

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Postoperative Hyperalgesie nach  
Remifentanyl - basierter Anästhesie**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sascha Treskatsch

aus Waldbröl

Gutachter/in:       1. Prof. Dr. med. M. Schäfer  
                          2. Priv.-Doz. Dr. med. I. Rundshagen  
                          3. Prof. Dr. med. E. Pogatzki-Zahn

Datum der Promotion: 04. Februar 2011

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Opioid-induzierte Toleranz und Hyperalgesie	5
1.2	Der NMDA-Rezeptor: Pronozizeption und Hyperalgesie	9
1.3	Verwendete Medikamente	12
1.3.1	Sevofluran	12
1.3.2	Remifentanyl	13
1.3.3	Amantadin	15
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>17</b>
2.1	Vermehrte Intensität postoperativer Schmerzen	17
2.2	Antagonisierung durch einen NMDA-Rezeptorantagonist	17
2.3	Wirkungsverlust eines intraoperativ kontinuierlich verabreichten Opioids	18
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>19</b>
3.1	Auswahl des Patientenkollektivs	19
3.2	Einschlusskriterien	19
3.3	Ausschlusskriterien	20
3.4	Anästhesie-Einleitung	21
3.5	Randomisierung und Intraoperative Anästhesie	23
3.6	Anästhesie-Ausleitung	26
3.7	Postoperative Phase	26
3.8	Statistik	30
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1	Studienpopulation	31
4.2	Demographische und morphometrische Daten	32
4.3	Intraoperative Phase	32
4.4	Postoperative Phase	36

---

<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>43</b>
5.1	Auswertung der Ergebnisse und mögliche Schlussfolgerungen.....	43
5.2	Intraoperative Remifentanildosierung.....	46
5.3	Postoperative Schmerzintensität und Morphinverbrauch .....	47
5.4	Akutes Opioid-Entzugssyndrom .....	52
5.5	Prävention mittels NMDA-Antagonisten .....	53
5.6	Intraoperativer akuter Wirkverlust („akute Toleranz“) .....	56
5.7	Fazit, Limitierungen der Studie und klinische Implikationen .....	58
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>Literatur-Verzeichnis.....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>Tabellen-/Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
8.1	Tabellenverzeichnis.....	74
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	74
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>10</b>	<b>Glossar .....</b>	<b>77</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>79</b>
<b>12</b>	<b>Eidesstaatliche Erklärung.....</b>	<b>80</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>81</b>

## 1 Einleitung

Die Therapie akuter perioperativer Schmerzen gehört, neben der Sicherung der Vitalfunktionen, zu den essentiellen Aufgaben eines Anästhesisten. Die gezielte Anwendung von Schmerzmitteln bzw. Anästhetika versetzt den Anästhesisten in die Lage, dem Patienten die Operation erträglich zu machen. Erst durch die Einwilligung und nachfolgende Anwendung der Narkose wird eine chirurgische Intervention zur Linderung des Grundleidens überhaupt möglich.

Zur Narkose selber stehen verschiedene Medikamente zur Auswahl, aus denen sich eine Vielzahl unterschiedlicher Techniken ableiten lassen. So wird heutzutage häufig ein volatiles Anästhetikum in niedriger Dosierung (ca. 0,5 MAC), z.B. Sevofluran (*Sevorene*<sup>®</sup>), mit einem stark wirksamen Opioid in eher hoher Dosis, z.B. Remifentanil (*Ultiva*<sup>®</sup>), kombiniert. Durch Ausnutzung der synergistischen Eigenschaften dieser Medikamente kann die Dosis eines jeden einzelnen Medikamentes und somit die unerwünschten Nebenwirkungen (z.B. Blutdruckabfall, etc.) reduziert werden (Rossaint 2004).

Ob jedoch diese Technik der Narkoseführung möglicherweise nachteilige Auswirkungen auf das postoperative Schmerzverhalten hat, sollte durch diese Studie evaluiert werden.

### 1.1 Opioid-induzierte Toleranz und Hyperalgesie

Opioidanalgetika sind in der pharmakologischen Behandlung starker und stärkster Schmerzen unübertroffen. Sie sind die wichtigsten Substanzen zur Behandlung von intra- und postoperativem Schmerz. Eine perioperative antinozizeptive Therapie mit Opioiden reduziert signifikant postoperative Schmerzen (Abram 1993, Dahl 1990, Kehlet 1997). Ihre wiederholte Anwendung kann jedoch zu einem Wirkungsverlust führen, so dass die verabreichte Dosis erhöht werden muss, um den gleichen analgetischen Effekt zu erzielen. In diesem Fall spricht man von einer Toleranzentwicklung (Freye 2003). Pharmakologisch kommt es hierbei zu einer Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungskurve, d.h. es müssen jetzt höhere

Dosierungen angewendet werden, um den gleichen Effekt zu erzielen. Toleranz entsteht üblicherweise nach einer länger dauernden, chronischen Verabreichung von Opioiden.

Neuere experimentelle (Kissin 1996, Kissin 2000) und klinische Untersuchungen (Guignard 2000, Vinik 1998) weisen jedoch darauf hin, dass eine Toleranzentwicklung auch schon nach recht kurzer Anwendungsdauer, z. B. nach wenigen Stunden, auftreten kann.

Weiterhin gibt es klinische Hinweise dafür, dass eine eventuelle intraoperative Toleranzentstehung einen vermehrten Bedarf postoperativer Analgetika aufgrund einer erhöhten Intensität postoperativer Schmerzen („Opioid-induzierte Hyperalgesie“) nach sich zieht (Ali 1986, Copper 1997, Guignard 2000, Chia 1999, Joly 2005). Dieser Verdacht wird durch zusätzliche tierexperimentelle Untersuchungen unterstützt, die das Auftreten einer Hyperalgesie, d.h. einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit am 1. bis 5. Tag (Celerier 2000, Laulin 2002) bzw. bis zum 10. Tag (Rivat 2002) nach einer Fentanylbehandlung beschreiben. Ebenso konnte eine dosis-abhängige, langanhaltende Opioid-induzierte thermale Hyperalgesie und mechanische Allodynie nach Gabe von Alfentanil und Remifentanil hervorgerufen werden (Celerier 2006, Cabanero 2009). Tiere, die sich von einer Opioid-induzierten Hyperalgesie erholt hatten, schienen sogar nach einer erneuten Opioid-Administration für die hyperalgetischen Effekte sensibilisiert zu sein (Celerier 2001, Cabanero 2009). Li et al. konnte schließlich eine nach beendeter Morphin-Infusion auftretende Hyperalgesie durch eine vorherige 6-tägige Naloxon-Gabe abschwächen (Li 2001, Li 2000). Auch im Rahmen einer langfristigen Methadon-Substitutionstherapie konnte bei ehemaligen Heroin-Abhängigen eine Hyperalgesie gezeigt werden (Doverly 2001). Eine Opioid-induzierte Hyperalgesie konnte schließlich im Tierversuch durch periphere (Aley 1995), intrathekale (Mao 1994) sowie systemische Opioidadministration (Laulin 1998, Laulin 2002, Celerier 2000, Rivat 2002, Li 2001) erzeugt werden.

Im Rahmen einer Hyperalgesie kommt es zu einer Linksverschiebung der Reiz-Empfindungskurve, d.h. ein schmerzhafter Reiz wird aktuell als noch schmerzhafter empfunden (Koppert 2004). Bei einer möglichen Opioid-induzierten Hyperalgesie kommt es also zu einer nach dem Absetzen des Opioids anhaltenden Schmerzverstärkung.

Die Abnahme der analgetischen Wirkung eines Opioids mit konsekutiver Hyperalgesie wird hierbei nicht allein durch das Nachlassen der antinozizeptiven Wirkung erklärt, sondern zusätzlich durch eine gleichzeitig stattfindende Aktivierung gegenregulatorischer, pronozizeptiver Systeme im Sinne der „Opponent process theory“ (Celerier 1999, Colpaert 1996, Ossipov 2003, Simonnet 2003, Solomon 1974). Übertragen auf die Pharmakologie besagt diese Theorie, dass ein durch Medikamente aktivierter positiver Prozess gleichzeitig eine Gegenregulation im Sinne eines negativen Prozesses hervorruft. Betrachtet man die Opioid-induzierte Analgesie als den positiven Effekt und die Opioid-induzierte Hyperalgesie als den entgegengesetzten, negativen Effekt, so ergibt sich die analgetische Potenz eines Opioids aus der Differenz beider Effekte (Simonnet 2003). Letztendlich ist der Begriff „Opioid-induzierte Hyperalgesie“, als Synonym für die erhöhte Schmerzempfindlichkeit nach dem mehr oder weniger plötzlichen Abklingen einer Opioidwirkung (Opioidentzug) jedoch irreführend. Die Hyperalgesie wird nicht unter wirksamer Opioidtherapie „erkennbar“, sondern erst nach dem Opioidentzug durch das plötzliche Überwiegen kompensatorischer Mechanismen, die unter laufender Opioidtherapie zu einer Aktivierung o.g. pronozizeptiver Signalwege beigetragen haben (Zöllner 2007).

Als möglicher Mechanismus hierfür wird u. a. eine über die Opioidrezeptoren erfolgende Aktivierung von NMDA-Rezeptoren diskutiert (Celerier 2000, Mao 1995), die an der Entstehung einer Toleranz und Hyperalgesie beteiligt sein sollen (Woolf 2000) (s. Abb. 1). In Übereinstimmung damit zeigen einige Untersuchungen eine Aufhebung der Opioidtoleranz bzw. Opioid-induzierten Hyperalgesie durch NMDA-Rezeptorantagonisten (Weber 1998, Truillo 1991, Angst 2003, Koppert 2003, Guignard 2002). Die Aktivierung des spinalen NMDA-Rezeptors durch  $\mu$ -Opioidrezeptoren scheint aus Sicht Kopperts das funktionell wichtigste pronozizeptive System zu sein (Koppert 2004).

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2006 listet Angst et al. die damaligen tierexperimentellen und klinischen Studien auf (Angst 2006). Aufgrund seiner Recherche sowie eigener Untersuchungen (Angst 2003) kommt er zu dem Schluss, dass der Mensch eine Opioid-induzierte Hyperalgesie selbst nach kurzfristiger Opioidadministration (z.B. im Rahmen einer Operation) entwickeln kann. Auffällig ist dabei, dass die Ausprägung dieser Hyperalgesie nicht für alle Arten von Schmerz gleich

zu sein scheint. Eine Hyperalgesie bei ehemaligen Opiat-Abhängigen wurde anhand eines thermischen („cold pressure test“) nicht aber anhand eines elektrischen oder mechanischen Schmerzreizes nachgewiesen (Doverty 2001). Im Gegensatz hierzu entwickelten gesunde Probanden nach einer Remifentanil-Infusion lediglich eine Hyperalgesie gegenüber mechanischen Schmerzreizen (Angst 2003, Hood 2003). Weiterhin betont Angst, dass eine erhöhte postoperative Schmerzintensität mit konsekutiv erhöhtem postoperativen Opioidverbrauch lediglich auf eine Opioid-induzierte Hyperalgesie hindeutet, diese aber nicht notwendigerweise beweist. Dieser Beweis müsste erst mittels sensorischer Austestung eines Areal der reduzierten mechanischen und thermischen Schmerzschwellen erbracht werden. Eine klinische Unterscheidung zwischen einer akuten Toleranz bzw. einer Opioid-induzierten Hyperalgesie ist aufgrund fehlender Methoden bislang nicht möglich. Unabhängig davon erhöhen jedoch beide Mechanismen die notwendige Opioidmenge, die für eine suffiziente perioperative Analgesie benötigt wird. Auch würde jede Steigerung der Opioiddosis im Rahmen einer sich entwickelnden Toleranz das Risiko für das Auftreten einer Opioid-induzierten Hyperalgesie erhöhen. Auch in einer neueren klinischen, Evidenz-basierten Übersichtsarbeit wurde die Existenz einer Opioid-induzierten Hyperalgesie überwiegend in Probanden-Studien mittels sekundärer Hyperalgesie nahegelegt (Fishbain 2009).

Es gibt jedoch auch klinische Studien, die eine intraoperative Toleranzentstehung und postoperative Hyperalgesie anzweifeln (Schraag 1999, Cortinez 2001). Die retrospektive Auswertung des postoperativen kumulativen Remifentanilverbrauches sowie die Remifentanil-Plasmakonzentration bei Patienten, die Ihre Schmerzen innerhalb eines Zeitraumes von 6 Stunden zu jedem Zeitpunkt auf eine Intensität  $\leq 3$  auf der VAS-Schmerzskala (0 = keine Schmerzen, 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen) titrieren sollten, zeigte keine Zunahme (Schraag 1999). Auch in Probanden-Studien (Gustorff 2002, Gustorff 2004) sowie im Rahmen einer Analgosedierung in der Intensivmedizin (Wilhelm 1999) konnte eine Opioid-induzierte Hyperalgesie nicht sicher belegt werden. Die Frage besteht also, ob es möglicherweise einen Zusammenhang zwischen der intraoperativen Dosismenge des verwendeten Opioids und dem postoperativen Schmerzmittelverbrauch gibt (Cortinez 2001, Guignard 2000).

## 1.2 Der NMDA-Rezeptor: Pronozizeption und Hyperalgesie

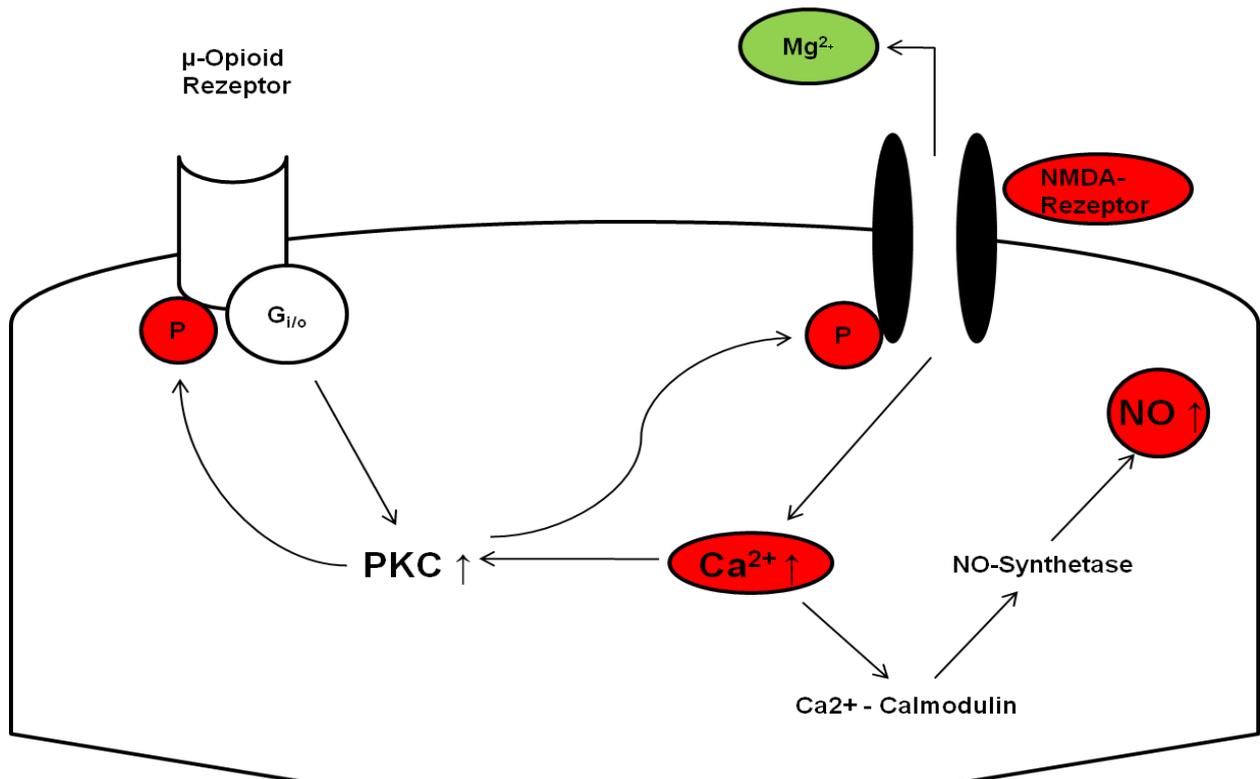
Bereits 1991 beschrieben Trujillo et al. die Inhibierung einer Morphin-Toleranz durch Administration des nicht-kompetitiven NMDA-Rezeptor-Antagonisten MK-801 (Trujillo 1991). Tiere, die in einer repetitiven Weise gleichzeitig mit Morphin und MK-801 behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verzögerung der Toleranzenstehung, d.h. eine Verzögerung des Wirkungsverlustes von Morphin im Vergleich zu Tieren, die nur Morphin erhielten. Die Untersucher schlossen hierdurch auf eine Aktivierung des NMDA-Rezeptors durch wiederholte Opioid-Administration zurück. Dunbar et al. konnte darüber hinaus eine durch intrathekale Morphin-Gabe hervorgerufene Hyperalgesie durch NMDA-Rezeptor-Antagonisten reduzieren (Dunbar 1998). Die intrathekale Morphin-Gabe stand hierbei in direktem Verhältnis mit einem erhöhten Gehalt an exzitatorischen Aminosäuren im Rückenmark (Ibuki 2003).

Bei dem NMDA-Rezeptor handelt es sich um einen Ionenkanal für Natrium, Kalium und Kalzium mit Bindungsstellen für Glutamat bzw. den spezifischen Agonisten NMDA sowie für Glycin (Kress 1997). Der NMDA-Rezeptor ist normalerweise durch einen spannungsabhängigen Magnesium-Block deaktiviert (Schmidt/Thews 1997) (Fisher 2000). Die Entfernung dieses Magnesium-Blockes erscheint bei einer allgemeinen  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-bedingten Hyperpolarization (Pertussistoxinsensitive G-Protein-gekoppelte Kalium-Kanäle) des Neurons schwierig (Conner 1999). Experimentell konnte jedoch eine Verstärkung eines Glutamat-induzierten Einwärtsstromes am NMDA-Rezeptor durch Hinzugabe eines exogenen Opioids innerhalb von 2 - 4 Minuten erreicht werden (Chen 1991). Ursächlich konnte die gleiche Gruppe durch Anwendung des exogenen  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Liganden DAMGO eine wahrscheinlich Proteinkinase C - bedingte Phosphorylierung und Deblockierung des NMDA-Rezeptors hervorrufen (Chen 1992). Der genaue Mechanismus einer  $\mu$ -Opioid-Rezeptor bedingten NMDA-Rezeptor-Aktivierung ist bislang jedoch nicht hinreichend geklärt.

Besonderes Augenmerk in diesem Sinne verdient vor allem die klinisch gebräuchliche Darreichungsform von Remifentanil, Ultiva<sup>®</sup>, als Kombination von Remifentanil-Hydrochlorid und dem Transport-Vehikel Glycin. Bereits 2004 konnte Hahnenkamp et al. eine direkte Aktivierung des NMDA-Rezeptors durch Ultiva<sup>®</sup>, aber nicht durch Fentanyl, in einem *Patch clamp*-Versuch nachweisen (Hahnenkamp 2004).

Zusätzlich wies die Gruppe von Guntz 2005 auf die Bedeutung der Glycin-spezifischen Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor hin (Guntz 2005). In einem *Patch clamp*-Versuch an frischen lumbalen Rückenmarks-Schnitten von Ratten konnten sie eine Aktivierung des NMDA-Rezeptors anhand eines Einwärtsstromes durch Applikation des klinischen Präparates Ultiva® oder durch Glycin nachweisen, welche jeweils durch die Hinzugabe des NMDA-Antagonisten D-AP5 unterbrochen wurde. Eine alleinige Gabe von Remifentanyl-Hydrochlorid führte zu keiner NMDA-Rezeptor-Aktivierung, verstärkte allerdings eine bereits durch Glutamat etablierte NMDA-Rezeptor-Reaktion. Bei gleichzeitiger Anwendung des Opioid-Antagonisten Naloxon kam der NMDA-Rezeptor-Einwärtsstrom zum Erliegen. Gu et al. konnten jedoch erst kürzlich auch eine durch Remifentanyl-Hydrochlorid induzierte Tyrosin-Phosphorylierung des 2B Subtyps des NMDA-Rezeptors im spinalen Hinterhorn nachweisen, welche mit einer mechanischen Allodynie und einer thermischen Hyperalgesie einhergeht (Gu 2009). Hier konnte ebenfalls eine Vorbehandlung mittels des NMDA-Antagonisten Ketamin die Allodynie und Hyperalgesie vermindern.

