einer eine Leberresektion, bei einer eine koronararterielle Bypass-Operation und bei einer wurden Operationen der Beckenregion (Sectio Caesarea, vaginale und abdominelle Hysterektomien) zusammengefasst. Die Hypothese, dass es nach Nikotinentzug zu einem erhöhten postoperativen Bedarf an Opioiden kommt, kann ebenso bekräftigt werden. Alle

fünf Veröffentlichungen konnten einen signifikant höheren Bedarf an Schmerzmitteln in der Gruppe der abstinenten Raucher\*innen nachweisen (6, 40, 45-47). Einschränkend ist hier zu erwähnen, dass zwei (40, 45) dieser fünf Untersuchungen abstinente Raucher\*innen nur mit Nichtraucher\*innen verglichen. Die Gruppe der Nichtraucher\*innen scheint jedoch insgesamt weniger Schmerzmittel zu benötigen als Raucher\*innen (6, 47). Sowohl S. Zhao et al. (47) als auch C.S. Kim et al. (46) verglichen zusätzlich unterschiedlich lange Intervalle der Raucherentwöhnung miteinander. S. Zhao et al. konnten zeigen, dass Teilnehmer\*innen nach 3-wöchiger Abstinenz oder kürzer mehr Opioiden benötigen als Raucher\*innen mit einer länger als drei Wochen andauernden Abstinenz. C.S. Kim et al. hatten als Vergleichszeitraum einen Monat gewählt, hier hatten Patient\*innen mit einer kürzeren Entwöhnung einen signifikant höheren Bedarf an Opioiden.

Ein interessanter noch zukünftig zu untersuchender Inhalt ist die Frage, ob eine Raucherentwöhnung durch eine angepasste Schmerztherapie positiv beeinflusst werden kann. M. Nakajima und M. al'Absi (48) zeigten, dass Raucher\*innen, die vor einem Entzug Schmerzen stärker wahrnehmen, ein größeres Risiko für einen Rückfall haben. Sie schlussfolgern, dass man mittels Bewertung der Schmerzwahrnehmung (beispielsweise durch einen CPT) Raucher\*innen identifizieren kann, die ein erhöhtes Rückfallrisiko haben. J. M. Powers et al. (49) kamen in ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass insbesondere lang andauernde Schmerzen zu verstärktem Nikotinkonsum führen. Ein wichtiger Forschungsgegenstand für die Zukunft sind klinische Studien über den Nutzen einer pharmakologischen Therapie zur besseren Kontrolle dieser Symptome.