Nach Aktivierung des NMDA-Rezeptores kommt es zu einer Reihe intrazellulärer Veränderungen, an deren erster Stelle eine Erhöhung der intrazellulären Calcium-Konzentration steht. In Folge wird a) die Proteinkinase C (PKC) im Sinne einer positiven Rückkopplung stimuliert und zur Zellmembran-gebundenen Form transloziert (Worley 1986, Mao 1994, Martin 1999) sowie b) der *Second messenger* NO durch die induzierbare NO-Synthetase vermehrt gebildet (Kress 1997, Przewlocki 1993) (s. Abb. 1). Beide Wege sind in Studien mit einer statistisch signifikanten Hyperalgesie vergesellschaftet, die durch spezifische Antagonisten (z.B. PKC-Inhibitor GM1-Gangliosid sowie N-nitro-L-arginin Methyl Ester) aufgehoben werden konnte (Mao 1993, Meller 1992, Wu 1995, Switzer 2004). Bis heute ist für nahezu alle im klinischen Gebrauch befindlichen Opiode eine PKC-bedingte Desensibilisierung des Opioidrezeptors nachgewiesen (Bot 1998, Keith 1998, Whistler 1999). Pronozizeptive Effekte nach wiederholter Injektion von Fentanyl in PKC gamma-Knockout Mäusen blieben aus, was ebenfalls auf eine Beteiligung der PKC hinweist (Celerier 2004). Desweiteren konnte gezeigt werden, dass das frei diffusable NO präsynaptisch die oben genannte Glutamat-Freisetzung und somit den Einwärtsstrom am NMDA-Rezeptor verstärkte (Sorkin 1993).



**Abbildung 1: Schematische Darstellung der durch  $\mu$ -Agonisten vermittelten möglicherweise pro-nozizeptiven Mechanismen.** Über  $G_{i/o}$  kommt es zur Aktivierung der Proteinkinase C (PKC). Die nachfolgende Phosphorylierung des NMDA-Rezeptors führt zu einem Anstieg des intrazellulären Kalziums ( $Ca^{2+}$ ) mit einer vermehrten Produktion von Stickstoffmonoxid (NO). Ebenfalls kommt es zu einer PKC-bedingten Phosphorylierung des  $\mu$ -Opioid-Rezeptors, welche eine Desensibilisierung bedingt. Alle genannten Mechanismen, d.h. NMDA-Rezeptor-Phosphorylierung, NO-Produktion, erhöhte intrazelluläre  $Ca^{2+}$  Konzentration und Opioidrezeptor-Desensitivierung tragen zur Pro-Nozizeption bei. (Modifiziert nach Koppert 2004; Mao 1995; Mao 1994).

In einer neuesten tierexperimentellen Arbeit wies Chen et al. auf die Bedeutung der  $Ca^{2+}$ /Calmodulin abhängigen Kinase II $\alpha$  (CaMKII $\alpha$ ) für die Entwicklung einer Opioid-induzierten Hyperalgesie hin. Hyperalgetische Tiere unter einer Morphin-Dauerbehandlung zeigten eine gesteigerte CaMKII $\alpha$ -Aktivität im spinalen Hinterhorn, die spezifische Blockade der CaMKII $\alpha$  verminderte die Hyperalgesie (Chen 2010). Hyperalgesie und Opioid-induzierte Toleranz scheinen schließlich aus Sicht von Mao sich gegenseitig bedingende Effekte am gleichen Neuron aufgrund der genannten biochemischen Prozesse zu sein (Mao 1994).

Auch in klinischen Untersuchungen konnte eine mögliche Opioid-induzierte Hyperalgesie durch eine gleichzeitig gestartete Ketamin-Infusion gehemmt werden (Angst 2003, Guignard 2002, Koppert 2003, Joly 2005). In einer Probanden-Studie war eine nach beendeter Remifentanil-Infusion begonnene Ketamin-Infusion in der Lage, eine Opioid-induzierte Hyperalgesie zu verhindern (Koppert 2003).

Zusammenfassend geht man heute pathophysiologisch von einer Opioid-induzierten Aktivierung pro-nozizeptiver Systeme aus (Celerier 1999, Colpaert 1996, Simonnet 2003). Dabei fällt auf, dass es kein einheitliches Bild der Schmerzverstärkung gibt; vielmehr scheinen je nach Pharmakodynamik /-kinetik der eingesetzten Opiode verschiedene Mechanismen mehr oder weniger stark involviert zu sein (Abb. 1). Die Phosphorylierung des NMDA-Rezeptors könnte funktionell die wichtigste Rolle spielen (Koppert 2004).

### **1.3 Verwendete Medikamente**

#### **1.3.1 Sevofluran**

Sevofluran ist ein verbreitetes volatiles Anästhetikum, das zur Allgemeinanästhesie eingesetzt wird. Es hat aufgrund seines niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten eine schnelle An- und Abflutungszeit. Seine minimale alveoläre Konzentration (MAC), bei der 50 % der Patienten nicht auf einen chirurgischen Reiz reagieren, beträgt in einem 30:70 % O<sub>2</sub>/Luft-Gemisch ca. 1,4 - 2,4 Vol.% (Rossaint 2004). In Anlehnung an Cortinez et al. (Cortinez 2001) sowie in Kontrast zu der Studie von Guignard (Guignard 2000) verzichteten wir auf das gut steuerbare volatile Anästhetikum Desfluran, da die diesem Medikament intrinsische Fähigkeit zur Stimulierung des Sympathikus mit konsekutiver Herzfrequenz- und Blutdrucksteigerung einen akuten intraoperativen Wirkungsverlust des Opiats vortäuschen könnte.

Unabhängig davon wurden jedoch antagonistische Effekte halogener Anästhetika am NMDA-Rezeptor in vitro nachgewiesen (Hollmann 2001, Kawamata 2005, Martin 1995, Nishikawa 2000, Kudo 2001, Criswell 2004). In Kontrast hierzu konnten andere Studien jedoch auch eine Induktion einer Hyperalgesie durch niedrigdosierte halogenierte Anästhetika (Drasner 2001, Zhang 2000) zeigen. Bislang

wurden die postoperativen Effekte von volatilen Anästhetika, z.B. Sevofluran, auf eine Opioid-induzierte Hyperalgesie nicht in vivo untersucht. In einer tierexperimentellen Untersuchung an Ratten konnte gezeigt werden, dass relative geringe Sevofluran-Konzentrationen (ca. 1,0 Vol.-%) eine Fentanyl-induzierte Hyperalgesie aufheben konnten (Richebé 2009). Dieser Sevofluran-Effekt war jedoch bei gleichzeitiger Inflammation im Sinne eines schmerzhaften Reizes (vgl. chirurgischer Schmerzreiz) nicht mehr nachweisbar. Die Untersucher schlossen daher auf einen insgesamt geringen Einfluss des Sevoflurans auf eine Opioid-induzierte Hyperalgesie. Bestätigt wird diese Beobachtung in einer Studie an 30 Probanden: hier änderte die niedrigdosierte lokale Applikation von flüssigem Sevofluran auf der Haut der Probanden die Antwort auf einen mechanischen Schmerzreiz nicht (Fassoulaki 2005). Auch Halothan und Isofluran reduzierten eine postoperative neuronale Überregbarkeit des Hinterhornes in Ratten nicht (Kawamata 2005). Auf Lachgas wurde schließlich bewusst verzichtet, da die analgetische Wirkung dieses Medikamentes über den NMDA-Rezeptor vermittelt wird (Jevtovic-Todorovic 1998, Georgiev 2008).

### 1.3.2 Remifentanil

*Remifentanil* ist ein Phenylpiperidenderivat mit labiler Methylpropanoatesterbindung und gehört somit - wie Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil - zur Gruppe der 4-Anilinopiperidin-Opioide (Zöllner 2007). In tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Remifentanil mit hoher Affinität am  $\mu$ -Opioidrezeptor bindet und sich äquipotent zu Fentanyl verhält (James 1991). Es ist somit ein intravenös applizierbares, ultrakurz wirkendes Opioid mit einer schnellen, vorhersehbaren Erholungszeit unabhängig von der Anwendungsdauer und der verabreichten Dosis (Kontext-sensitive Halbwertszeit 3 - 4 Minuten) (Kapila 1995). Dies beruht auf der unmittelbar nach Injektion einsetzenden Metabolisierung durch ubiquitär im Blutplasma, in den roten Blutkörperchen und der interstitiellen Flüssigkeit auftretenden unspezifischen Plasma- und Gewebeesterasen. Da der Esterasemetabolismus keiner Sättigungskinetik unterliegt, bleibt die kontext-sensitive Halbwertszeit für Remifentanil stabil linear. Des Weiteren ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenerkrankungen notwendig

(Hoke 1997). Auch die Clearance von Remifentanyl aus dem Blutplasma bei Patienten mit Lebererkrankungen ist unverändert (Dershwitz 1996).

Diese Eigenschaft unterscheidet Remifentanyl von den anderen 4-Anilinopiperidin-Opioiden. Der Abbau von Remifentanyl führt weitgehend zu inaktiven Metaboliten. Es kann daher während einer Operation in hoher Dosierung bis zur Hautnaht gegeben werden, ohne das Risiko einer verzögerten Aufwachphase oder einer postoperativen Atemdepression befürchten zu müssen. Eine Beeinflussung des postoperativen Schmerzverhaltens durch eine überhängende Remifentanylwirkung wird somit vermieden. Unmittelbar postoperativ kann es wegen des schnellen analgetischen Wirkungsverlustes zum Auftreten von Schmerzen kommen, weshalb den Patienten kurz vor Operationsende bereits ein Analgetikum (z.B. Morphin i.v.) verabreicht wird. Ethisch ist es hierbei nicht vertretbar, auf eine präemptive Opioidgabe zum OP-Ende hin zu verzichten.

In mehreren klinischen Studien konnte jedoch v.a. nach Remifentanyl-basierter Anästhesie bei intraabdominellen Eingriffen (abdominelle Hysterektomie) sowie Thyreoidektomien ein erhöhter postoperativer Schmerzmittel-Verbrauch im Gegensatz zu der alleinigen intraoperativen Gabe von Alfentanyl, Fentanyl oder Sufentanyl gezeigt werden (Kovac 1997, Motamed 2006). Auch Guignard konnte in einer zu der hier vorliegenden Studie vergleichbaren Untersuchung einen postoperativ erhöhten Morphin-Verbrauch im Sinne einer Opioid-induzierten Hyperalgesie trotz der Gabe eines präemptiven Morphin-Bolus (0,15 mg/kg, s. oben) detektieren (Guignard 2000). Diese klinischen Untersuchungen deuten auf das besondere Risiko einer remifentanyl-basierten Allgemeinanästhesie hin, postoperativ zu einer erhöhten Schmerzintensität zu führen. Wir verzichteten daher bewusst auf die im Vergleich zu Remifentanyl schlechter steuerbaren klinisch gebräuchlichen Opiode.

Kritisch anzumerken ist, dass sich die vorliegenden Ergebnisse somit nicht ohne weiteres auf andere Opiate übertragen lassen (Chia 1999). Die Entwicklung einer akuten Opiattoleranz bzw. Opioid-induzierten Hyperalgesie ist dennoch in weiteren Studien sowohl für Morphin (Trujillo 1991, Li 2001) als auch für Heroin (Larcher 1998), Fentanyl (Celerier 2000, Rivat 2002, Richebé 2005, Laulin 2002, Chia 1999), Alfentanyl (Kissin 1996, Kissin 2000) und letztendlich auch für Remifentanyl (Vinik 1998, Guignard 2000, Angst 2003, Hood 2003, Koppert 2003, Petersen 2003) beschrieben wurden.

### 1.3.3 Amantadin

*Amantadin* wirkt als langanhaltender, nicht-kompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor. Bei Schmerzpatienten wirkt Amantadin der Entstehung einer NMDA-Rezeptor vermittelten vermehrten Schmerzhaftigkeit entgegen. Dies wurde in früheren klinischen Studien gezeigt (Pud 1998). Amantadin wird oral oder intravenös in einer Dosierung von 200 mg/Tag gegeben (Fisher 2000). Dabei werden übliche Peak-Plasmakonzentrationen von 0,3 - 0,5 µg/ml erreicht. Amantadin wird hauptsächlich unverändert über die Niere ausgeschieden. Als übliche Nebenwirkungen können Mundtrockenheit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Zu schweren Nebenwirkungen (wie z.B. Delir, Halluzinationen, Krampfanfälle, Herzrhythmusstörungen) kommt es nur bei deutlich erhöhten Plasmakonzentrationen von 1 - 5 µg/ml.

Die Applikation eines NMDA-Rezeptorantagonisten zur Untersuchung des Einflusses auf das Schmerzverhalten nach Opioid-basierte Anästhesie ist von mehreren Autoren in (tier-)experimentellen und klinischen Studien beschrieben wurden (Houghton 2001, Gottschalk 2001, Laulin 2002, Snijdelaar 2004, Joly 2005) und bedingt sich aufgrund der in der Einleitung erläuterten pro-nozizeptiven Mechanismen.

Häufig wurde in früheren Studien das Phencyklidin-Derivat Ketamin bzw. dessen optisches Enantiomer S(+)-Ketamin verwendet, welches an den Phencyklidin (PCP)-Rezeptor im NMDA-Kanal bindet (Vincent 1978, Zukin 1979) und nichtkompetitiv die Wirkung der NMDA-Agonisten hemmt. Da Ketamin jedoch

1.) eine klinisch eindrucksvolle intrinsische, nicht eindeutig aufgeklärte analgetische Komponente (Darstellung überlappender schmerzaktivierter und Ketamin-bindender Areale in der Positronenemissionstomographie des Gehirns) (Himmelseher 2000) besitzt, und

2.) durch Hemmung cholinergischer Übertragung an nikotinergen und muskarinergen Rezeptoren des ZNS psychomimetische Wirkungen in Form von Vigilanz-, Gedächtnis- und Denkstörungen bis hin zu visuellen, akustischen und pro-priozeptiven Halluzinationen selbst in geringer Dosierung hervorrufen kann, sowie

3.) eine kurze Wirkdauer mit der Notwendigkeit der repetitiven Gabe besitzt (Rossaint 2004),

verzichteten wir auf die Benutzung von Ketamin zugunsten des länger wirkenden Amantadins analog einer früheren Studie (Gottschalk 2001). Unsere grundlegende Überlegung hierzu war, dass auf der einen Seite die Wirkdauer des Ketamins bei einmaliger präoperativer Applikation zu kurz sein könnte, um überhaupt einen klinischen Effekt in der postoperativen Phase zu bewirken. Auf der anderen Seite könnten eventuell postoperativ bestehende psychomimetischen Wirkungen des Ketamins eine Opioid-induzierte Entzugssymptomatik imitieren.

In einer klinischen Studie an 24 Patienten (Amantadin: n = 12, Kontrolle: n = 12), die sich einer Prostatektomie unterziehen mussten, wurde der postoperative Morphinverbrauch durch die repetitive orale Gabe von Amantadin (200mg am Vorabend, 200mg eine Stunde vor Einleitung, jeweils 100mg 8/20/32 Stunden nach OP) nach Fentanyl-basierter Anästhesie reduziert (Snijdelaar 2004). In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe konnte eine antagonistische Wirkung des Amantadins am NMDA-Rezeptor gezeigt werden (Snijdelaar 2005).

Schließlich wurde anhand von Bindungsstudien eine Interaktion von Ketaminenantiomeren mit Opioidrezeptoren nachgewiesen (Finck 1982, Hustveit 1995, Smith 1987). Diese Interaktion ist dosisabhängig und spielt sich schon in klinisch erreichbaren Ketamin-Dosierungen ab. Auch funktionelle Untersuchungen, in denen die Ketamin-induzierte Inhibition der Kontraktion des Meerschweinchenileum zumindest partiell durch Naloxon antagonisiert werden konnte, deuten auf analgetische Effekte des Ketamins zumindest via  $\kappa$ -Opioidrezeptoren hin (Bansinath 1992). Eine solche pharmakologische Interaktion zwischen Amantadin und Opioidrezeptoren bzw. Morphin ist bislang nicht nachgewiesen (Snijdelaar 2005).

## 2 Fragestellung

### 2.1 Vermehrte Intensität postoperativer Schmerzen

Ziel des ersten Teiles dieser Untersuchung war es, ob es bei der Anästhesie mit einer höheren kontinuierlichen Remifentanildosis zu einer gesteigerten Intensität postoperativer Schmerzen kommt. Die postoperative Versorgung der Studienteilnehmer wurde nach einem bereits angewandten Schema standardisiert (Guignard 2000). Zur Detektion einer vermehrten Intensität postoperativer Schmerzen wurde neben der Erfassung diverser Schmerzscores zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten auch der kumulative postoperative Schmerzmittelverbrauch (Morphin) untersucht. Die gerichtete Alternativhypothese besagt, dass eine höhere intraoperative Opioiddosis zu einer erhöhten Intensität postoperativer Schmerzen, gemessen an höheren Werten der Schmerzscores sowie zu einem erhöhten kumulativen Schmerzmittelverbrauch, führt (*primärer Outcome-Parameter*).

### 2.2 Antagonisierung durch einen NMDA-Rezeptorantagonist

Ein weiteres Ziel dieser Studie sollte die Möglichkeit evaluieren, eine eventuell erhöhte Intensität postoperativer Schmerzen mit der präoperativen intravenösen Gabe eines NMDA-Rezeptorantagonisten (Amantadin) aufzuheben. Hierzu wurde den Gruppen mit hoher intraoperativer kontinuierlicher Remifentanildosis randomisiert präoperativ physiologische Kochsalz-Lösung (NaCl 0,9%) oder Amantadin infundiert, und postoperativ die Schmerzscores und der kumulative Schmerzmittelverbrauch untersucht. Die gerichtete Alternativhypothese besagt, dass eine bei hoher intraoperativer Opioiddosis eventuell erhöhte Intensität an postoperativen Schmerzen durch die präoperative Infusion von Amantadin aufgehoben werden kann, gemessen an geringeren Werten der Schmerzscores sowie an einem vermindertem kumulativen Morphin-Verbrauch postoperativ (*sekundärer Outcome-Parameter*).

### **2.3 Wirkungsverlust eines intraoperativ kontinuierlich verabreichten Opioids**

Ziel des letzten Teils der vorliegenden prospektiven Arbeit war es, im Rahmen der Anästhesie für einen intraabdominellen chirurgischen Eingriff bei zwei unterschiedlichen Dosierungen eines kontinuierlich intraoperativ verabreichten Opioids (Remifentanil) einen möglichen intraoperativen Wirkungsverlust und damit eine akute Toleranzentstehung zu evaluieren. Als Wirkungsverlust wurde ein intraoperativer Anstieg der Herzfrequenz bzw. des Blutdruckes (systolischer, mittlerer und diastolischer Wert) um mehr als 20% des präoperativen Ausgangswertes für mindestens 1 Minute, aus dem sich eine Steigerung der Remifentanil-Dosis bedingt, definiert. Dieser sollte desweiteren nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit einer offensichtlich chirurgisch bedingten, akuten Schmerzverstärkung stehen, sondern diese überdauern. Die gerichtete Alternativhypothese besagt folglich, dass es intraoperativ zu einem Wirkungsverlust des hochdosierten Remifentanils kommt (*sekundärer Outcome-Parameter*).

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Für diese kontrollierte, klinische Untersuchung wurde die Zustimmung der Ethik-Kommission des Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin und nach ausführlicher Aufklärung das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt. 60 Patienten der ASA-Klassifikation I - II, welche sich einem elektiven, intraabdominellen Eingriff unterziehen mussten, wurden in diese prospektive, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Vergleichsstudie in dem Zeitraum Oktober 2003 bis Oktober 2005 eingeschlossen.

Bei der anästhesiologischen Prämedikationsvisite am Vortag wurden die Studienteilnehmer, nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, über das geplante Procedere, den wissenschaftlichen Hintergrund, die Anwendung der verschiedenen Schmerzskalen und insbesondere die Handhabung der **Patient-Controlled Intravenous Analgesia (PCIA)** (s. unten) informiert. Anschließend erhielten die Patienten eine Bedenkzeit, in der sie sich den ausgeteilten Studien-Informationszettel noch einmal in Ruhe durchlesen konnten. Nach Klärung aller weiteren Fragen erfolgte dann die schriftliche Einwilligung.

Die Patienten wurden konsekutiv in enger Zusammenarbeit mit dem jeweiligen Bereichs-Oberarzt der Anästhesie eingeschlossen. Ebenso wurden die beteiligten Kollegen und Chefärzte der chirurgischen Disziplinen informiert und deren Zustimmung zur Durchführung der Studie eingeholt. Hierdurch konnte der Ablauf der Studie in allen Bereichen vereinheitlicht, und somit die Güte der Daten erhöht werden.

#### 3.2 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- Einwilligungsfähige Patienten mit elektiven, intraabdominellen Eingriffen in Allgemeinanästhesie;

- Operationsart: offen chirurgische Eingriffe des Unterbauches [(Hemi-) Kolektomie, (tiefe) anteriore Rektumresektion, abdominoperineale Rektumresektion sowie radikale Prostatektomie] mit einer voraussichtlichen Anästhesiedauer von mindestens 90 Minuten;
- Alter mindestens 18 Jahre;
- ASA Klasse I-II;
- Schriftliches Einverständnis in Übereinstimmung mit dem AMG § 40, 41 und der Deklaration von Helsinki (Hongkong 1989).

### 3.3 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden angewendet:

- Patienten, die ausschließlich laparoskopisch operiert werden;
- Patienten, die postoperativ auf der Intensivstation mit einem Respirator beatmet werden müssen;
- Patienten mit einer Bluttransfusion von mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten;
- Patienten mit einer schweren Infektion, SIRS oder Sepsis;
- Adipositas, definiert als Body Mass Index  $\geq 30$  ( BMI = Körpergewicht [kg] / Körperlänge [m]<sup>2</sup> );
- Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom;
- Schwangerschaft;
- Polyneuropathie;
- Patienten mit regelmäßiger Analgetikaeinnahme (> 6 Wochen) oder einer Opioidaufnahme in den letzten 6 Stunden vor Beginn der Operation;
- Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Psychopharmaka/Neuroleptika;
- Patienten mit einer Kontraindikation für die Einnahme von Amantadin (Herzrhythmusstörungen, Niereninsuffizienz, Krampfleiden, Delir, psychiatrische Erkrankungen);
- Patienten, die nicht einwilligungsbereit oder -fähig sind;
- Patienten mit bekanntem oder vermutetem Alkohol-, Drogen- oder Hypnotikaabusus;
- Jedweder Zustand, der den Patienten ungeeignet für eine Studienteilnahme erscheinen lässt.

### 3.4 Anästhesie-Einleitung

Etwa eine Stunde vor Beginn der Narkose erhielten alle Patienten eine orale Prämedikation mit Midazolam (*Dormicum*<sup>®</sup>) in einer Dosis von 3,5 - 7 mg. Anschließend wurden die Studienteilnehmer in den Einleitungsraum der Anästhesie gebracht, und das Monitoring für die Vitalfunktionen (EKG, Blutdruck, Pulsoximetrie) vorbereitet.

Nach Dokumentation der präoperativen Ausgangswerte auf dem Studienprotokoll und Anlage eines peripher-venösen Zuganges wurde mit der Infusion der verblindeten Studienlösung (s. unten) begonnen. Die Applikation sollte mindestens 30 Minuten dauern und vor Einleitung der Allgemeinanästhesie abgeschlossen sein. Während der Infusion wurde kontinuierlich auf das Auftreten etwaiger unerwünschter Nebenwirkungen (s. unten) geachtet und diese ggf. dokumentiert.

Die Bereitstellung und Verblindung der Studienlösungen übernahm im Vorfeld die hauseigene Apotheke. Verwendet wurden gleiche Behältnisse, gleiche Mengen (500 ml), sowie gleiche Etiketten, aus denen die Gruppenzugehörigkeit nicht ersichtlich war. Die Randomisierung der Patienten zu den unterschiedlichen Gruppen erfolgte, ebenfalls durch die Apotheke, über einen Computer-generierten zufälligen Verteilungsmodus und bestimmte somit das intraoperative Anästhesieverfahren (s. unten).

Nach fünfminütiger Präoxygenierung des Patienten mit 6 Liter Sauerstoff/min über eine dichtsitzende Gesichtsmaske erfolgte die Narkoseeinleitung mit Thiopental (*Trapanal*<sup>®</sup>, 3 - 6 mg/kg KG) und Remifentanyl (*Ultiva*<sup>®</sup>, 0,1 - 0,25 µg/kg/min KG je nach Gruppenzugehörigkeit). Nach Verlust des Lidreflexes wurde bei gesicherter Maskenbeatmung zur Erleichterung der orotrachealen Intubation das nichtdepolarisierende Muskelrelaxans Rocuronium (*Esmeron*<sup>®</sup>, 0,4 - 0,6 mg/kg KG) i.v. injiziert. Alternativ konnte bei gegebener Indikation („Verdacht auf schwierige Intubation“) das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin (*Pantholax*<sup>®</sup>, 1,0 - 1,5 mg/kg KG) verwendet werden. Unter Maskenbeatmung wurde nun die Vollrelaxierung abgewartet, und anschließend die Trachea mit einem handelsüblichen Endotrachealtubus (*Mallincroth*<sup>®</sup>, Größe ID 7,0 - 8,0) intubiert.

Nach erfolgreicher Intubation wurden die Patienten an das Beatmungsgerät angeschlossen und mit dem Inhalationsanästhetikum Sevofluran (Sevorene®) sowie einem Sauerstoff/Luft-Gemisch von 30:70% beatmet. Eine Normoventilation ( $P_{et} CO_2$  30 – 35 mmHg bzw. 4 – 4,6 kPa) wurde angestrebt.

Zur Vervollständigung der anästhesiologischen Vorbereitung erhielten die Patienten noch einen zweiten großlumigen i.v.-Zugang, eine nasale Magensonde und optional - je nach Vorerkrankung und Ermessen des Narkose-führenden Anästhesisten - einen arteriellen Zugang und / oder einen zentralen Venenkatheter.

Für die intraoperative Überwachung wurde folgendes Monitoring eingesetzt:

Intraoperatives Monitoring:	Gerätetyp und Hersteller:
EKG-Überwachung (Ableitung II, V)	HP 78834, Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland
Oszillometrische Blutdruckmessung	HP 78834, Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland
Invasive Blutdruck-Überwachung	HP 78834, Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland
Pulsoximeter	Pulse Oximeter Biox 3740, Ohmeda, Madison, WI
Endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck	PM 8050, Draeger, Lübeck, Deutschland
Narkosegasmessung	PM 8050, Draeger, Lübeck, Deutschland

**Tabelle 1: Intraoperatives Monitoring**

### 3.5 Randomisierung und Intraoperative Anästhesie

Nach Abschluss aller anästhesiologischen Vorbereitungen wurden die Patienten in den Operationssaal gebracht, an das Narkose-Gerät (*Aestiva 3000*<sup>®</sup>, Fa. Datex Ohmeda) mitsamt Monitoring angeschlossen, und anschließend einem der drei intraoperativen Anästhesieverfahren zugeordnet (s. Abb. 2):

**Gruppe I** erhielt eine kontinuierliche Infusion von 0,1 µg/kg/min Remifentanyl; bei ungenügender Anästhesie/Analgesie konnte die endtidale Sevofluran-Konzentration schrittweise um 0,5 % erhöht werden; als Studienlösung wurden vor Anästhesie-Einleitung 500 ml isotope NaCl-Lösung über mindestens 30 Minuten infundiert;

**Gruppe II** erhielt eine kontinuierliche endtidale Sevofluran-Konzentration von 0,5 MAC; die kontinuierliche Infusion von Remifentanyl wurde mit 0,25 µg/kg/min begonnen und bei ungenügender Anästhesie/Analgesie schrittweise um 0,05 µg/kg/min erhöht; als Studienlösung wurden vor Anästhesie-Einleitung ebenfalls 500 ml isotope NaCl-Lösung über mindestens 30 Minuten infundiert;

**Gruppe III** erhielt das gleiche intraoperative Anästhesieverfahren wie Gruppe II; vor Anästhesie-Einleitung wurde jedoch eine Infusion von 200 mg Amantadin in 500 ml NaCl intravenös über mindestens 30 min verabreicht.

Gruppe I	NaCl	Remifentanyl 0,1 µg/kg/min, Sevofluran bedarfsangepasst	0,15 mg/kg Morphin
Gruppe II	NaCl	Remifentanyl bedarfsangepasst, Sevofluran 0,5 MAC	0,15 mg/kg Morphin
Gruppe III	Amantadin	Remifentanyl bedarfsangepasst, Sevofluran 0,5 MAC	0,15 mg/kg Morphin
	präoperativ	intraoperativ	40 min vor OP-Ende

Abbildung 2: Intraoperatives Anästhesie-Regime

Während der verantwortliche Anästhesist zu jedem Zeitpunkt über das anzuwendende Verfahren bezüglich der Sevofluran-/Remifentanil-Dosis mit Hilfe eines Merkzettels informiert war, war der Studienbetreuer, der die Daten ausschließlich postoperativ erhob, ebenso wie der Patient, bezüglich des anästhesiologischen Vorgehens inklusive der präoperativen Studienlösung verblindet. Für die präoperative Applikation der Studienlösung war der verantwortliche Anästhesist ebenfalls verblindet. Das Studienprotokoll wurde im Aufwachraum dermaßen aufbewahrt, dass eine Einsicht durch den Studienbetreuer nicht möglich war.

Um eine eventuelle nicht ausreichende intraoperative Anästhesie/Analgesie erkennen zu können, wurden folgende Kriterien hinzugezogen:

- Anstieg der Herzfrequenz bzw. des Blutdruckes, der den präoperativen Ausgangswert um mehr als 20% für mindestens 1 Minute übersteigt;
- dieser Anstieg sollte nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit einer offensichtlich chirurgisch bedingten, akuten Schmerzverstärkung stehen, sondern diese überdauern;
- ebenso werden Husten, Tränenfluss, Schwitzen und unwillkürliche Bewegungen als Zeichen einer ungenügenden Anästhesie gewertet.

Im Studienprotokoll sollte nun der Zeitpunkt und das Ausmaß eines jeden möglichen Anstiegs der Herzfrequenz bzw. des Blutdruckes - wie oben definiert - von dem jeweiligen Saal-Anästhesisten dokumentiert werden. Zusätzlich sollte der Zeitpunkt und die Menge an Remifentanil bzw. Sevofluran, um den die jeweilige Dosis gesteigert wurde, protokolliert werden. Ebenso war die Dosis an Remifentanil bzw. Sevofluran zu bestimmten Zeitpunkten (s. Tab. 2) festzuhalten.

Unabhängig von einem Anstieg sollten Herzfrequenz- und Blutdruckwerte alle 10 Minuten dokumentiert werden. Eine mögliche Hypotension, definiert als systolische bzw. mittlere Blutdruckwerte  $\leq 80$  bzw. 60 mmHg, wurde mit einer schrittweisen Reduktion der jeweiligen Substanz (in der Gruppe I Sevofluran; in der Gruppe II und III Remifentanil) behandelt.

Des Weiteren sollten Anästhesie bezogene und allgemeine perioperative Komplikationen, wie z.B. Laryngo-/Bronchospasmus, Muskelrigidität, Sauerstoff-Sättigungsabfälle, (anhaltende) kardiale Arrhythmien, chirurgisch bedingte Blutungen mit Notwendigkeit der Bluttransfusion sowie Erbrechen dokumentiert werden.

Die weitere Gabe von Rocuronium (*Esmeron*<sup>®</sup>), Atropin, Theodrenalin/Theophyllin (*Akrinor*<sup>®</sup>) bzw. Noradrenalin sowie das intraoperative Flüssigkeitsmanagement wurden dem Narkose-führenden Anästhesisten überlassen.

Intraoperative Zeitpunkte:
1 = im Saal (= Beginn der Randomisierung)
2 = 5 Minuten nach Inzision
3 = Eröffnung des (Retro-)Peritoneums
4 = Beginn der Darm-/Prostata-Präparation
5 = Ende der Kolektomie/Prostatektomie
6 = Faszien-/Peritoneumverschluß
7 = Nahtende
8 = Erwachen
9 = Extubation

**Tabelle 2: Intraoperative Zeitpunkte**

### 3.6 Anästhesie-Ausleitung

Da es bei der Verwendung von Remifentanyl nach Abstellen der kontinuierlichen Infusion – wie bereits oben erwähnt – rasch zu einem analgetischen Wirkungsverlust kommt, erhielten alle Studienteilnehmer ca. 40 Minuten vor Operationsende einen intravenös applizierten Bolus von Morphinhydrochlorid in einer Dosis von 0,15 mg/kg KG. Diese Vorgehensweise sollte dem Patienten eine Analgesie in der ersten Phase *post extubationem* sichern.

Zum Zeitpunkt der Hautnaht wurden dann die Sevofluran- und Remifentanylzufuhr aller drei Studiengruppen gestoppt. Eine mögliche verbliebene neuromuskuläre Blockade wurde mit Pyridostigmin (Kalymin®, 0,25 mg/kg KG) zusammen mit Atropinsulfat (Atropin®, 0,015 mg/kg KG) antagonisiert.

Die Extubation erfolgte, wenn der Patient auf Ansprache reagierte, seine spontane Atemfrequenz 12/min überstieg und die endtidale Kohlendioxid-Konzentration im Normbereich lag. Anschließend wurde der Patient in sein Bett umgelagert und mit 2 - 4 Litern Sauerstoff/min über eine Nasensonde in den Aufwachraum gebracht.

### 3.7 Postoperative Phase

Ziel war es, mögliche Unterschiede in der Schmerzintensität und dem kumulativen Morphinverbrauch der Patienten aller 3 Gruppen in einer möglichst frühen und späten postoperativen Phase zu erfassen. Hierzu wurde diese in drei Abschnitte unterteilt:

- a) 0 bis 15 Minuten nach Extubation (durch Studienprüfer; Ort: Operationssaal)
- b) 15 bis 240 Minuten nach Extubation (durch Studienprüfer; Ort: Aufwachraum)
- c) 1. bis 6. Stunde mit PCIA (durch Patient; Ort: Aufwachraum, Station -> zeitliche Überlappung mit Abschnitt b).

Diese Unterteilung wurde gewählt, da eher frühe Unterschiede erwartet wurden (Guignard 2000) und die i.v.-Schmerztherapie in diesen drei Phasen erfahrungsgemäß sehr unterschiedlich ausfällt: zuerst hochdosierte Titration im Aufwachraum, dann

Beginn der PCIA bei initialer Symptomkontrolle, dann allmähliche Einstellung eines steady state mit nachlassendem Schmerzmittelverbrauch.

In der unmittelbar postoperativen Phase (0 bis 15 min nach Extubation) ist meist eine differenzierte Beurteilung der Schmerzintensität durch den Patienten selber nicht möglich. Daher wurde hier eine Fremdbeurteilung der Schmerzintensität mit Hilfe einer kategorischen 3-Punkt-Skala („*Behavioral Pain Scale, BPS*“) zu den Zeitpunkten 0, 5, 10, 15 Minuten nach Extubation durch den Studienbeobachter durchgeführt (s. Tab. 3).

Wert:	Anmerkung:
0	ruhiger Patient ohne äußere oder verbale Anzeichen von Schmerz
1	Patient mit äußeren oder verbalen Anzeichen von Schmerz
2	Patient mit stärksten äußeren oder verbalen Anzeichen von Schmerz

**Tabelle 3: Behavioral Pain Scale**

Im Aufwachraum (15 bis 240 min nach Extubation) wurde bei abnehmender postoperativer Sedierung die kategorische Skala um einen Punkt erweitert („*Verbal Response Score, VRS*“) (s. Tab. 4). Hierdurch wurde eine feinere Differenzierung der Schmerzintensität möglich. Die Dokumentation dieser Werte erfolgte zu den Zeitpunkten 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240 Minuten nach Extubation und wurde ebenfalls durch den Studienbeobachter erhoben.

Wert:	Anmerkung:
0	ruhiger Patient ohne äußere oder verbale Anzeichen
1	Patient mit leichten äußeren oder verbalen Anzeichen
2	Patient mit moderaten äußeren oder verbalen Anzeichen
3	Patient mit stärksten äußeren oder verbalen Anzeichen

**Tabelle 4: Verbal Response Score**

Im letzten Abschnitt der postoperativen Überwachung (1. bis 6. Stunde mit PCIA) wurde bei fast vollständiger Rückkehr der Vigilanz die kategorische 11-Punkte *Numerical Rating Scale* („NRS“) verwendet (0 = keine Schmerzen, 10 = stärkster, vorstellbarer Schmerz). Diese Schmerzskala ist vergleichbar mit der metrischen *Visual Analog Scale* (Breivik 2000). Zu betonen ist, dass in dieser Phase die Schmerzintensität nicht mehr fremdanamnestisch durch den Studienbeobachter, sondern eigenanamnestisch durch den Patienten erhoben wurde.

Postoperative Schmerzen wurden initial durch die titrierende Gabe von Morphinhydrochlorid intravenös therapiert. Die Titration erfolgte, den Bedürfnissen des jeweiligen Patienten angepasst, durch das in keinsten Weise an der Studie teilnehmende Anästhesie-Personal im Aufwachraum. Die Menge und der Zeitpunkt eines jeden Morphin-Bolus wurde von dem Studienbeobachter festgehalten.

Bei einer Schmerzintensität  $\leq 4$  auf der NRS und einem Sedierungsgrad  $\leq 1$  (s. unten) erhielt jeder Patient ein PCIA-System (**P**atient **C**ontrolled **I**ntravenous **A**nalgesia, *Fa. Graseby*). Hiermit war er/sie in der Lage, sich selbst das Schmerzmittel nach seinen Bedürfnissen zu applizieren. Das System wurde nach dem klinikinternen Schema folgendermaßen bestückt: Morphin-Bolus 1,32 mg, Sperrzeit 10 Minuten, max. 6 Boli/Stunde, keine Hintergrundlaufrate.

Gleichzeitig sollte zu jedem der oben angegebenen Zeitpunkte der Grad der Sedierung, sowie das Auftreten möglicher Nebenwirkungen anhand einer kategorischen Skala dokumentiert werden (s. Tab 5 und 6). Der hier benutzte Sedierungsscore wurde schon in anderen Studien angewandt (Guignard 2000). Etwaige Nebenwirkungen sollten auch kurz qualitativ (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kältezittern, u.a.) benannt werden. Übelkeit und Erbrechen wurden je nach Schwere mit DHBP (1-2 x 0,625 mg iv) und/oder Ondansetron (*Zofran*<sup>®</sup> 1-2 x 4 mg iv) behandelt. Bei Kältezittern konnte bis zu zweimal Pethidin (*Dolantin*<sup>®</sup>) 25 mg iv gegeben werden.

Zur Detektion eines Entzugsyndroms verwendeten wir folgende, bereits angewandte Kriterien: Unruhe, Tremor, Piloerektion, Schwitzen, Zittern, Tachykardie und Mydriasis. Diese Kriterien sind Unterpunkte einer 32-Punkte-Skala („Opioid Withdrawal Scale“) (Bradley 1987) zur Detektion eines akuten Opioid-Entzugsyndromes. Eine Weiterentwicklung hiervon ist die klinisch einfach anwendbare

10-Punkte-Skala („Short Opioid Withdrawal Scale = SOWS“). Ihre Validität ist anhand von Korrelationsanalysen der einzelnen Kriterien an 228 Opioid-Abhängigen bestätigt worden (Gossop 1990). Die (S)OWS ist ein informatives Hilfsmittel zur Untersuchung verschiedener Opioid-Entgiftungsmethoden (Gossop 1989) sowie zur Untersuchung von psychologischen Einflussfaktoren auf die Entzugsphase (Green 1988). Hervorzuheben ist jedoch vor allem die Validität der Skala in der akuten Entzugsphase, welche sich in der vorliegenden Studie durch den abrupten Stop der Remifentanil-Infusion zum OP-Ende ergibt (Bradley 1987). Die Erhebung der SOWS fand jeweils zum gleichen Zeitpunkt der Erhebung der Schmerzintensität mittels BPS/VRS/NRS (s. oben) statt.

Sedierung:	Anmerkung:
0	wacher Patient
1	schläfriger Patient, durch Anruf erweckbar
2	schläfriger Patient, durch Berührung erweckbar
3	nur durch Schmerzreiz erweckbarer Patient

**Tabelle 5: Beurteilung der Sedierung**

Nebenwirkung:	Anmerkung:
0	keine Nebenwirkungen
1	moderate Nebenwirkungen
2	starke Nebenwirkungen

**Tabelle 6: Beurteilung der Nebenwirkungen**

### 3.8 Statistik

Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei angenommener Normalverteilung eines jeweiligen Datensatzes verwendeten wir eine univariate Varianzanalyse (Angabe der Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler) sowie *Scheffé*-Prozedur *Post hoc*-Analysen, um Vergleiche innerhalb der Gruppen anzustellen. Einen nicht normalverteilten Parameter untersuchten wir mit dem H-Test nach Kruskal-Wallis (Angabe des Median  $\pm$  Quartile).

Bei Messwertwiederholungen zu verschiedenen Zeitpunkten wendeten wir bei Normalverteilung eine Varianzanalyse mit Messwertwiederholungen an (Angabe der Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler). Auch hier wurden *Scheffé*-Prozedur *Post hoc*-Analysen gebraucht, um Vergleiche innerhalb der Gruppen anzustellen. Nicht normalverteilte Datensätze mit Messwertwiederholungen wurden mit dem H-Test nach Kruskal-Wallis analysiert (Angabe des Median  $\pm$  Quartile).

Die relative Häufigkeit einer Variable wurden bei kategorischer Einteilung mit dem  $\chi^2$ -Kontingenztest analysiert.

Die Darstellung der Anforderung des 1. Morphin-Bolus im Aufwachraum erfolgte mittels einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Zum Vergleich der 3 Gruppen wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Die Berechnungen und graphischen Darstellungen wurden mit SPSS erstellt. Alle Daten werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler, Median (Quartile) oder als Anzahl der Person bzw. prozentuale Häufigkeiten erfasst. Die notwendige Gruppengröße errechnet sich unter den Voraussetzungen eines minimal erkennbaren Unterschied in den NRS-Werten nicht kleiner als 2 Punkte, einem erwarteten Standardfehler von 1,5, einer statistischen Power von 0,8 und einem  $\alpha$ -Fehler  $< 0,05$  als mindestens 15 Patienten pro Gruppe.