## 5 Conclusio

In der Mehrzahl der hier untersuchten Arbeiten zeigt sich ein negativer Einfluss einer Raucherentwöhnung auf akute Schmerzen. Aussagen zu den betroffenen Schmerzmodalitäten, der Dauer der veränderten Schmerzwahrnehmung und ob Männer und Frauen davon gleich betroffen sind, lassen sich aufgrund der Heterogenität der Studien und den damit einhergehenden geringen Fallzahlen der einzelnen Studien nicht treffen. Dennoch kann anhand der Ergebnisse aufgezeigt werden, dass Schmerzen in der Akutphase eines Nikotinentzugs angesprochen und beachtet werden müssen. Auch sind noch weitere Untersuchungen notwendig, inwiefern eine adäquate Schmerztherapie positive Auswirkungen auf einen Entzug hat. Ein kurzfristiger präoperativer Nikotinentzug hat ebenfalls einen negativen Einfluss auf postoperative Schmerzen und den postoperativen Opioidbedarf. Da diese Effekte jedoch nach längerer Entwöhnung nicht mehr vorhanden sind, kann bei länger geplanten Eingriffen dahingehend aufgeklärt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Balamonte BA, Stickley SC, Ford SJ. Nicotine Deprivation Produces Deficits in Pain Perception that are Moderately Attenuated by Caffeine Consumption. *J Psychoactive Drugs*. 2016;48(3):159-65.
2. Bastian LA, Fish LJ, Gierisch JM, Stechuchak KM, Grambow SC, Keefe FJ. Impact of Smoking Cessation on Subsequent Pain Intensity Among Chronically Ill Veterans Enrolled in a Smoking Cessation Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50(6):822-9.
3. Ditre JW, Zale EL, LaRowe LR, Kosiba JD, De Vita MJ. Nicotine deprivation increases pain intensity, neurogenic inflammation, and mechanical hyperalgesia among daily tobacco smokers. *J Abnorm Psychol*. 2018;127(6):578-89.
4. Behrend C, Prasarn M, Coyne E, Horodyski M, Wright J, Rehtine GR. Smoking Cessation Related to Improved Patient-Reported Pain Scores Following Spinal Care. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(23):2161-6.
5. Kaye AD, Prabhakar AP, Fitzmaurice ME, Kaye RJ. Smoking cessation in pain patients. *Ochsner J*. 2012;12(1):17-20.
6. Woodside JR. Female smokers have increased postoperative narcotic requirements. *J Addict Dis*. 2000;19(4):1-10.
7. Merskey H, Bogduk N. IASP Terminology 2017 [cited 2021 09.12.]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>.
8. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*. 1999;353(9164):1607-9.
9. Agarwal K, Bardenheuer HJ, Baron R, Basler HD, Bauer MJM, Baumgärtner U, et al. *Schmerztherapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-001-2167>.
10. Meßlinger K. Physiologie und Pathophysiologie der Schmerzentstehung. *Manuelle Medizin*. 2002;40(1):13-21.
11. Benrath J, Hatzenbühler M, Fresenius M, Heck M. *Repetitorium Schmerztherapie : Zur Vorbereitung Auf Die Prüfung Spezielle Schmerztherapie*. Berlin, Heidelberg, GERMANY: Springer Berlin / Heidelberg; 2020.
12. Anwar K. Pathophysiology of pain. *Dis Mon*. 2016;62(9):324-9.
13. Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017;29(4):407-18.
14. Überall MA. Was ist Schmerz? [Online]. 2010 [cited 2021 10.12.]. Available from: <https://schmerzliga.de/was-ist-schmerz/>.
15. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27.
16. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37.
17. Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of Visceral Pain. *Compr Physiol*. 2016;6(4):1609-33.
18. Linton SJ, Shaw WS. Impact of psychological factors in the experience of pain. *Phys Ther*. 2011;91(5):700-11.
19. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *Bmj*. 2014;348:f7656.

20. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):17-24.
21. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S240-52.
22. Lamotte G, Boes CJ, Low PA, Coon EA. The expanding role of the cold pressor test: a brief history. *Clin Auton Res.* 2021;31(2):153-5.
23. Velasco M, Gómez J, Blanco M, Rodriguez I. The cold pressor test: pharmacological and therapeutic aspects. *Am J Ther.* 1997;4(1):34-8.
24. McIntyre MH, Kless A, Hein P, Field M, Tung JY. Validity of the cold pressor test and pain sensitivity questionnaire via online self-administration. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231697.
25. Dyck PJ, Zimmerman IR, Johnson DM, Gillen D, Hokanson JL, Karnes JL, et al. A standard test of heat-pain responses using CASE IV. *J Neurol Sci.* 1996;136(1-2):54-63.
26. Arendt-Nielsen L, Andersen OK. Capsaicin in human experimental pain models of skin, muscle and visceral sensitization. In: Malmberg AB, Bley KR, editors. *Turning up the Heat on Pain: TRPV1 Receptors in Pain and Inflammation.* Basel: Birkhäuser Basel; 2005. p. 117-44.
27. Freissmuth M-. *Pharmakologie & Toxikologie von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage ed.* Heidelberg: Springer; 2016.
28. Fowler CD, Turner JR, Imad Damaj M. Molecular Mechanisms Associated with Nicotine Pharmacology and Dependence. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;258:373-93.
29. Dani JA. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Structure and Function and Response to Nicotine. *Int Rev Neurobiol.* 2015;124:3-19.
30. Sarter M, Bruno JP, Givens B. Attentional functions of cortical cholinergic inputs: what does it mean for learning and memory? *Neurobiol Learn Mem.* 2003;80(3):245-56.
31. Parkerson HA, Zvolensky MJ, Asmundson GJ. Understanding the relationship between smoking and pain. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(12):1407-14.
32. Mitchell MD, Mannino DM, Steinke DT, Kryscio RJ, Bush HM, Crofford LJ. Association of smoking and chronic pain syndromes in Kentucky women. *J Pain.* 2011;12(8):892-9.
33. Pisinger C, Aadahl M, Toft U, Birke H, Zytphen-Adeler J, Jørgensen T. The association between active and passive smoking and frequent pain in a general population. *Eur J Pain.* 2011;15(1):77-83.
34. Habib AS, White WD, El Gasim MA, Saleh G, Polascik TJ, Moul JW, et al. Transdermal nicotine for analgesia after radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg.* 2008;107(3):999-1004.
35. Jankowski CJ, Weingarten TN, Martin DP, Whalen FX, Gebhart JB, Liedl LM, et al. Randomised trial of intranasal nicotine and postoperative pain, nausea and vomiting in non-smoking women. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(8):585-91.