## 4.2 Demographische und morphometrische Daten

Die demographischen und morphometrischen Daten, der ASA-Status sowie die Verteilung der chirurgischen Prozeduren waren zwischen allen 3 Gruppen gleich ( $p > 0,05$ ) (s. Tab. 7).

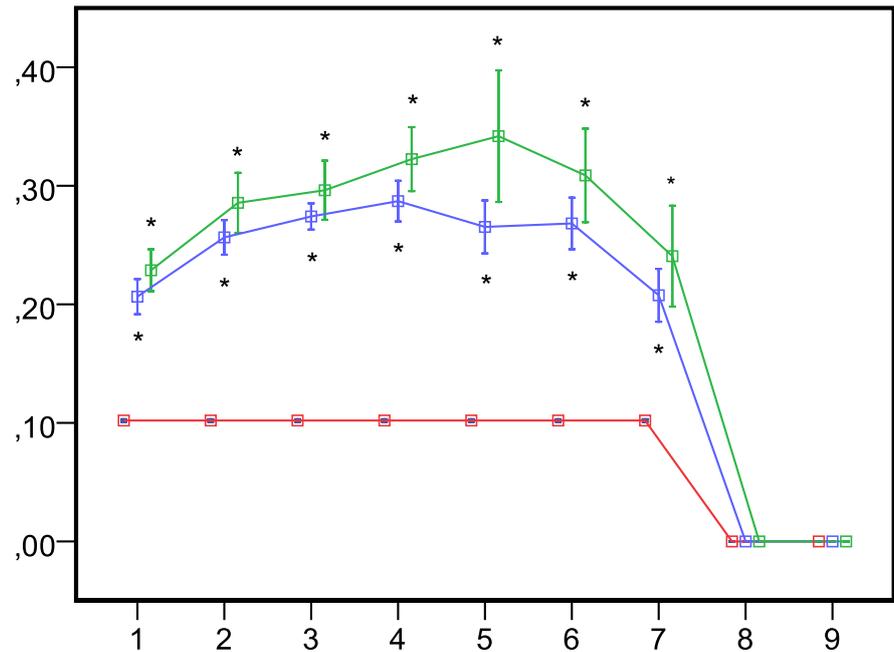
	Remifentanil niedrigdosiert (n = 15)	Remifentanil hochdosiert (n = 17)	Remifentanil hochdosiert + Amantadin (n = 16)
Alter (Jahre)	60,8 ± 1,9	65,5 ± 1,5	65,5 ± 1,8
Körpergewicht (kg)	81,9 ± 2,3	76,1 ± 2,6	75,8 ± 2,9
Körpergröße (cm)	176 ± 2	175 ± 1	173 ± 2
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	26,5 ± 0,5	24,8 ± 0,7	25,2 ± 0,7
Geschlecht (Frauen/Männer)	3 / 12	2 / 15	6 / 10
ASA I/II	7 / 8	6 / 11	3 / 13
Art der Operation			
Kolorektale OP	4	8	9
Radikale Prostatektomie	11	9	7

**Tabelle 7: Demographische und morphometrische Daten, Operative Daten** (Mittelwerte ± Standardfehler oder Anzahl der Personen). Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p > 0,05$ ).

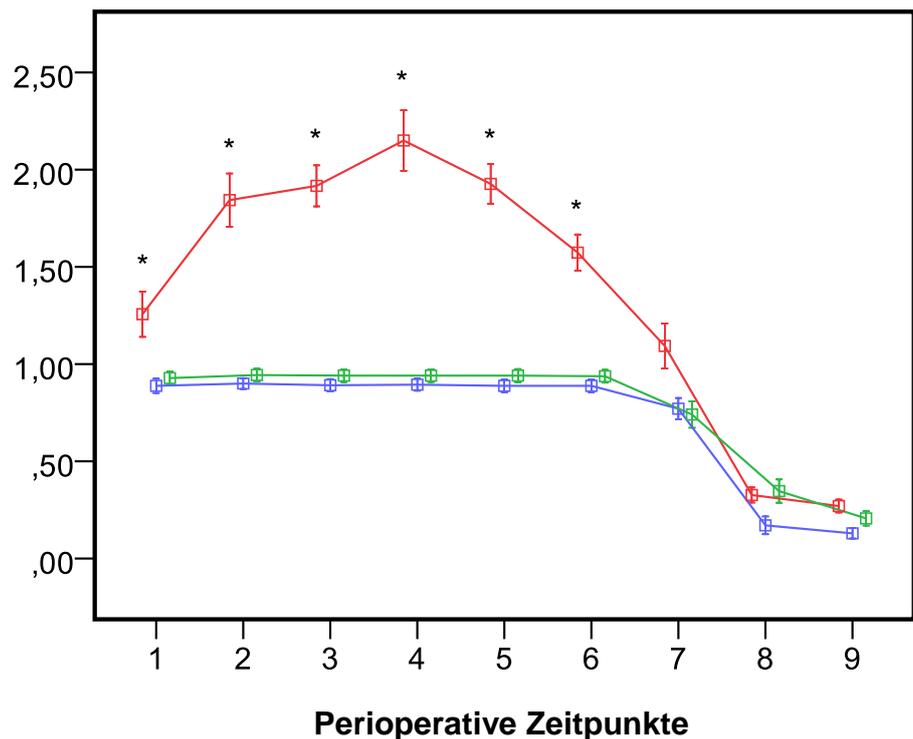
## 4.3 Intraoperative Phase

Die Abbildungen 4 und 5 zeigen den zeitlichen Verlauf der intraoperativen Applikation von Remifentanil bzw. Sevofluran. Die univariate Varianzanalyse mit Messwertwiederholungen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen der Gruppe I und den Gruppen II bzw. III, sowohl bezüglich der intraoperativen Remifentanildosis, als auch der intraoperativen Sevoflurandosis.

**Intraoperative  
Remifentanildosis  
( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )**



**Sevofluran-Dosis  
(Vol.-% et)**



**Abbildung 4 und 5: Intraoperative Remifentanil-/Sevoflurandosis** (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). Rot = Remifentanil niedrigdosiert; Blau = Remifentanil hochdosiert; Grün = Remifentanil hochdosiert plus Amantadin. Perioperative Zeitpunkte: 1 = im Saal; 2 = 5 min nach Inzision; 3 = Faszien-/Peritoneum-Eröffnung; 4 = Beginn der Prostata-/Darmpräparation; 5 = Ende der Prostat-/Kolektomie; 6 = Faszien-/Peritoneum-Verschluss; 7 = Nahtende; 8 = Erwachen; 9 = Extubation. Asterisks kennzeichnen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit niedrigdosierten Remifentanil und bedarfsangepasstem Sevofluran und den Gruppen mit hochdosiertem Remifentanil und 0,5 MAC Sevofluran ( $p < 0,001$ ).

Der Remifentanil-Verbrauch war durchschnittlich 2,6-fach geringer in der Gruppe I im Vergleich zu den Gruppen II und III und somit ebenfalls statistisch signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ) (s. Tab. 8). Zwischen den Gruppen II und III bestanden keine Unterschiede in den intraoperativen Remifentanil-/Sevofluran-Dosierungen. Jedwede intraoperative Steigerung der Remifentanil-Dosis stand jeweils in unmittelbarem Zusammenhang mit einer gesteigerten chirurgischen Manipulation bzw. Schmerzreaktion (Bsp.: Hautschnitt). Ebenso konnte in keiner Gruppe durch die intraoperative 10-minütliche Dokumentation der Herzfrequenz und des Blutdruckes eine Erhöhung der Ausgangswerte  $> 20\%$  für länger als 1 Minute, die unabhängig von einer offensichtlich chirurgischen Stimulation bestehen blieb sowie trotz angepasster Dosierung des jeweiligen zu verstellenden Narkosemittels nicht rückläufig war, beobachtet werden (Daten nicht gezeigt).

Die Analyse der Anästhesie- („Intubation – Extubation“) und OP- („Schnitt – Naht“) Zeiten sowie der Remifentanil-Infusionsdauer („Perfusor-Start-/Stop“) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ( $p > 0,05$ ). Die Remifentanil-Infusionsdauer in der Gruppe I lag bei 235 (200 - 385) Minuten, in der Gruppe II 265 (205 - 295) Minuten und in der Gruppe III 228 (183 - 285) Minuten (Median/Quartile) (s. Tab. 2). Aufgrund des schnellen Abflutens des Sevofluran waren die Aufwachzeiten trotz der höheren intraoperativen Sevofluran-Konzentration in der Gruppe I in allen Gruppen gleich ( $p > 0,05$ ) (s. Tab. 2). Ebenso war die Temperatur am OP-Ende zwischen den drei Gruppen vergleichbar ( $p > 0,05$ ) (s. Tab. 8).

	Remifentanil niedrigdosiert (n = 15)	Remifentanil hochdosiert (n = 17)	Remifentanil hochdosiert + Amantadin (n = 16)
Anästhesie-Dauer (min)	245 (210 - 300)	275 (207,5 - 305)	240 (187,5 - 307,5)
OP-Dauer (min)	170 (145 - 215)	200 (143,5 - 245)	177,5 (130 - 250)
durchschnittliche Remifentanil- dosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	0,08 $\pm$ 0,04*	0,20 $\pm$ 0,01*	0,23 $\pm$ 0,02*
Remifentanil-Infusionsdauer (min)	235 (200 - 285)	265 (205 - 295)	228 (183 - 285)
Temperatur am OP-Ende ( $^{\circ}\text{C}$ )	35,8 $\pm$ 0,1	36,1 $\pm$ 0,1	35,7 $\pm$ 0,1
Intraoperativer Morphin- Bolus (mg)	12,3 $\pm$ 0,4	11,4 $\pm$ 0,4	11,4 $\pm$ 0,4
Zeit zwischen Remifentanil- Stop und Extubation (min) („Aufwachzeit“)	13,7 $\pm$ 1,8	8,7 $\pm$ 1,0	12,2 $\pm$ 1,8
Zeit zwischen intraoperativer Morphin-Gabe und Extubation (min)	45 (35 - 55)	50 (20,5 - 90)	54 (40 - 60)
Kumulative Morphin- Titrationsdosis im AWR (mg)	22,2 $\pm$ 3,6	23,2 $\pm$ 4,8	23,4 $\pm$ 2,5
Zeitraum zwischen Extubation und 1. Morphin- Bolus im AWR (min)	12 (7 - 27)	17 (10 - 21)	15 (10,25 - 20)
Zeitraum zwischen Extubation und PCIA- Anschluss (min)	134,0 $\pm$ 9,3	117,5 $\pm$ 11,6	124,1 $\pm$ 5,2
6h-kumulative Morphin- dosis mit PCIA (mg)	30,4 $\pm$ 4,1	27,9 $\pm$ 4,9	28,8 $\pm$ 2,2

**Tabelle 8: Anästhesie-relevante Daten** (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler oder Median/Quartile). Die 6h-kumulative Morphindosis beinhaltet die kumulative Morphindosis im AWR, jedoch nicht den intraoperativen Morphin-Bolus. Asterisks kennzeichnen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Remifentanil niedrigdosiert und hochdosiert  $\pm$  Amantadin ( $p < 0,001$ ).

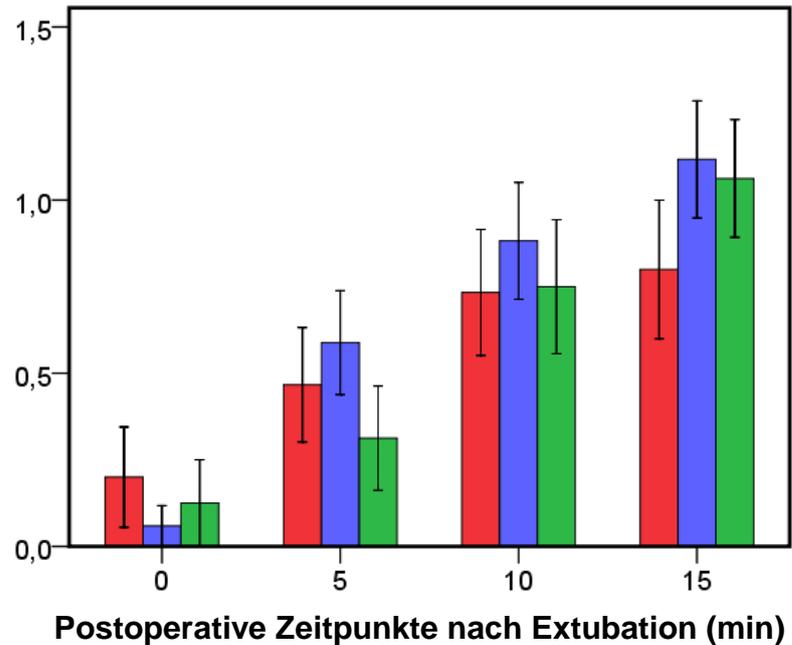
Der intraoperative Morphin-Bolus wurde durchschnittlich 45 (35 - 55) Minuten vor Extubation in der Gruppe I, 50 (20,5 - 90) Minuten in der Gruppe II und 54 (40 - 60) Minuten in der Gruppe III gegeben (Median/Quartile) (s. Tab. 8). Ein signifikanter Unterschied in der Größe ( $p > 0,05$ ) und dem Zeitpunkt der Gabe bestand nicht ( $p > 0,05$ ) (s. Tab. 8).

#### 4.4 Postoperative Phase

Der Vergleich des postoperativen Schmerzverhaltens anhand der BHS (0. bis 15. Minute *post extubationem*), der VRS (15. bis 240. Minute *post extubationem*) und der NRS (0. bis 6. Stunde mit PCIA) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ( $p > 0,05$ ) (s. Abb. 6, 7, 8). In einer genaueren Betrachtung der 15. und 30. Minute *post extubationem* der VRS lässt sich lediglich ein statistisch nicht signifikanter Trend zu höheren Schmerzscores in den Gruppen mit hochdosiertem Remifentanil erkennen. Deutlich wurde jedoch ein statistisch signifikanter Abfall der Schmerzscores in allen Gruppen zu den unmittelbar postoperativen Werten ( $p < 0,05$ ) (s. Abb. 7) bei insgesamt niedrigen Schmerzscores bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes (s. Abb. 8).

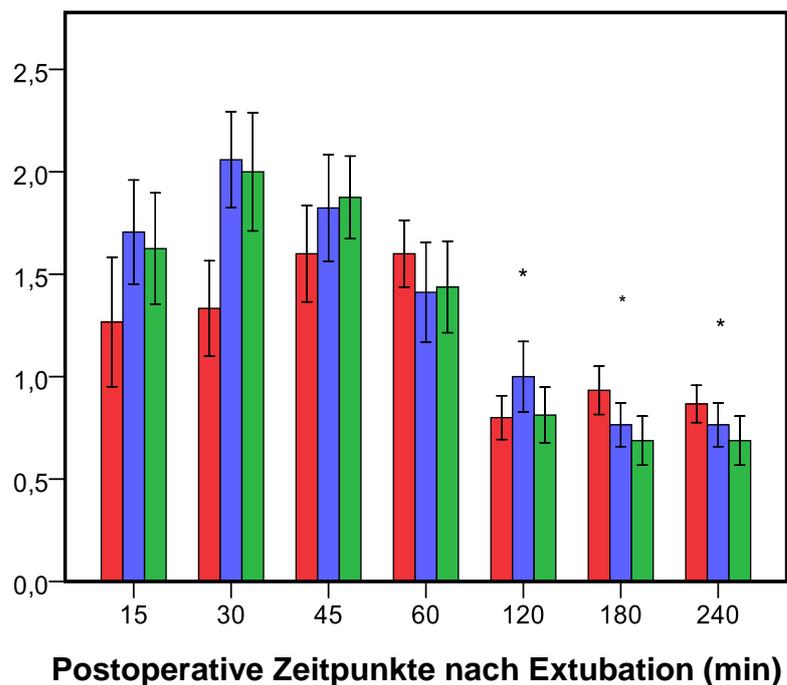
In der Analyse des jeweiligen Sedierungsgrades zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Trend zu erhöhten Sedierungsgraden in der Gruppe I gegenüber den Gruppen II und III bis zur 15. Minute *post extubationem* („BHS“) ( $p > 0,05$ ) (s. Abb. 9). Während den Untersuchungszeiträumen 15. - 240. Minute *post extubationem* („VRS“) und 0. - 6. Stunde mit PCIA („NRS“) ergaben sich bei insgesamt niedrigen Scores („ $< 1$ “ während der 0. - 6. Stunde mit PCIA) keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ).

### Behavioral Pain Score



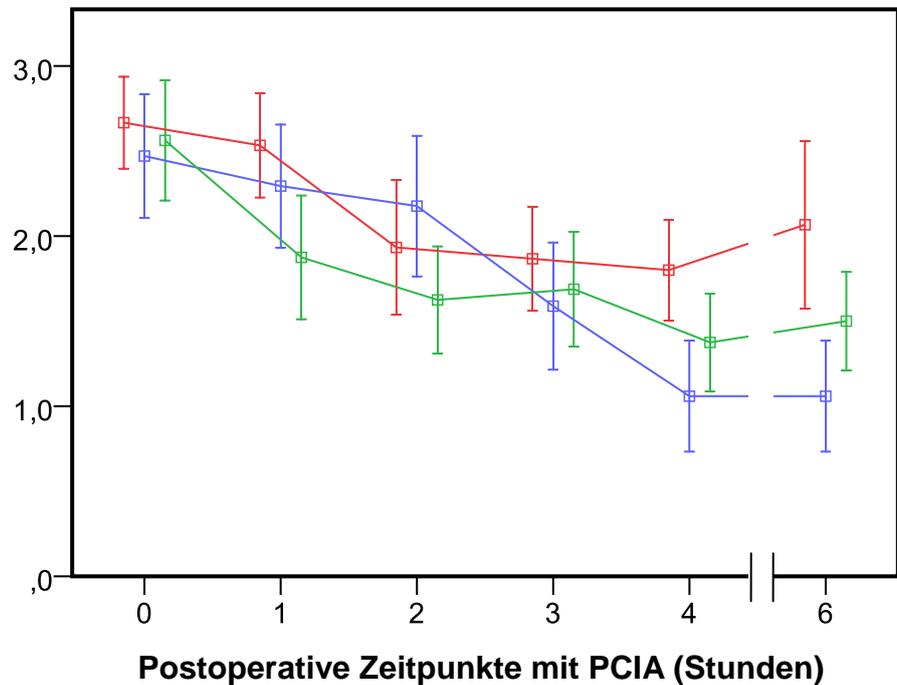
**Abbildung 6: Behavioral Pain Scale** (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). Rot = Remifentanil niedrigdosiert; Blau = Remifentanil hochdosiert; Grün = Remifentanil hochdosiert + Amantadin. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p > 0,05$ ).

### Verbal Response Score



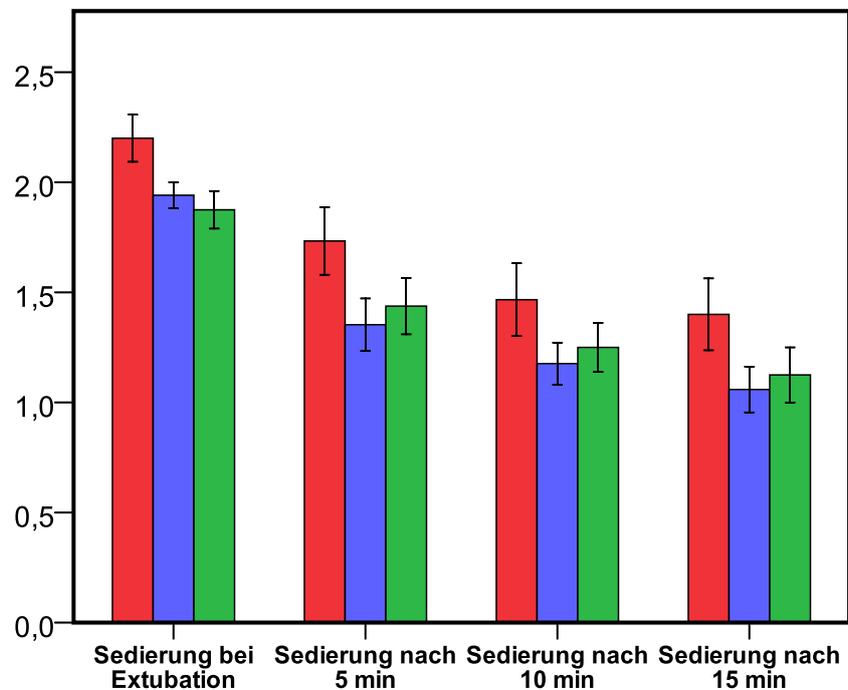
**Abbildung 7: Verbal Response Score** (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). Rot = Remifentanil niedrigdosiert; Blau = Remifentanil hochdosiert; Grün = Remifentanil hochdosiert + Amantadin. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p > 0,05$ ). Asterisks kennzeichnen einen statistisch signifikanten Abfall der VRS-Werte in den einzelnen Gruppen im Vergleich zu den unmittelbar postoperativen Werten ( $p < 0,05$ ).

### Numerical Response Score



**Abbildung 8: Numerical Response Score** (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). Rot = Remifentanyl niedrigdosiert; Blau = Remifentanyl hochdosiert; Grün = Remifentanyl hochdosiert + Amantadin. Zeitpunkt 0 = PCIA-Anschluß. Es bestanden kein statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppe ( $p > 0,05$ ).

### Sedierung



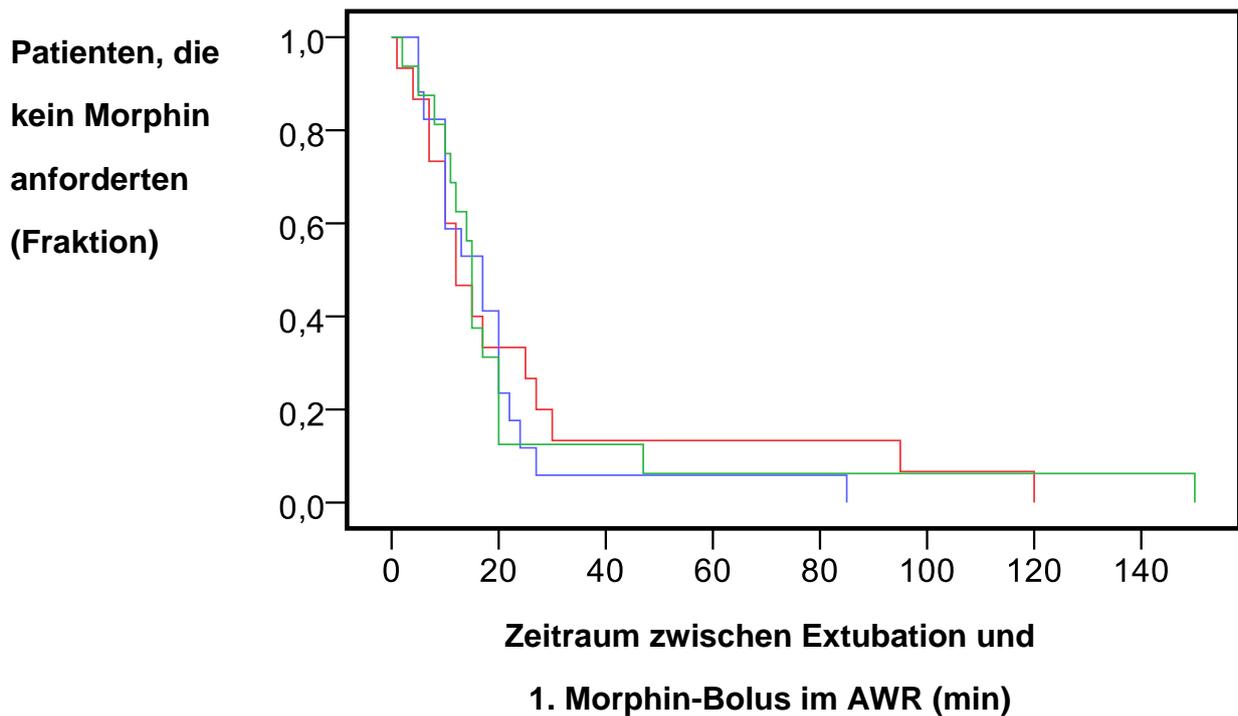
**Abbildung 9: Sedierung 0. - 15. Minute nach Extubation** (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). Rot = Remifentanyl niedrigdosiert; Blau = Remifentanyl hochdosiert; Grün = Remifentanyl hochdosiert + Amantadin. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p > 0,05$ ).

Die Kaplan-Meier-Kurve für die Administration des 1. Morphin-Bolus im Aufwachraum ist in Abbildung 10 dargestellt. Eine Analyse mittels Log-Rank-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ( $p > 0,05$ ). Der 1. Morphin-Bolus wurde in Gruppe I im Durchschnitt 12 (7 - 27) Minuten nach Extubation, in Gruppe II 17 (10 - 21) Minuten und in Gruppe III 15 (10,25 - 20) Minuten angefordert (Median/Quartile) ( $p > 0,05$ ) (s. Tab. 8). Jeweils ein Patient pro Gruppe forderte bis zum PCIA-Anschluss keine Morphin-Rescue-Medikation im Aufwachraum an.

Die Morphin-Titrationsdosis im Aufwachraum vor Anschluß der PCIA betrug  $22,2 \pm 3,6$  mg (Gruppe I),  $23,2 \pm 4,8$  mg (Gruppe II) und  $23,4 \pm 2,5$  mg (Gruppe III) (s. Tab. 8 und Abb. 11). Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich ( $p > 0,05$ ) nicht nachweisen.

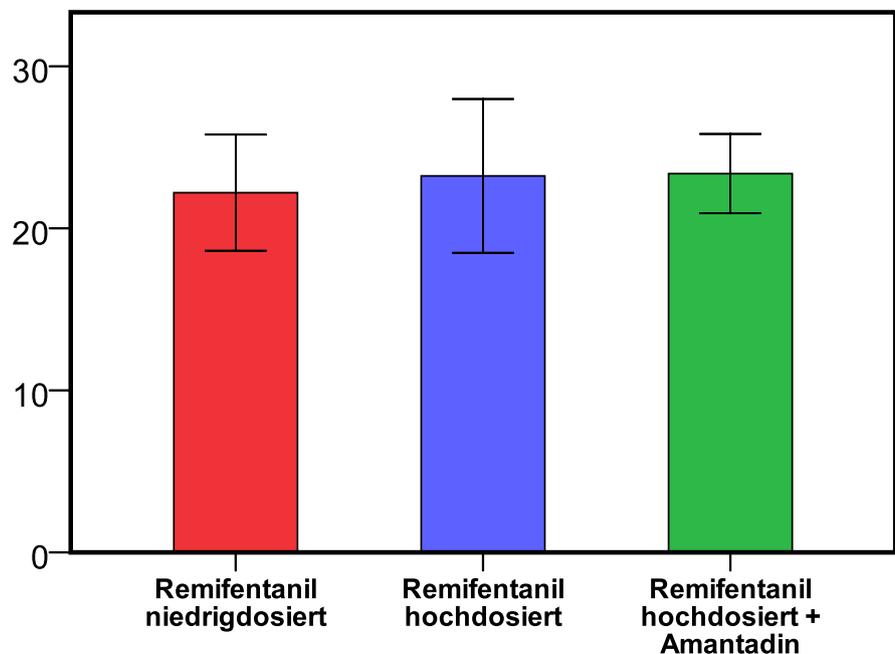
Der kumulative Morphinverbrauch in dem Zeitraum der 15. bis 240. Minute nach Extubation ist der Abbildung 12 zu entnehmen. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt werden ( $p > 0,05$ ).

In der Analyse des kumulativen Morphinverbrauches der PCIA in der späten postoperativen Phase (0. - 6. Stunde) (s. Abb. 13) konnte zuletzt auch kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p > 0,05$ ). Im Durchschnitt verabreichten sich Patienten der Gruppe I  $30,7 \pm 4,1$  mg Morphin über die PCIA bis zur 6. Stunde, Patienten der Gruppe II  $28,9 \pm 5,2$  mg und Patienten der Gruppe III  $30,6 \pm 2,0$  mg Morphin (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) (s. Tab. 8). In dem kumulativen Morphinverbrauch bis zur 6. Stunde mit PCIA ist die kumulative Morphin-Titrationsdosis des Aufwachraumes (s. oben) als PCIA-Anschluss-Morphindosis enthalten. Der kumulative Morphinverbrauch in dem Zeitraum der 15. - 240. Minute überlappt sich in den einzelnen Fällen mit dem kumulativen PCIA-Morphinverbrauch gemäß der PCIA-Anschlusszeit *post extubationem* (s. Tab. 8). Diese Darstellung wurde zur genaueren Auswertung des Morphinverbrauches in einer früheren und einer späteren postoperativen Phase bei eher frühzeitig erwarteten Veränderungen analog den Daten von Guignard (Guignard 2000) gewählt.



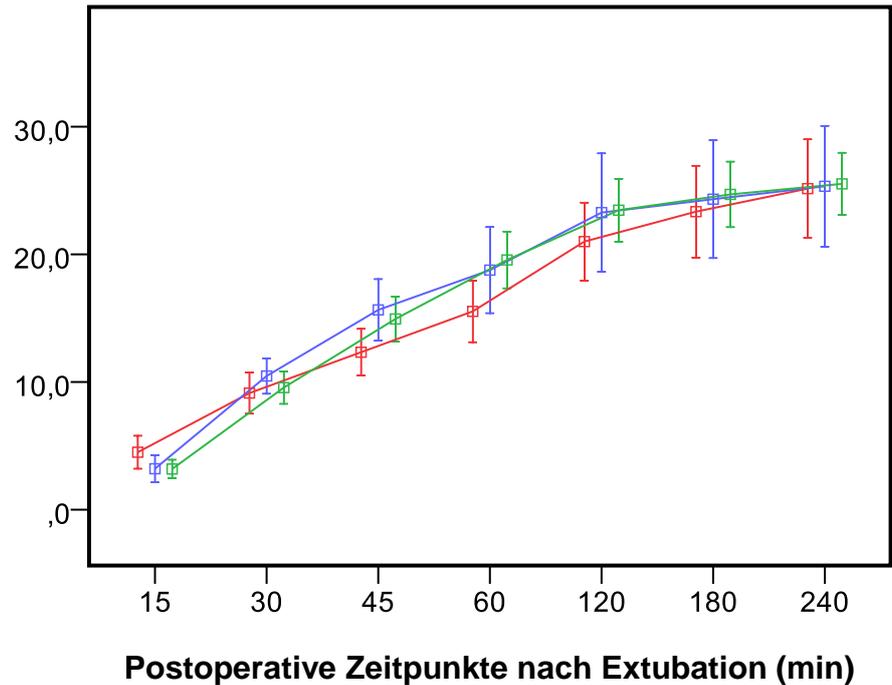
**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve** für die Anforderung des 1. Morphin-Bolus im Aufwachraum. Rot = Remifentanyl niedrigdosiert; Blau = Remifentanyl hochdosiert; Grün = Remifentanyl hochdosiert + Amantadin. Zeitpunkt 0 = Extubation. Der Log-Rank-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ).

**Kumulative Morphin-Titrationsdosis im AWR (mg)**



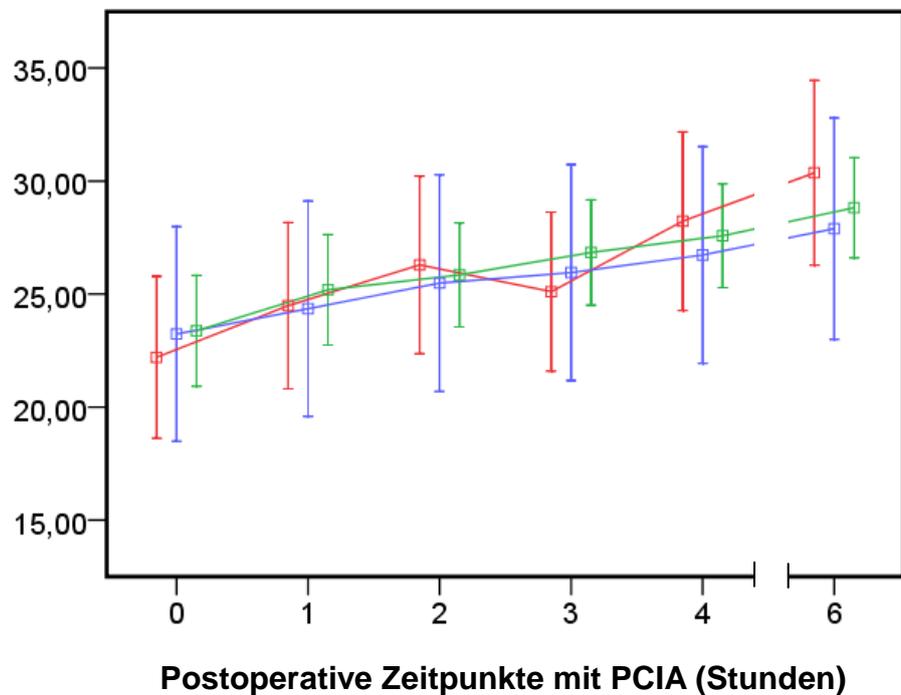
**Abbildung 11: Kumulative Titrationsdosis im AWR** vor Anschluß der PCIA (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler). Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p > 0,05$ ).

**Kumulative  
Morphindosis  
15. - 240. Minute  
(mg)**



**Abbildung 12: Kumulativer Morphinverbrauch von der 15. bis 240. Minute** nach Extubation. (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). Rot = Remifentanyl niedrigdosiert; Blau = Remifentanyl hochdosiert; Grün = Remifentanyl hochdosiert + Amantadin. Statistisch signifikante Unterschiede waren nicht vorhanden ( $p > 0,05$ ).

**Kumulative  
Morphindosis  
mit PCIA (mg)**



**Abbildung 13: Kumulative Morphindosis der PCIA** (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler). Rot = Remifentanyl niedrigdosiert; Blau = Remifentanyl hochdosiert; Grün = Remifentanyl hochdosiert + Amantadin. Zeitpunkt 0 = PCIA-Anschluß mit bereits entsprechender Morphin-Titrationsdosis im Aufwachraum. Statistisch signifikante Unterschiede waren nicht vorhanden ( $p > 0,05$ ).

Die Anschlusszeit der PCIA („Zeitraum zwischen Extubation und PCIA-Anschluss“) zwischen den drei Gruppen war nicht unterschiedlich ( $p > 0,05$ ) (s. Tab. 8). Somit ergibt sich auch eine gleiche Dauer des postoperativen Beobachtungszeitraumes, bestehend aus der Anschlusszeit der PCIA (s. oben) zuzüglich den 6 Stunden PCIA-Zeit, in den drei Gruppen.

Ein Patient aus der Gruppe III mit Z.n. kolorektaler Operation erhielt bei spastischen Schmerzen im Bauch eine einmalige Kurzinfusion von 2,5g Metamizol. Eine abdominelle Nachblutung konnte durch die hinzugezogenen Kollegen der Chirurgie ausgeschlossen werden. Bei nachlassender Symptomatik bestanden keine weiteren Kontraindikationen zum Fortführen der Untersuchung. Der Patient wurde anschließend entsprechend des Studienprotokolles weiterbehandelt.

Das Auftreten von Nebenwirkungen in den einzelnen Zeiträumen war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den jeweiligen Gruppen ( $p > 0,05$ ). Postoperative Übelkeit und Erbrechen, postoperatives Kältezittern sowie postoperativer Harnverhalt trat in allen 3 Gruppen gleichmäßig auf ( $p > 0,05$ ) (s. Tab. 9). In abnehmender Reihenfolge bestanden Übelkeit und Erbrechen, Kältezittern und nur sehr selten Symptome eines Harnverhaltes.

Bei keinem Patienten konnten postoperativ Zeichen eines akuten Entzugssyndroms anhand der vorher festgelegten Kriterien („SOWS“) festgestellt werden.

	Remifentanil niedrigdosiert (n = 15)	Remifentanil hochdosiert (n = 17)	Remifentanil hochdosiert + Amantadin (n = 16)
Übelkeit und Erbrechen (%)	33,3	35,3	18,8
Kältezittern (%)	33,3	17,7	18,8
Harnverhalt (%)	6,7	0	12,5

**Tabelle 9: Postoperative Nebenwirkungen** (prozentuale Häufigkeiten). Statistisch signifikante Unterschiede waren nicht vorhanden ( $p > 0,05$ ).

## 5 Diskussion

### 5.1 Auswertung der Ergebnisse und mögliche Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie untersuchte die Fragestellung, ob die intraoperative Anästhesie mit einer höheren kontinuierlichen Remifentanildosis eine gesteigerte Intensität postoperativer Schmerzen sowie einen erhöhten Bedarf an postoperativ supplementierten Analgetika bewirkt. Zusätzlich wurde der Einfluss einer präoperativen Infusion eines langwirkenden NMDA-Antagonisten (Amantadin) auf das postoperative Schmerzverhalt bestimmt. Letztendlich galt es zu überprüfen, ob möglicherweise ein intraoperativer Wirkungsverlust des Remifentanils im Sinne einer akuten Toleranzentstehung vorgelegen hat.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen im Wesentlichen,

- dass die freie Remifentanil-Titration bei konstanter Sevofluran-Konzentration (Gruppe II und III) über den gesamten intraoperativen Verlauf eine signifikant höhere Remifentanil-Applikation von durchschnittlich  $0,20 \pm 0,01 \mu\text{g/kg/min}$  (Gruppe II) bzw.  $0,22 \pm 0,01 \mu\text{g/kg/min}$  (Gruppe III) im Vergleich zur konstanten Remifentanil-Infusion ( $0,08 \pm 0,00 \mu\text{g/kg/min}$ ) und bedarfsangepasster Sevofluran-Konzentration (Gruppe I) ergab und vice versa;
- dass sich in den Gruppen mit konstanter Sevofluran-Konzentration und bedarfsangepasster Remifentanil-Infusion (Gruppe II und III) zu keinem Zeitpunkt eine Zunahme der intraoperativen Remifentanildosis unabhängig von chirurgischen Stimuli und somit keine Hinweise auf eine akute intraoperative Toleranz erkennen ließen;
- dass im postoperativen Verlauf ein statistisch signifikanter Abfall der VRS-Werte in den einzelnen Gruppen im Vergleich zu den initialen Werten unmittelbar post extubationem bestand; lediglich ein Trend zu höheren VRS-Werten in den beiden Gruppen mit signifikant höherer Remifentanil-Applikation (Gruppe II und III) war innerhalb der ersten Stunde nach Extubation zu erkennen (s. Abb. 7); darüber hinaus gab es innerhalb der drei verschiedenen postoperativen Überwachungszeiträumen weder in den fremdanamnestisch erhobenen Scores (Behavioral Pain Score und Verbal

Response Score) noch in der eigenanamnestisch erhobenen Numerical Rating Scale bei insgesamt niedrigen Schmerzwerten einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen;

- dass sich die Zeitspanne bis zur ersten Morphin-Applikation im Aufwachraum, die kumulative Morphin-Dosis im Aufwachraum sowie die kumulative Morphin-Dosis mit PCIA zwischen den drei Gruppen nicht signifikant unterschieden;

- dass sich unerwünschte postoperative Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen, Kältezittern, Harnverhalt, etc.) zwischen den drei Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden; desweiteren konnte bei keinem Patienten anhand der vorher festgelegten Kriterien Hinweise auf ein akutes Entzugssyndrom in der postoperativen Phase festgestellt werden.

Bezüglich der Fragestellungen lassen sich hieraus folgende Aussagen ableiten:

1.) Durch Einhaltung des intraoperativen Anästhesie-Regimens erfolgte die deutliche Trennung zwischen hoher und niedriger Remifentanilapplikation, so dass eine weitere Daten-Auswertung bezüglich der Fragestellung überhaupt möglich wurde.

2.) Eine höhere intraoperative kontinuierliche Opioiddosis führte trotz einem zu erkennenden Trend v.a. in der frühen postoperativen Phase (< 1 Stunde *post extubationem*) insgesamt nicht zu einer erhöhten Intensität an postoperativen Schmerzen. Eine Beeinflussung durch unterschiedlich lange Anästhesie-/OP-Zeiten mit konsekutiv unterschiedlicher Remifentanil-Infusionsdauer bestand nicht. Eine klinisch relevante postoperative Opioid-induzierte Hyperalgesie konnte in diesem Studiendesign nicht nachgewiesen werden (s. Fragestellung 2.1).

3.) Die präoperative Infusion von Amantadin hatte keinen Einfluss auf die Intensität postoperativer Schmerzen und den postoperativen Morphinverbrauch. Da keine postoperative Remifentanil-induzierte Hyperalgesie bestand, konnte auch diesbezüglich keine Auswirkung von Amantadin nachgewiesen werden (s. Fragestellung 2.2).

4.) Intraoperativ kam es in den beiden Gruppen mit konstanter Sevofluran-Konzentration und bedarfsangepasster Remifentanil-Infusion (Gruppe II und III) zu

keiner, einen Schmerzreiz langfristig überdauernden oder unabhängig von einer chirurgischen Stimulation bedingten, Steigerung der Remifentanil-Dosis im Sinne eines Wirkungsverlustes des kontinuierlich verabreichten Opioids. Hinweise auf die Entwicklung einer akuten Opiattoleranz konnten somit nicht erhoben werden. Auch in der Gruppe mit konstanter Remifentanil-Infusion und bedarfsangepasster Sevofluran-Konzentration (Gruppe I) konnte analog zu einem nachlassenden Schmerzreiz die Sevofluran-Dosis im Sinne einer gleichbleibenden Remifentanil-Wirkung reduziert werden (s. Fragestellung 2.3).