36. Yagoubian B, Akkara J, Afzali P, Alfi DM, Olson L, Conell-Price J, et al. Nicotine nasal spray as an adjuvant analgesic for third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(5):1316-9.
37. Nakajima M, Al'Absi M. Nicotine withdrawal and stress-induced changes in pain sensitivity: a cross-sectional investigation between abstinent smokers and nonsmokers. *Psychophysiology.* 2014;51(10):1015-22.
38. Bagot KS, Wu R, Cavallo D, Krishnan-Sarin S. Assessment of pain in adolescents: Influence of gender, smoking status and tobacco abstinence. *Addict Behav.* 2017;67:79-85.
39. Cosgrove KP, Esterlis I, McKee S, Bois F, Alagille D, Tamagnan GD, et al. Beta2\* nicotinic acetylcholine receptors modulate pain sensitivity in acutely abstinent tobacco smokers. *Nicotine Tob Res.* 2010;12(5):535-9.
40. Shen L, Wei K, Chen Q, Qiu H, Tao Y, Yao Q, et al. Decreased pain tolerance before surgery and increased postoperative narcotic requirements in abstinent tobacco smokers. *Addict Behav.* 2018;78:9-14.
41. Bello MS, McBeth JF, Ditre JW, Kirkpatrick MG, Ray LA, Dunn KE, et al. Pain as a predictor and consequence of tobacco abstinence effects amongst African American smokers. *J Abnorm Psychol.* 2018;127(7):683-94.
42. LaRowe LR, Kosiba JD, Zale EL, Ditre JW. Effects of nicotine deprivation on current pain intensity among daily cigarette smokers. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2018;26(5):448-55.
43. Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology.* 2010;113(4):977-92.
44. Balduyck B, Sardari Nia P, Cogen A, Dockx Y, Lauwers P, Hendriks J, et al. The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(6):1432-7; discussion 7-8.
45. Creekmore FM, Lugo RA, Weiland KJ. Postoperative opiate analgesia requirements of smokers and nonsmokers. *Ann Pharmacother.* 2004;38(6):949-53.
46. Kim CS, Sim JH, Kim Y, Choi SS, Kim DH, Leem JG. Association between Postoperative Opioid Requirements and the Duration of Smoking Cessation in Male Smokers after Laparoscopic Distal Gastrectomy with Gastroduodenostomy. *Pain Res Manag.* 2021;2021:1541748.
47. Zhao S, Chen F, Wang D, Wang H, Han W, Zhang Y. Effect of preoperative smoking cessation on postoperative pain outcomes in elderly patients with high nicotine dependence. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(3):e14209.
48. Nakajima M, al'Absi M. Enhanced pain perception prior to smoking cessation is associated with early relapse. *Biol Psychol.* 2011;88(1):141-6.
49. Powers JM, LaRowe LR, Heckman BW, Ditre JW. Pain characteristics and nicotine deprivation as predictors of performance during a laboratory paradigm of smoking cessation. *Psychol Addict Behav.* 2020;34(2):341-50.