5.) Das Abklingen einer postoperativen Sedierung sowie das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen war in den beiden Gruppen mit hochdosierter Remifentanil-Infusion (Gruppe II und III) im Vergleich zu der Gruppe mit niedrigdosierter Remifentanil-Infusion (Gruppe I) gleich. Ein Hinweis auf eine akute Opioid-induzierte Entzugssymptomatik in den Gruppen II und III war anhand der vorher festgelegten Kriterien nicht gegeben.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie, dass es im Rahmen einer Anästhesie für einen intraabdominellen chirurgischen Eingriff mit einer hohen kontinuierlichen intraoperativen Opioiddosis offensichtlich nicht zu einer erhöhten Intensität postoperativer Schmerzen mit erhöhtem postoperativen Schmerzmittelverbrauch kam. Desweiteren beeinflusste eine präoperative Infusion von Amantadin konsequenterweise die Intensität postoperativer Schmerzen sowie den postoperativen Morphinverbrauch nicht. Letztlich konnte bei Verwendung einer hohen intraoperativen Opioiddosis auch kein akuter intraoperativer Wirkungsverlust des Opioids (Toleranz) festgestellt werden. Jedoch muss man bei der Interpretation der Daten mögliche Limitierungen dieser Studie berücksichtigen (s. unten).

## 5.2 Intraoperative Remifentanildosierung

Zur Klärung der klinischen Relevanz einer möglicherweise erhöhten Intensität postoperativer Schmerzen nach intraoperativer hochdosierter Opioid-Gabe konzipierten wir eine klinische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie nach schon angewandtem Schema (Guignard 2000). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass eine Trennung der drei Studiengruppen nach Vorgabe des Studienprotokolls durch die Infusion jeweils einer konstanten und zweier bedarfsangepassten Remifentanildosierungen erfolgreich war. Die beiden Gruppen mit bedarfsangepasster Remifentanil-Dosierung unterschieden sich in der Remifentanil-Applikation pro Gewicht und Zeiteinheit deutlich und signifikant voneinander. Anhand früherer Studien (Guignard 2000, Guignard 2002, Angst 2003) sollte eine intraoperative Remifentanildosierung von durchschnittlich  $0,20 \pm 0,01$  (Gruppe II) bzw.  $0,23 \pm 0,02$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (Gruppe III) in der vorliegenden Studie ausreichen, um eine Opioid-induzierte Hyperalgesie zu bewirken. In einigen Studien wurden jedoch auch höhere Remifentanildosierungen benutzt. Crawford et al. verwendete in einer Untersuchung an 30 pädiatrischen Patienten, die sich einer elektiven Korrektur einer Skoliose unterziehen mussten, eine intraoperative Remifentanil-Infusion von  $> 0,25$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (Crawford 2006). Er konnte hiermit einen postoperativ erhöhten kumulativen Morphin-Bedarf feststellen. Joly konnte eine postoperative Hyperalgesie nach einer Remifentanildosierung von  $0,4$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  feststellen (Joly 2005). Dennoch gibt es auch eine klinische Studie, die mit einer durchschnittlichen Remifentanil-Infusion von  $0,23$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  keine erhöhte Schmerzintensität postoperativ feststellen konnte (Cortinez 2001).

Interessant und sicher erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass bereits die niedrige Remifentanildosierung  $0,1$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  der Kontrollgruppe (Gruppe I) bzw. sogar Remifentanildosierungen  $\leq 0,05$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  in Probanden-Studien eine Hyperalgesie verursachten (Koppert 2003, Koppert 2003, Tröster 2006, Singler 2007). Hyperalgetische Hautareale wurden hierbei infolge einer kontinuierlichen elektrischen schmerzhaften Stimulation durch von Frey-Filament Testung bestimmt. Dennoch wurde eine Remifentanildosierung von  $0,05 - 0,1$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  auch in anderen Studien, die eine Opioid-induzierte Hyperalgesie nach hochdosierter Remifentanilgabe nachweisen konnten, als Kontrollgruppe benutzt (Guignard 2000, Joly 2005, Schmidt 2007). Ebenso

war Gustorff nicht in der Lage, eine Opioid-induzierte Hyperalgesie durch eine Remifentanilinfusion von 0,08 µg/kg/min mittels quantitativer sensorischer Testung festzustellen (Gustorff 2002), wohl aber einen analgetischen Effekt (Gustorff 2003). Darüber hinaus konnte er in einem inflammatorischen Model mittels UVB-Licht irritierter Haut einen analgetischen Effekte von Remifentanil 0,08 µg/kg/min bei primärer und sekundärer Hyperalgesie nachweisen (Gustorff 2004).

### **5.3 Postoperative Schmerzintensität und Morphinverbrauch**

In der vorliegenden Studie konnten wir nach hoher intraoperativer Remifentanildosis weder eine postoperativ erhöhte Schmerzintensität noch einen postoperativ erhöhten Morphinverbrauch nachweisen. Dabei war der postoperative Morphin-Verbrauch in Relation zu den verschiedenen Beobachtungsintervallen zu anderen Studien vergleichbar (Guignard 2000, Guignard 2002). Auch die Anforderung des ersten Morphin-Bolus im Aufwachraum war analog zu anderen Studien nicht signifikant unterschiedlich zwischen den einzelnen Gruppen (Joly 2005). Aufgrund der nicht unterschiedlichen Schmerzscores und des vergleichbaren kumulativen Morphinverbrauches in der vorliegenden Studie ist von einer suffizienten Schmerztherapie durch das Pflegepersonal im Aufwachraum sowie mittels PCIA durch den Patienten selbst auszugehen.

Zu erwähnen ist jedoch, dass in der vorliegenden Studie lediglich die Intensität postoperativer Schmerzen sowie der Bedarf an postoperativem Morphin nach hochdosierter Remifentanil-basierter Anästhesie untersucht wurden. Eine systemisch erniedrigte Schmerzschwelle i.S. einer Opioid-induzierten Hyperalgesie wurde mit dem vorliegendem Studiendesign nicht erfasst. In der postoperativen Phase in bisherigen Studien korrelierten klinisch messbare Schmerzparameter wie die hier angewandten Schmerzskalen oder der postoperative Opioidverbrauch oftmals nur unzureichend mit quantitativ sensorischen Testmethoden (Wilder-Smith 2003, Wilder-Smith 2006). Wenn jedoch nach hochdosierter Remifentanil-basierter Anästhesie eine erhöhte postoperative Schmerzintensität mit einem eventuell gesteigerten Morphin-Bedarf

bestanden hätte, dann hätte dies ein möglicher Hinweis auf die Entwicklung einer Opioid-induzierten Hyperalgesie sein können.

Bei eher in der frühen postoperativen Phase zu erwartenden Veränderungen des Schmerzverhaltens (Guignard 2000, Guignard 2002) begrenzten wir unsere postoperative Datenerhebung auf den Zeitraum zwischen der Extubation bis zum Anschluß der PCIA zuzüglich den ersten 6 Stunden mit PCIA. Spätere, langanhaltende Effekte, wie von Celerier et al. tierexperimentell beschrieben (Celerier 2000), waren nicht Gegenstand dieser Studie. Die Anschlußzeitpunkte der PCIA (entspricht der postoperativen Morphin-Titrationsphase im Aufwachraum) und somit der gesamte Beobachtungszeitraum zwischen den drei Gruppen unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit nicht.

Trotz des fehlenden Nachweises einer statistisch signifikant erhöhten Schmerzintensität nach hochdosierter Remifentanil-Infusion zeigte sich in der Auswertung der Schmerzscores in unseren Daten ein nicht signifikanter Trend zu ebenfalls höheren Werten (Guignard 2000, Guignard 2002) in der unmittelbaren postoperativen Phase (< 1 Stunde *post extubationem*) in beiden Remifentanil-Gruppen. Deutlich wurde des Weiteren ein statistisch signifikanter Abfall der unmittelbar postoperativen VRS-Werte bis zur 240. Minute in allen Gruppen. Diese Abnahme der postoperativen Schmerzintensität ist auch in weiteren Studien erkennbar (Guignard 2000, Cortinez 2001, Lee 2005). Weiterhin konnte weder ein erhöhter Morphin-Verbrauch im Aufwachraum noch ein erhöhter kumulativer Schmerzmittel-Verbrauch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nachgewiesen werden.

Zum Nachweis einer erhöhten Intensität postoperativer Schmerzen (Hyperalgesie) wählten wir analog zu anderen klinischen Studien, die jedoch nicht alle eine postoperative Hyperalgesie nachweisen konnten (Chia 1999, Guignard 2000, Cortinez 2001, Guignard 2002, Joly 2005, Lee 2005, Snijdelaar 2004), länger-dauernde chirurgische Eingriffe aus, bei denen erfahrungsgemäß eine erhöhtes postoperatives Schmerzniveau für mehrere Stunden besteht. Durch eine intensiviertere postoperative Schmerztherapie (PCIA) war es möglich, den eventuell gesteigerten Verbrauch an supplementiertem Schmerzmittel (Morphin) in Abhängigkeit von der intraoperativen Remifentanildosis kontrolliert zu untersuchen. Ein- und Ausschlusskriterien waren in allen Studien vergleichbar, daher bestand kein deutlicher Unterschied zwischen den

morphometrischen, demographischen sowie allgemein Anästhesie- bzw. Chirurgie-bezogenen Daten (s. Tab. 7 und 8).

Die Untersuchung einer möglicherweise postoperativ systemisch erniedrigten Schmerzschwelle mit resultierend erhöhter Schmerzempfindlichkeit (sekundäre Hyperalgesie) mittels quantitativer sensorischer Testung (QST) (Rolke 2006, Gustorff 2002, Brennum 1994, Yarnitsky 1996, Joly 2005, Wilder-Smith 2003, Wilder-Smith 2006) konnten wir aufgrund der damals fehlenden Etablierung nicht anwenden. Eine zusätzliche Durchführung eines thermalen und/oder mechanischen Schmerzreizes in der postoperativen Phase - verglichen mit präoperativen Ausgangswerten - wäre alternativ in Frage gekommen (Schmidt 2007). Beide einfach durchzuführenden Methoden zeigten in Studien eine ausreichende Empfindlichkeit, eine potentielle sekundäre Hyperalgesie nachzuweisen (Vinik 1998, Luginbühl 2003, Angst 2003). Andere Studien konnten jedoch große Schwankungen in der Aussagekraft, v.a. des Eiswasser-Testes, nachweisen (Campero 1996). Die Sensitivität der schon in anderen Untersuchungen angewandten Schmerzscores ist in Studien belegt (Breivik 2000, Joly 2005).

Guignard untersuchte in seiner Studie 50 Erwachsene, die sich einem intraabdominellen Eingriff unterziehen mussten. Patienten der hochdosierten Remifentanil-Gruppe forderten früher Morphin an und verbrauchten auch signifikant mehr Morphin im Aufwachraum. Des Weiteren zeigte sich ein fast zweifacher kumulativer Morphin-Bedarf in den ersten 24 Stunden postoperativ in der Remifentanil-Gruppe. Analog zu diesen Ergebnissen wiesen Patienten, die intraoperativ eine bedarfsangepasste Remifentanil-Infusion erhielten, v.a. in der frühen postoperativen Phase (< 1 Stunde *post extubationem*) signifikant höhere Schmerzscores mit einem Gipfel in der 3. und 4. postoperativen Stunde auf. Guignard postulierte die Entwicklung einer akuten Opioidtoleranz mit nachfolgender Hyperalgesie (Guignard 2000).

Bei genauer Analyse der Daten von Guignard (Guignard 2000) fallen im Vergleich zu den hier vorliegenden Ergebnissen ebenfalls besonders frühe Unterschiede im Schmerzverhalten der Patienten der Remifentanil-Gruppe im Vergleich zur Desfluran-Gruppe auf: in der Remifentanil-Gruppe wurden v.a. in der unmittelbaren postoperativen Phase (< 1 Stunde *post extubationem*) ein Trend zu höheren Schmerzscores anhand der fremdbeurteilenden Schmerzskalen (BHS, VRS) beschrieben. Diese erhöhten

Schmerzscores gehen bei Guignard allerdings mit einem erhöhten, ungefähr doppelt so hohem Morphin-Titrationsbedarf im Aufwachraum einher. Dieser unterschiedliche Morphin-Verbrauch im Aufwachraum geht auch in die Berechnung des kumulativen Morphin-Verbrauches innerhalb 24 Stunden postoperativ ein. In der publizierten graphischen Darstellung des Morphin-Gesamt-Verbrauches bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes wird eine fast identische Entwicklung der Kurvenverläufe ersichtlich, d.h. die Steigerung des Morphin-Bedarfs unterliegt einer konstanten Rate. Ein signifikanter Unterschied in dem kumulativen Morphin-Bedarf innerhalb der ersten 24 Stunden wurde rechnerisch durch die Analyse der „Area-under-the-curve“ abgebildet. Dies legt nahe, dass der hier erwähnte erhöhte Morphin-Bedarf nach Remifentanil-basierter Anästhesie allein aus dem unterschiedlichen Morphin-Verbrauch in der frühen postoperativen Phase im Aufwachraum resultieren könnte. Gleiches gilt auch für die Entwicklung des postoperativen Morphin-Verbrauches in der Studie von Crawford (Crawford 2006). Es zeigt sich wiederum eine konstante Steigung der Kurvenverläufe bei statistisch nicht signifikant unterschiedlichen Schmerzscores. In der hier vorliegenden Untersuchungen konnte weder eine erhöhter Morphinbedarf im Aufwachraum noch ein erhöhter kumulativer Morphinverbrauch bis zur 6. Stunde mit PCIA nachgewiesen werden.

Letztendlich zeigt sich in den Daten von Guignard v.a. im Aufwachraum eine „unzureichende“ Schmerztherapie trotz der präemptiven Applikation eines im Vergleich zu unserer Studie identischen Morphin-Bolus gegen Ende der Operation (Guignard 2000). Zur Titration des Schmerzniveaus auf ein angestrebtes Ziel vor Anschluß einer PCIA wird in der Remifentanil-Gruppe signifikant mehr Morphin benötigt. Auf einen Wirkverlust des Opiates im Sinne einer akuten Opiattoleranz sowie auf die Entwicklung einer postoperativen Opioid-induzierten Hyperalgesie kann aus dem sich über 24 Stunden gleichmäßig entwickelndem Schmerzmittel-Verbrauch in beiden Gruppen unserer Meinung nach nicht geschlossen werden. Eine Opioid-induzierte Hyperalgesie müsste sich anhand einer gesteigerten Rate bzw. eines exponentiellen Zuwachs oder zumindest anhand eines über mehrere Tage, bei abnehmendem Schmerzreiz, gleichbleibenden postoperativen Morphin-Verbrauch demaskieren.

Der fehlende Nachweis einer postoperativ erhöhten Schmerzintensität mit eventuell gesteigertem Morphinverbrauch in unseren Daten wird jedoch durch weitere

Studien unterstützt. Die Arbeitsgruppe von Schraag schloss die Entwicklung einer akuten „Opiattoleranz während der postoperativen Schmerztherapie“ (vgl. mit einer Opioid-induzierten Hyperalgesie) anhand zwei klinischer Untersuchungen aus (Schraag 1999). Nach TCI-gesteuerter Allgemeinanästhesie („target-controlled infusion“) mit Remifentanil bei 30 Patienten, die sich einem elektiven orthopädischen Eingriff unterziehen mussten, erhielten diese zur postoperativen Schmerztherapie ebenfalls eine TCI-gesteuerte Infusion von Remifentanil. In seinen Untersuchungen zeigte sich ein zu jeder Stunde gleichbleibender postoperativer Opioid-Bedarf (gemessen an der Plasmakonzentration) bei rückläufigen Schmerzscores innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Gleiches konnte Schraag auch für Alfentanil bei Patienten, die sich einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff unterzogen, bestätigen.

Ebenso konnte Cortinez im Jahre 2001 in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten und doppel-blinden Studie an 60 weiblichen Patienten, die sich einem elektiven gynäkologischen, laparotomischen Eingriffen unterziehen mussten, keine erhöhte Intensität postoperativer Schmerzen bzw. einen gesteigerten postoperativen Morphin-Verbrauch nach Remifentanil-basierter Anästhesie ( $0,23 \pm 0,10 \mu\text{g/kg/min}$ ) feststellen (Cortinez 2001). Gleiches gilt auch für 60 Patienten, die sich einem kolorektalen Eingriff unterziehen mussten (Lee 2005).

Im Bereich der chronischen Schmerztherapie (z.B. Tumor-Schmerztherapie) wird die häufig beobachtete Steigerung der Opioid-Dosis im Verlauf der Behandlung laut Collin et al. ebenfalls in den meisten Fällen durch eine Progression der Erkrankung bedingt (Collin 1993). Dass heißt also, es ist nicht möglich, aufgrund einer Dosissteigerung unmittelbar auf eine mögliche Opioid-induzierte Hyperalgesie zurückzuschließen.

Selbst tierexperimentell kann die Entwicklung einer Opioid-induzierten Hyperalgesie nach Applikation von Remifentanil nicht sicher bestätigt werden (Luginbühl 2003). Der Autor fand zwar eine Abnahme der Schmerzschwelle im Drucktest nach Beendigung der Remifentanil-Infusion im Vergleich zur Placebo-Infusion, er zeigte jedoch gleichzeitig auch eine Erhöhung der Schwelle gegenüber einem elektrischen Schmerzreiz. Dies macht deutlich, dass zum Nachweis einer Opioid-induzierten Hyperalgesie ein multimodaler Ansatz notwendig ist. Klinisch könnte dies

durch eine quantitativ sensorischen Testung erfolgen, in der feinste Unterschiede im Schmerzverhalten erkannt werden können.

#### 5.4 Akutes Opioid-Entzugssyndrom

Anders als die von Guignard propagierte Entwicklung einer akuten Opiattoleranz bzw. Opioid-induzierter Hyperalgesie, wäre auch die Entwicklung einer überschießenden Schmerzantwort im Sinne eines akuten Opiatentzuges im Aufwachraum aufgrund des abrupten Wirkendes des Remifentanils eine mögliche Erklärung (Albrecht 1999, Hänel 1997, Zöllner 2007).

Jedoch konnten auch in der vorliegenden Studie keine Zeichen eines akuten Opioidentzuges anhand eines bereits angewandten Scores („SOWS“) festgestellt werden. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Daten von Schmidt et al., der nach hochdosierter Remifentanil-basierter Allgemeinanästhesie bei ophthalmochirurgischen Eingriffen ebenfalls keine klinischen Hinweise auf ein akutes Entzugssyndrom detektieren konnte (Schmidt 2007). Einschränkend zu erwähnen ist, dass dies durch die präemptiven Applikation eines Morphin-Bolus gegen Ende der Operation erklärt werden könnte. Die intraoperative Opioidapplikation könnte dem abruptem Wirkungsverlust des Remifentanils mit nachfolgender erhöhter Schmerzempfindlichkeit (s. Einleitung) entgegenwirken. In einer multizentrischen Untersuchung führte die Gabe von 15mg Morphin nach Remifentanil-basierter Anästhesie zu einem statistisch signifikant erhöhtem Anteil an Patienten mit keinen oder nur geringen Schmerzen im Vergleich zu 0,15 mg Fentanyl (Kochs 2000). Ebenso konnte Fletcher et al. eine suffiziente postoperative Analgesie mit einem Morphin-Bolus von 0,15 mg/kg nach Remifentanil-basierter Allgemeinanästhesie erzeugen. Ein größerer Morphin-Bolus (0,25 mg/kg) verbesserte nur leicht die postoperative Analgesie, verursachte aber wahrscheinlich auch eine höhere Rate an postoperativer Morphin-bedingter Atemdepression (Fletcher 2000). Der optimale Zeitpunkt für eine intraoperative Morphingabe (0,15 mg/kg) scheint > 40 Minuten vor OP-Ende zu sein (Munoz 2002). Analog zu diesen Daten und der Studie von Guignard (Guignard 2000) verabreichten wir einen gleich großen Bolus an Morphin (0,15 mg/kg Guignard bzw. 0,15 mg/kg Treskatsch).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zeitpunkt der intraoperativen Morphingabe und der Extubation war in keiner Gruppe der vorliegenden Studie gegeben. Patienten aller Gruppen erhielten den intraoperativen Morphinbolus innerhalb des von Munoz geforderten optimalen Zeitpunktes. Aufgrund des abrupten Wirkverlustes des Remifentanil ist es darüber hinaus ethisch nicht vertretbar, auf eine präemptive Opioidgabe zu verzichten. Vielleicht hätte dennoch eine niedrigere Morphin-Dosis (z.B. 0,1 mg/kg) eine Hyperalgesie bzw. einen Entzug demaskiert.

### **5.5 Prävention mittels NMDA-Antagonisten**

Aufgrund des fehlenden Nachweises einer postoperativ erhöhten Schmerzintensität mit einem eventuell gesteigerten Bedarf an Morphin nach hochdosierter Remifentanil-basierter Anästhesie konnte in der vorliegenden Studie auch kein Effekt einer einmaligen präoperativen Amantadin-Infusion auf eine mögliche Opioid-induzierte Hyperalgesie gezeigt werden. Insgesamt ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Schmerzscores sowie dem postoperativen Morphinverbrauch in den hochdosierten Remifentanil-Gruppen mit/ohne Amantadin (Gruppe II und III). Hieraus lässt sich ableiten, dass Amantadin per se keine zusätzliche analgetische Wirkung besaß.

Bei Vorliegen einer Opioid-induzierten Hyperalgesie wäre eine Reduktion der postoperativen Schmerzintensität bzw. des postoperativen Schmerzmittelverbrauches zu erwarten gewesen. Joly et al. untersuchte in einer kontrollierten Studie 71 abdominalchirurgische Patienten, die er randomisiert drei Anästhesie-Regimens zuordnete: Gruppe I erhielt intraoperativ eine kontinuierliche Remifentanil-Infusion von 0,05 µg/kg/min („small-dose Remifentanil“), Gruppe II erhielt intraoperativ eine Remifentanil-Infusion von 0,4 µg/kg/min („large-dose Remifentanil“) und Gruppe III erhielt wiederum eine hochdosierte Remifentanil-Infusion (0,4 µg/kg/min) kombiniert mit einer kontinuierlichen Ketamin-Infusion für 48 Stunden („large-dose Remifentanil-Ketamine“) (Joly 2005). Die Ketamin-Dosierungen berechnete er anhand pharmakokinetischer Daten mit dem Ziel, intraoperativ Plasmaspiegel von 250 ng/ml und postoperativ von 100 ng/ml zu erzeugen (Domino 1984). In einer früheren

Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die genannten Plasmaspiegel eine Hyperalgesie bei minimalen Nebenwirkungen aufheben konnten (Leung 2001). Seine Ergebnisse zeigten einen erhöhten postoperativen Morphin-Verbrauch zum Ende des 48-stündigen Beobachtungszeitraumes bei Hyperalgesie und Allodynie im Bereich des OP-Gebietes im Rahmen der von-Frey-Haar-Stimulation in der hochdosierten Remifentanil-Gruppe, welche durch die gleichzeitige kontinuierliche Gabe von Ketamin rückläufig war. Er konnte jedoch keine Unterschiede in den Schmerzscores, in der Schmerzschwelle im Drucktest am Unterarm, in den Peak-Flow-Messungen sowie in den kognitiven Tests zwischen den Gruppen feststellen. Auch der Zeitpunkt der Anforderung des ersten Morphin-Bolus im Aufwachraum war nicht unterschiedlich. Schließlich konnte kein Unterschied im Schmerzverhalten zwischen niedrig- und hochdosierter Remifentanildosis (jeweils ohne Ketamin) detektiert werden.

Auch Guignard konnte durch eine zusätzliche intraoperative niedrigdosierte Ketamin-Gabe zu hochdosiertem Remifentanil einen erniedrigten kumulativen Morphinverbrauch innerhalb 24 Stunden gegenüber hochdosiertem Remifentanil alleine feststellen. Dennoch war auch hier der Zeitpunkt der Anforderung des ersten Morphin-Bolus, der Morphin-Titrationsbedarf im Aufwachraum sowie die Schmerzscores nicht unterschiedlich (Guignard 2002).

Anders als in den o.g. Studien könnte jedoch der erniedrigte Schmerzmittelverbrauch nicht nur durch die Ketamin-bedingte Reduktion einer Opioid-induzierten Hyperalgesie erklärt werden: Ketamin selbst besitzt eine eigene analgetische Komponente. Wie bereits in der Einleitung erwähnt (s. 1.3.3) konnte eine dosisabhängige Interaktion zwischen Ketamin und Opioidrezeptoren auch bereits in niedrigen Ketamin-Dosierungen nachgewiesen werden (Finck 1982, Hustveit 1995, Smith 1987).

In weiteren klinischen Studien wurde daher analog zu der hier vorliegenden Studie das langwirkende Amantadin verwendet (Gottschalk 2001, Snijdelaar 2004). Eine pharmakologische Interaktion zwischen Amantadin und Opioidrezeptoren bzw. Morphin ist bislang nicht nachgewiesen (Snijdelaar 2005). Gottschalk verabreichte eine einmalige präoperative Infusion von 200 mg Amantadin in Verbindung mit einer hochdosierten Remifentanil-Infusion intraoperativ. Auch er konnte hierbei keine Unterschiede in der postoperativen Schmerzintensität oder im postoperativen

Piritramidverbrauch feststellen (Gottschalk 2001). Dennoch hätte vielleicht eine repetitive Administration von Amantadin in Anlehnung an dessen Halbwertszeit (ca. 12 - 15 Stunden) einen Benefit bzgl. des postoperativen supplementierten Analgetikabedarfes erbracht. Bei Patienten, die sich einer Prostatektomie unterziehen mussten, wurde der postoperative Morphinverbrauch sowie die Schmerzintensität im OP-Gebiet (Beobachtungszeitraum 48 Stunden) durch die repetitive orale Gabe von Amantadin (200 mg am Vorabend, 200 mg 1 Stunde vor Einleitung, jeweils 100 mg 8/20/32 Stunden nach OP) nach Fentanyl-basierter Anästhesie reduziert (Snijdelaar 2004). Die allgemeinen Schmerzscores waren wiederum nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Aufgrund der fehlenden Austestung einer Hyperalgesie im Bereich des OP- bzw. Wundgebietes sowie des nicht unterschiedlichen postoperativen Morphinbedarfs in der vorliegenden Studie können diese Beobachtungen hiermit nicht sicher bestätigt oder widerlegt werden.

Aus den genannten Daten lässt sich schließlich eine deutliche Diskrepanz zwischen den Ergebnissen einer sensorischen Testung und der allgemeinen postoperativen Schmerzintensität erkennen. Letztendlich konnte in keiner der genannten Studien eine systemisch erniedrigte Schmerzschwelle nach hochdosierter Remifentanil-Infusion nachgewiesen werden. Dennoch bestand in den meisten Untersuchungen eine statistisch signifikant erniedrigte Schmerzschwelle im Wund- bzw. OP-Gebiet, welche durch die zusätzliche Gabe von Ketamin bzw. Amantadin reduziert werden konnte. Dies findet Ausdruck in einem geringeren postoperativen Opioidverbrauch bei insgesamt vergleichbaren Schmerzscores im Sinne einer suffizienten postoperativen Schmerztherapie. Da dieser Effekt sowohl für Ketamin als auch für Amantadin nachzuweisen war, scheint eine pronozizeptive NMDA-Rezeptor-Aktivierung von möglicher klinischer Relevanz zu sein. Aufgrund der fehlenden Austestung einer Hyperalgesie im Bereich des OP- bzw. Wundgebietes sowie des nicht unterschiedlichen postoperativen Morphinbedarfs können die genannten Daten hiermit nicht sicher bestätigt werden.

## 5.6 Intraoperativer akuter Wirkverlust („akute Toleranz“)

Um einen möglichen akuten intraoperativen Wirkungsverlust eines kontinuierlich verabreichten Opioids zu erkennen, muss der Untersucher entweder eine konsekutive Steigerung der Opioiddosis bei gleichbleibendem analgetischen Effekt oder eine Abnahme eines analgetischen Effektes bei gleichbleibender Opioiddosis nachweisen. Da die Allgemeinanästhesie das Ziel verfolgt, einen schmerzhaften operativen Eingriff ohne Abwehrbewegung des Patienten bei gleichzeitiger vegetativer Homöostase zu ermöglichen (Rossaint 2004), erscheint der Nachweis einer verminderten Schmerzschwelle mittels thermaler und/oder mechanischer noxischer Stimulation beim narkotisierten Patienten wenig sinnvoll. Analog der üblichen Praxis muss daher auf Surrogatparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Tränenfluss, etc.) als Hinweis einer ausreichenden Narkosetiefe zurückgegriffen werden. Wir versuchten demzufolge eine konsekutive Steigerung der Opioiddosis bei scheinbar gleichbleibendem analgetischen Effekt zu detektieren („Wirkungsverlust“). Als möglicher Wirkungsverlust wurde ein Anstieg der Herzfrequenz bzw. des Blutdruckes (systolischer, mittlerer und diastolischer Wert) um mehr als 20% des präoperativen Ausgangswertes für mindestens 1 Minute, aus dem sich eine Steigerung der Remifentanil-Dosis bedingt, definiert. Dieser sollte zudem nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit einer offensichtlich chirurgisch bedingten, akuten Schmerzverstärkung stehen, sondern diese überdauern.

In unseren Daten zeigen wir einen charakteristischen Verlauf der intraoperativen Remifentanil-Infusion (s. Abb. 4). Bis zum Ende der Prostat-/Kolektomie („Schmerzmaximum“) musste die Remifentanil-Dosis aufgrund eines schmerzhaften chirurgischen Stimulus bei gleichbleibender Sevofluran-Konzentration (Gruppe II und III), angepasst an die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten, gesteigert werden. Klinisch deutlich zu erkennen war, dass jeder Anstieg der Herzfrequenz bzw. des Blutdruckes durch Steigerung der Remifentanil-Infusion (Gruppe II und III) innerhalb einer Minute normalisiert bzw. therapiert werden konnte. Des Weiteren kam es analog zu einem nachlassenden Schmerzreiz (s. Abb. 4: Faszien-/Peritoneumverschluss, Hautnaht) zu einem konsekutiven Abfall bzw. Verbrauch an Remifentanil (Gruppe II und III), d.h. eine den Schmerzreiz überdauernde Steigerung der Opioiddosis konnten wir nicht nachweisen. Ebenso war auch die bedarfsangepasste Steigerung der endtidalen

Sevofluran-Konzentration bei niedriger Remifentanil-Infusion (Gruppe I) gegen Operationsende rückläufig (s. Abb. 5.).

Anhand früherer Studien (Vinik 1998, Kissin 1996) müsste man jedoch postulieren, dass die Opioiddosis bei sich entwickelnder Toleranz nicht abnehmen dürfte. Selbst bei einem nachlassenden Schmerzreiz müsste die Opioiddosis wenigstens gleichbleiben („Abnahme des analgetischen Effektes bei gleichbleibender Opioiddosis“). Eine mögliche akute Opiattoleranz während der Applikation einer hochdosierten Opioid-Infusion konnten wir somit nicht sicher beweisen. Auch in der Gruppe mit bedarfsangepasster Sevofluran-Konzentration und konstanter, niedrigdosierter Remifentanil-Infusion (Gruppe I) ist aus gleichen Überlegungen von einer rein chirurgisch bedingten Dosis-Steigerung auszugehen.

Anzumerken ist wiederum, dass durch diesen Studienansatz eine letztendlich genaue Unterscheidung zwischen einer nozizeptiv-bedingten Steigerung der Remifentanil-Dosis oder einer sich entwickelnden Opiattoleranz mit nachlassendem analgetischen Effekt fraglich bleibt. Die Umstrukturierung einer quantitativen sensorischen Testung für eine intraoperative Anwendung oder ein neues Testverfahren ist in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

Die Entwicklung eines akuten Wirkungsverlustes eines Opioids wurde erstmalig durch Schmidt und Livingstone im Jahre 1933 beschrieben (Schmidt 1933). Sie fanden an Hunden heraus, dass sich spezifische Gewebe (Blutgefäße, Atmungs- und Vasomotor-Zentrum) schnell, innerhalb von 24 Stunden, an die hemmenden Effekte einer hoch konzentrierten, konvulsiv wirkenden Morphin-Gabe gewöhnten. Sie postulierten, dass es sich hierbei möglicherweise um eine unspezifische Reaktion des zentralen Nervensystems auf hohe Mengen eines Opioids handeln könne.

Im weiteren Verlauf beschäftigten sich mehrere Gruppen mit dem tierexperimentellen Nachweis einer akuten Toleranz. Die Arbeitsgruppe von Kissin wies 1996 in einer aufwendigen prospektiven Studie an männlichen Sprague-Dawley Ratten u. a. eine schnelle Abnahme der Reizschwelle sowohl für Druck (*tail-pressure*-Test) als auch für Hitze sowie eine langsamere Abnahme der motorischen Funktion im Tretmühlen-Test nach hochdosierter Alfentanil-Infusion nach (Kissin 1996). Aus den Ergebnissen schloss der Autor, dass es zur einer schnellen Entwicklung (< 2 Stunden)

einer akuten Opiattoleranz kommt. Aufgrund der gleichartigen zeitlichen Entwicklung der Abnahme von Reizschwellen bei identischem Alfentanil-Infusions-Regimen, gingen Kissin et al. von der Möglichkeit eines supraspinal organisierten Mechanismus bei der Toleranz-Entstehung aus. Schon in einer früheren Studie demonstrierte die Arbeitsgruppe einen abnehmenden Effekt der analgetischen sowie hypnotischen Wirkung trotz gleichbleibender ZNS-Plasmaspiegel von Morphin nach kontinuierlicher Infusion an Ratten (Kissin 1991).

Ebenso konnte Vinik bei geringer Remifentanildosis eine sich während der Infusion entwickelnde Opioid-induzierte Toleranz nachweisen (Vinik 1998). Probanden, die eine Remifentanil-Infusion von 0,1µg/kg/min erhielten, zeigten im Kaltwasser-Test am dominanten Arm einen maximalen analgetischen Effekt nach 60 - 90 Minuten, gefolgt von einer Abnahme der Schmerzschwelle auf durchschnittlich 25%, verglichen mit den Ausgangswerten nach ungefähr dreistündiger Remifentanil-Gabe. Gleiches konnte im Drucktest reproduziert werden. Einen Konditionierungseffekt gegenüber noxischer Stimulation schloss Vinik anhand vorhandener Studien (Jones 1988) aus. Das Fehlen einer Kontrollgruppe sowie der Ausschluss mehrerer Probanden erschweren jedoch die Interpretation der Ergebnisse.

## **5.7 Fazit, Limitierungen der Studie und klinische Implikationen**

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie, dass es im Rahmen einer Anästhesie für einen intraabdominellen chirurgischen Eingriff mit einer statistisch signifikant erhöhten kontinuierlichen intraoperativen Opioiddosis offensichtlich nicht zu einer erhöhten Intensität postoperativer Schmerzen kam. Desweiteren beeinflusste eine präoperative Infusion von Amantadin konsequenterweise die Intensität postoperativer Schmerzen nicht. Letztlich konnte bei Verwendung einer hohen intraoperativen Opioiddosis auch kein akuter intraoperativer Wirkungsverlust des Opioids (Toleranz) festgestellt werden. Auffällig war jedoch ein statistisch nicht signifikanter Trend zu höheren Schmerzscores in der frühen postoperativen Phase (< 1 Stunde *post extubationem*). Eine akute Opioid-induzierte Hyperalgesie konnte somit anhand der postoperativ abnehmenden

Schmerzintensität bei sich gleichmäßig entwickelndem Verbrauch an supplementierten Analgetika in Kontrast zu anderen Studien nicht bestätigt werden. Letztlich scheint zur Detektion einer Opioid-induzierten Hyperalgesie, die Anwendung einer quantitativen sensorischen Testung, v.a. im Bereich des OP- bzw. Wundgebietes, notwendig zu sein.

Für das negative Ergebnis könnten weiterhin auch folgende Faktoren verantwortlich sein:

a) Zu niedrige intraoperative Remifentanildosierung:

Eine Erhöhung der Remifentanil-Dosierung  $\geq 0,25 - 0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  hätte womöglich eine Opioid-induzierte Hyperalgesie hervorrufen können (Joly 2005, Crawford 2006).

b) Verschleierung einer akuten Entzugssymptomatik durch die präemptive intraoperative Morphin-Gabe (s. auch 5.4):

Analog zu früherer Studien (Guignard 2000, Guignard 2002, Joly 2005) wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls ein präemptiver Morphin-Bolus  $0,15 \text{ mg}/\text{kg}$  ungefähr 40 - 50 Minuten vor OP-Ende verabreicht. Der Verzicht einer präemptiven Gabe von Opioid-Analgetika nach intraoperativer Verwendung von Remifentanil im Bereich intraabdomineller chirurgischer Eingriffe ist jedoch aufgrund des raschen Wirkverlustes (s. Einleitung) ethisch nicht zu vertreten. Dennoch konnte auch Cortinez in seiner damaligen Studie durch den Verzicht einer präemptiven Analgesie weder eine postoperativ erhöhte Schmerzintensität noch einen erhöhten postoperativen Morphinverbrauch feststellen. Darüber hinaus waren die meisten Patienten mit der postoperativen Schmerzbehandlung (sehr) zufrieden (Cortinez 2001). Dem möglichen Vorhandensein eines akuten Opioid-Entzug-Syndroms anhand eines definierten Scores („SOWS“) nach Verwendung von hochdosiertem Remifentanil bei abdominalchirurgischen Eingriffen wurde in dieser Studie erstmals Rechnung getragen. Jedoch konnte auch Schmidt et al. kein akutes Opioid-Entzug-Syndrom anhand diesen Scores an ophthalmochirurgischen Eingriffen nachweisen (Schmidt 2007).

## c) Zu geringe Fallzahl:

Als primären Outcome-Parameter in der vorliegenden Studie wurde die postoperative Schmerzintensität bzw. der postoperative Morphinverbrauch festgelegt. Hiernach errechnete sich eine Gruppengröße von mindestens 15 Patienten pro Gruppe. Diese Gruppengröße konnte erfolgreich eingehalten werden. Im Vergleich zu anderen Studien (Guignard 2000, Guignard 2002, Joly 2005) (Snijdelaar 2004) mit jeweils  $\geq 20$  Patienten pro Gruppe ist jedoch die zugrunde liegende Power-Analyse zu überdenken. Vielleicht hätte eine größere Patientenanzahl pro Gruppe einen signifikanten Unterschied, v.a. in den initialen Schmerzscores, erkennen lassen.

## d) Einmalige präoperative Amantadin-Infusion:

Eine repetitive Administration von Amantadin in Anlehnung an dessen Halbwertszeit (ca. 12 - 15 Stunden), analog der klinischen Untersuchung von Snijdelaar, hätte eventuell einen Benefit bzgl. des postoperativen supplementierten Analgetikabedarfes in Zusammenschau mit einer Austestung der Schmerzintensität im OP- bzw. Wundgebiet erbracht (Snijdelaar 2004).

Aufgrund der in der Einleitung genannten Aktivierung pro-nozizeptiver Mechanismen und dem auch in der vorliegenden Studie erkennbarem Trend von leicht erhöhten Schmerzscores in der unmittelbar postoperativen Phase können verschiedene therapeutische Implikationen diskutiert werden, v.a. die Applikation eines NMDA-Rezeptorantagonisten erscheint pathophysiologisch sinnvoll (Koppert 2004, Zöllner 2007). Desweiteren wird die Gabe von  $\alpha_2$ -adrenergen Agonisten (z.B. Clonidin, Dexmedetomidine) aufgrund von Untersuchungen im Rahmen eines Opioid-Entzuges (Gowing 2002, Bie 2003) sowie anhand von einer Probanden-Studie (Koppert 2003) empfohlen. Da  $\kappa$ -Opioidagonisten scheinbar deutlich geringere pro-nozizeptive Eigenschaften besitzen (Bie 2003, Whistler 1999), wird für den Bereich der chronischen Schmerztherapie darüber hinaus eine Opioidrotation, z.B. auf Buprenorphin (Likar 2003) empfohlen.

## 6 Zusammenfassung

Bisher publizierte klinische Studien zeigten eine erhöhte Schmerzintensität sowie einen erhöhten Morphin-Verbrauch nach intraoperativer Applikation von hochdosiertem Remifentanil. In dieser randomisierten, doppelblinden, klinischen Studie wurde untersucht, ob a) die Intensität postoperativer Schmerzen und der Bedarf an zusätzlichen Analgetika nach intraoperativer Gabe von hochdosiertem Remifentanil erhöht sind, und ob b) die präoperative Gabe des NMDA-Antagonisten Amantadin das möglicherweise erhöhte postoperative Schmerzverhalten günstig beeinflussen kann.

48 Patienten (ASA I - II), welche sich einem elektiven intraabdominellen Eingriff unterziehen mussten, wurden randomisiert den drei Anästhesie-Regimen zugeordnet: Gruppe RL erhielt eine konstante Infusion von 0,1 µg/kg/min Remifentanil und eine bedarfsangepasste Sevofluran-Konzentration; Gruppe RH erhielt eine konstante Sevofluran-Konzentration von 0,5 MAC endtidal und eine bedarfsangepasste Remifentanil-Infusion von > 0,1 µg/kg/min; Gruppe RHA erhielt das gleiche intraoperative Anästhesieverfahren wie Gruppe RH; präoperativ wurden jedoch 200 mg Amantadin intravenös verabreicht. Die Schmerzintensität *post extubationem* wurde mittels kategorischer Schmerzskalen, d.h. dem Behavioral Pain Score, der Verbal Rating Scale und der Numerical Rating Scale, zu unterschiedlichen Zeitintervallen erfasst. Zusätzlich wurde der Zeitpunkt und die Menge des supplementierten Patientenkontrollierten Morphin-Bedarfs dokumentiert.

Die durchschnittliche Remifentanil-Dosis betrug in Gruppe RH (n = 17)  $0,20 \pm 0,01 \mu\text{g/kg/min}$  und in Gruppe RHA (n = 16)  $0,22 \pm 0,01 \mu\text{g/kg/min}$  und war somit signifikant höher als in Gruppe RL (n = 15)  $0,08 \pm 0,00 \mu\text{g/kg/min}$  ( $p < 0,05$ ). Die Analyse der Schmerzscores ergab einen signifikanten Abfall innerhalb jeder Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum ( $p < 0,05$ ), jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. Auffällig war lediglich ein statistisch nicht signifikanter Trend zu leicht erhöhten Schmerzscores in der unmittelbaren postoperativen Phase (< 1 Stunde *post extubationem*) in den Gruppen mit hochdosiertem Remifentanil. Die Anforderung des ersten Morphin-Bolus im Aufwachraum sowie der kumulative Morphin-Verbrauch ( $30,7 \pm 4,1 \text{ mg}$  RL,  $28,9 \pm 5,2 \text{ mg}$  RH und  $30,6 \pm 2,0 \text{ mg}$  RHA) waren nicht signifikant unterschiedlich.

Hinweise auf ein akutes Opioid-Entzugssyndrom konnten in dem postoperativen Beobachtungszeitraum nicht eruiert werden. Aufgrund des fehlenden Nachweises einer postoperativ erhöhten Schmerzintensität mit eventuell gesteigertem Morphinverbrauch konnte die präoperative Infusion von Amantadin keinen zusätzlichen Effekt hervorrufen. Schließlich lässt sich aus dem intraoperativen Verlauf der Sevofluran- und Remifentanil-Dosierungen auch kein akuter Wirkverlust des Remifentanil im Sinne einer möglichen akuten Opioidtoleranz erkennen.

Letztendlich führte eine zweifach höhere intraoperative Remifentanil-Konzentration nach einem größeren intraabdominellen chirurgischen Eingriff weder zu einer erhöhten Schmerz-Intensität noch zu einem erhöhten Morphin-Verbrauch. Dies steht in Kontrast zu einigen früheren Studien, bestätigt jedoch andere Studien, die nach Remifentanil keinen Einfluss auf die postoperative Schmerzintensität festgestellt haben. Tierexperimentell konnte die Entwicklung einer Opioid-induzierten Hyperalgesie auch innerhalb eines kurzen Zeitraumes eindrücklich nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Differenz zwischen tierexperimentellen und klinischen Studien sollte zum klinischen Nachweis einer möglichen Opioid-induzierten Hyperalgesie in Zukunft die quantitative sensorische Testung benutzt werden. Schließlich könnte jedoch der in der vorliegenden Studie nicht signifikante Trend zu leicht erhöhten Schmerzscores in der unmittelbaren postoperativen Phase auf eine mögliche klinische Relevanz einer Opioid-induzierten Hyperalgesie im Rahmen operativer Eingriffe hindeuten.

## 7 Literatur-Verzeichnis

1. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Thermal hyperalgesia in association with the development of morphine tolerance in rats: roles of excitatory amino acid receptors and protein kinase C. *J. Neurosci.* 1994 Apr ;14(4):2301-2312.
2. Zöllner C, Schäfer M. [Remifentanil-based intraoperative anaesthesia and postoperative pain therapy. Is there an optimal treatment strategy?]. *Anaesthesist.* 2007 Okt ;56(10):1038-1046.
3. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2006 März ;104(3):570-587.
4. Abram SE, Yaksh TL. Morphine, but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation. The role of preemptive suppression of afferent transmission. *Anesthesiology.* 1993 Apr ;78(4):713-721.
5. Albrecht S, Schuttler J, Yarmush J. Postoperative pain management after intraoperative remifentanil. *Anesth. Analg.* 1999 Okt ;89(4 Suppl):S40-45.
6. Aley KO, Green PG, Levine JD. Opioid and adenosine peripheral antinociception are subject to tolerance and withdrawal. *J. Neurosci.* 1995 Dez ;15(12):8031-8038.
7. Ali NM. Hyperalgesic response in a patient receiving high concentrations of spinal morphine. *Anesthesiology.* 1986 Okt ;65(4):449.
8. Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain.* 2003 Nov ;106(1-2):49-57.
9. Bannister K, Dickenson AH. Opioid hyperalgesia [Internet]. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009 Dez 16;[zitiert 2010 Jan 14 ] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019618>
10. Bansinath M, Warner W, Tang CK, Turndorf H, Puig MM. On the mechanism of the interaction of ketamine and halothane in vitro. *Gen. Pharmacol.* 1992 Nov ;23(6):1183-1187.
11. Bie B, Fields HL, Williams JT, Pan ZZ. Roles of alpha1- and alpha2-adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *J. Neurosci.* 2003 Aug 27;23(21):7950-7957.
12. Bradley BP, Gossop M, Phillips GT, Legarda JJ. The development of an opiate withdrawal scale (OWS). *Br J Addict.* 1987 Okt ;82(10):1139-1142.
13. Breivik EK, Björnsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain.* 2000 März ;16(1):22-28.
14. Brennum J, Dahl JB, Møiniche S, Arendt-Nielsen L. Quantitative sensory examination of epidural anaesthesia and analgesia in man: effects of pre- and post-traumatic morphine on hyperalgesia. *Pain.* 1994 Nov ;59(2):261-271.

15. Cabañero D, Campillo A, Célérier E, Romero A, Puig MM. Pronociceptive effects of remifentanyl in a mouse model of postsurgical pain: effect of a second surgery. *Anesthesiology*. 2009 Dez ;111(6):1334-1345.
16. Campero M, Serra J, Ochoa JL. C-polymodal nociceptors activated by noxious low temperature in human skin. *J. Physiol. (Lond.)*. 1996 Dez 1;497 ( Pt 2)565-572.
17. Célérier E, Simonnet G, Maldonado R. Prevention of fentanyl-induced delayed pronociceptive effects in mice lacking the protein kinase Cgamma gene. *Neuropharmacology*. 2004 Feb ;46(2):264-272.
8. Célérier E, González JR, Maldonado R, Cabañero D, Puig MM. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology*. 2006 März ;104(3):546-555.
19. Célérier E, Laulin J, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G. Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats. *Brain Res*. 1999 Nov 13;847(1):18-25.
20. Célérier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, Simonnet G. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*. 2000 Feb ;92(2):465-472.
21. Célérier E, Laulin JP, Corcuff JB, Le Moal M, Simonnet G. Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration: a sensitization process. *J. Neurosci*. 2001 Juni 1;21(11):4074-4080.
22. Chen Y, Yang C, Wang ZJ. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase IIalpha is required for the initiation and maintenance of opioid-induced hyperalgesia. *J. Neurosci*. 2010 Jan 6;30(1):38-46.
23. Chen L, Huang LY. Sustained potentiation of NMDA receptor-mediated glutamate responses through activation of protein kinase C by a mu opioid. *Neuron*. 1991 Aug ;7(2):319-326.
24. Chen L, Huang LY. Protein kinase C reduces Mg<sup>2+</sup> block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature*. 1992 Apr 9;356(6369):521-523.
25. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth*. 1999 Sep ;46(9):872-877.
26. Collin E, Poulain P, Gauvain-Piquard A, Petit G, Pichard-Leandri E. Is disease progression the major factor in morphine 'tolerance' in cancer pain treatment? *Pain*. 1993 Dez ;55(3):319-326.
27. Colpaert FC. System theory of pain and of opiate analgesia: no tolerance to opiates. *Pharmacol. Rev*. 1996 Sep ;48(3):355-402.
28. Connor M, Christie MJ. OPIOID RECEPTOR SIGNALLING MECHANISMS. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1999 ;26(7):493-499.

29. Cooper DW, Lindsay SL, Ryall DM, Kokri MS, Eldabe SS, Lear GA. Does intrathecal fentanyl produce acute cross-tolerance to i.v. morphine? *Br. J. Anaesth.* 1997 März ;78(3):311-313.
30. Cortínez LI, Brandes V, Muñoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2001 Dez ;87(6):866-869.
31. Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, Howard A, Naser B. Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanil for pediatric scoliosis surgery. *Anesth. Analg.* 2006 Juni ;102(6):1662-1667.
32. Criswell HE, Ming Z, Pleasant N, Griffith BL, Mueller RA, Breese GR. Macrokinetic analysis of blockade of NMDA-gated currents by substituted alcohols, alkanes and ethers. *Brain Res.* 2004 Juli 23;1015(1-2):107-113.
33. Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth.* 1990 Apr ;64(4):518-520.
34. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michałowski P, Connors PM, Muir KT, Dienstag JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology.* 1996 Apr ;84(4):812-820.
35. Domino EF, Domino SE, Smith RE, Domino LE, Goulet JR, Domino KE, Zsigmond EK. Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1984 Nov ;36(5):645-653.
36. Doverty M, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ali R, Ling W. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain.* 2001 Feb 1;90(1-2):91-96.
37. Doverty M, Somogyi AA, White JM, Bochner F, Beare CH, Menelaou A, Ling W. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain.* 2001 Aug ;93(2):155-163.
38. Drasner K. Low concentrations of halothane increase response to a noxious thermal stimulus and attenuate the antinociceptive effect of intraventricular but not intrathecal morphine. *Anesthesiology.* 2001 Feb ;94(2):298-302.
39. Dunbar SA, Pulai IJ. Repetitive opioid abstinence causes progressive hyperalgesia sensitive to N-methyl-D-aspartate receptor blockade in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998 Feb ;284(2):678-686.
40. Eisenberg E, Pud D, Koltun L, Loven D. Effect of early administration of the N-methyl-d-aspartate receptor antagonist amantadine on the development of postmastectomy pain syndrome: a prospective pilot study. *J Pain.* 2007 März ;8(3):223-229.
41. Eisenberg E, Pud D. Can patients with chronic neuropathic pain be cured by acute administration of the NMDA receptor antagonist amantadine? *Pain.* 1998 Feb ;74(2-3):337-339.
42. Fassoulaki A, Skouteri I, Sifaka I, Sarantopoulos C. Local application of volatile anesthetics attenuates the response to a mechanical stimulus in humans. *Can J Anaesth.* 2005 Nov ;52(9):951-957.

43. Finck AD, Ngai SH. Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology*. 1982 Apr ;56(4):291-297.
44. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J, Rosomoff RS. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med*. 2009 Aug ;10(5):829-839.
45. Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Nov ;20(5):358-373.
46. Fletcher D, Pinaud M, Scherpereel P, Clyti N, Chauvin M. The efficacy of intravenous 0.15 versus 0.25 mg/kg intraoperative morphine for immediate postoperative analgesia after remifentanyl-based anesthesia for major surgery. *Anesth. Analg*. 2000 März ;90(3):666-671.
47. Freye E, Latasch L. [Development of opioid tolerance -- molecular mechanisms and clinical consequences]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2003 Jan ;38(1):14-26.
48. Georgiev SK, Kohno T, Ikoma M, Yamakura T, Baba H. Nitrous oxide inhibits glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons. *Pain*. 2008 Jan ;134(1-2):24-31.
49. Gossop M. The development of a Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS). *Addict Behav*. 1990 ;15(5):487-490.
50. Gossop M, Griffiths P, Bradley B, Strang J. Opiate withdrawal symptoms in response to 10-day and 21-day methadone withdrawal programmes. *Br J Psychiatry*. 1989 März ;154:360-363.
51. Gossop M, Bradley B. Insomnia among addicts during supervised withdrawal from opiates: a comparison of oral methadone and electrostimulation. *Drug Alcohol Depend*. 1984 März ;13(2):191-198.
52. Gottschalk A, Schroeder F, Ufer M, Oncü A, Buerkle H, Standl T. Amantadine, a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, does not enhance postoperative analgesia in women undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg*. 2001 Juli ;93(1):192-196.
53. Gowing LR, Farrell M, Ali RL, White JM. Alpha2-adrenergic agonists in opioid withdrawal. *Addiction*. 2002 Jan ;97(1):49-58.
54. Green L, Gossop M. Effects of information on the opiate withdrawal syndrome. *Br J Addict*. 1988 März ;83(3):305-309.
55. Gu X, Wu X, Liu Y, Cui S, Ma Z. Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine. *Mol Pain*. 2009 ;576.

56. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000 Aug ;93(2):409-417.
57. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, Simonnet G, Chauvin M. Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth. Analg.* 2002 Juli ;95(1):103-108, table of contents.
58. Guntz E, Dumont H, Roussel C, Gall D, Dufrasne F, Cuvelier L, Blum D, Schiffmann SN, Sosnowski M. Effects of remifentanil on N-methyl-D-aspartate receptor: an electrophysiologic study in rat spinal cord. *Anesthesiology*. 2005 Juni ;102(6):1235-1241.
59. Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH, Kress HG. The absence of acute tolerance during remifentanil infusion in volunteers. *Anesth. Analg.* 2002 Mai ;94(5):1223-1228, table of contents.
60. Gustorff B, Hoerauf KH, Lierz P, Kress HG. Comparison of different quantitative sensory testing methods during remifentanil infusion in volunteers. *Br J Anaesth.* 2003 Aug ;91(2):203-208.
61. Gustorff B, Hoechtl K, Sycha T, Felouzis E, Lehr S, Kress HG. The effects of remifentanil and gabapentin on hyperalgesia in a new extended inflammatory skin pain model in healthy volunteers. *Anesth. Analg.* 2004 Feb ;98(2):401-407, table of contents.
62. Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK, Buerkle H, Halene T, Schauerte S, Hahnenkamp A, Hollmann MW, Strümper D, Durieux ME, Hoenemann CW. Remifentanil directly activates human N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Anesthesiology*. 2004 Juni ;100(6):1531-1537.
63. Hänel F, Werner C. [Remifentanil]. *Anaesthesist*. 1997 Okt ;46(10):897-908.
64. Himmelseher S. Ketamin In: *Molecular Pharmacology of Anaesthesia*. Pabst Science Publishers; 2000. p. 304.
65. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michałowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, Martel D, Rosow CE, Muir KT, Rubin N, Glass PS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997 Sep ;87(3):533-541.
66. Hollmann MW, Liu HT, Hoenemann CW, Liu WH, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesth. Analg.* 2001 Mai ;92(5):1182-1191.
67. Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanil produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth. Analg.* 2003 Sep ;97(3):810-815.
68. Houghton AK, Parsons CG, Headley PM. Mrz 2/579, a fast kinetic NMDA channel blocker, reduces the development of morphine tolerance in awake rats. *Pain*. 2001 Apr ;91(3):201-207.

69. Hustveit O, Maurset A, Oye I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. *Pharmacol. Toxicol.* 1995 Dez ;77(6):355-359.
70. Ibuki T, Marsala M, Masuyama T, Yaksh TL. Spinal amino acid release and repeated withdrawal in spinal morphine tolerant rats. *Br. J. Pharmacol.* 2003 Feb ;138(4):689-697.
71. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991 Nov ;259(2):712-718.
72. Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benschhoff N, Zorumski CF, Olney JW. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat. Med.* 1998 Apr ;4(4):460-463.
73. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology.* 2005 Juli ;103(1):147-155.
74. Jones SF, McQuay HJ, Moore RA, Hand CW. Morphine and ibuprofen compared using the cold pressor test. *Pain.* 1988 Aug ;34(2):117-122.
75. Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, Howell S, Smith RL. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology.* 1995 Nov ;83(5):968-975.
76. Kawamata M, Narimatsu E, Kozuka Y, Takahashi T, Sugino S, Niiya T, Namiki A. Effects of halothane and isoflurane on hyperexcitability of spinal dorsal horn neurons after incision in the rat. *Anesthesiology.* 2005 Jan ;102(1):165-174.
77. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997 Mai ;78(5):606-617.
78. Keith DE, Anton B, Murray SR, Zaki PA, Chu PC, Lissin DV, Monteillet-Agius G, Stewart PL, Evans CJ, von Zastrow M.  $\mu$ -Opioid receptor internalization: opiate drugs have differential effects on a conserved endocytic mechanism in vitro and in the mammalian brain. *Mol. Pharmacol.* 1998 März ;53(3):377-384.
79. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology.* 2000 Okt ;93(4):1138-1143.
80. Kissin I, Brown PT, Robinson CA, Bradley EL. Acute tolerance to the hypnotic effect of morphine in rats. *Anesth. Analg.* 1991 Nov ;73(5):619-621.
81. Kissin I, Lee SS, Arthur GR, Bradley EL. Time course characteristics of acute tolerance development to continuously infused alfentanil in rats. *Anesth. Analg.* 1996 Sep ;83(3):600-605.
82. Kissin I, Bright CA, Bradley EL. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth. Analg.* 2000 Dez ;91(6):1483-1488.

83. Kochs E, Côté D, Deruyck L, Rauhala V, Puig M, Polati E, Verbist J, Upadhyaya B, Haigh C. Postoperative pain management and recovery after remifentanil-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. Remifentanil Study Group. *Br J Anaesth.* 2000 Feb ;84(2):169-173.
84. Koppert W. [Opioid-induced hyperalgesia. Pathophysiology and clinical relevance]. *Anaesthesist.* 2004 Mai ;53(5):455-466.
85. Koppert W, Sittl R, Scheuber K, Alsheimer M, Schmelz M, Schüttler J. Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology.* 2003 Juli ;99(1):152-159.
86. Koppert W, Angst M, Alsheimer M, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M. Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans. *Pain.* 2003 Nov ;106(1-2):91-99.
87. Kovac AL, Azad SS, Steer P, Witkowski T, Batenhorst R, McNeal S. Remifentanil versus alfentanil in a balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth.* 1997 Nov ;9(7):532-541.
88. Kress HG. [Mechanisms of action of ketamine]. *Anaesthesist.* 1997 März ;46 Suppl 1S8-19.
89. Kudo M, Aono M, Lee Y, Massey G, Pearlstein RD, Warner DS. Effects of volatile anesthetics on N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in primary rat neuronal-glia cultures. *Anesthesiology.* 2001 Sep ;95(3):756-765.
90. Larcher A, Laulin JP, Celerier E, Le Moal M, Simonnet G. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience.* 1998 Mai ;84(2):583-589.
91. Laulin JP, Larcher A, Célèrier E, Le Moal M, Simonnet G. Long-lasting increased pain sensitivity in rat following exposure to heroin for the first time. *Eur. J. Neurosci.* 1998 Feb ;10(2):782-785.
92. Laulin J, Maurette P, Corcuff J, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth. Analg.* 2002 Mai ;94(5):1263-1269, table of contents.
93. Lee LHY, Irwin MG, Lui S. Intraoperative remifentanil infusion does not increase postoperative opioid consumption compared with 70% nitrous oxide. *Anesthesiology.* 2005 Feb ;102(2):398-402.
94. Leung A, Wallace MS, Ridgeway B, Yaksh T. Concentration-effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain. *Pain.* 2001 März ;91(1-2):177-187.
95. Li X, Angst MS, Clark JD. A murine model of opioid-induced hyperalgesia. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2001 Jan 31;86(1-2):56-62.
96. Li X, Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain. *Anesth. Analg.* 2001 Juli ;93(1):204-209.

97. Likar R, Griessinger N, Sadjak A, Sittl R. [Transdermal buprenorphine for treatment of chronic tumor and non-tumor pain]. *Wien Med Wochenschr.* 2003 ;153(13-14):317-322.
98. Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of remifentanil-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth. Analg.* 2003 März ;96(3):726-732, table of contents.
99. Mao J, Mayer DJ, Hayes RL, Price DD. Spatial patterns of increased spinal cord membrane-bound protein kinase C and their relation to increases in 14C-2-deoxyglucose metabolic activity in rats with painful peripheral mononeuropathy. *J. Neurophysiol.* 1993 Aug ;70(2):470-481.
100. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain.* 1995 Sep ;62(3):259-274.
101. Martin DC, Plagenhoef M, Abraham J, Dennison RL, Aronstam RS. Volatile anesthetics and glutamate activation of N-methyl-D-aspartate receptors. *Biochem. Pharmacol.* 1995 März 15;49(6):809-817.
102. Martin WJ, Liu H, Wang H, Malmberg AB, Basbaum AI. Inflammation-induced up-regulation of protein kinase C $\gamma$  immunoreactivity in rat spinal cord correlates with enhanced nociceptive processing. *Neuroscience.* 1999 ;88(4):1267-1274.
103. McCartney CJL, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth. Analg.* 2004 Mai ;98(5):1385-1400, table of contents.
104. Meller ST, Pechman PS, Gebhart GF, Maves TJ. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat. *Neuroscience.* 1992 Sep ;50(1):7-10.
105. Motamed C, Merle JC, Yakhou L, Combes X, Vodinh J, Kouyoumoudjian C, Duvaldestin P. Postoperative pain scores and analgesic requirements after thyroid surgery: comparison of three intraoperative opioid regimens. *Int J Med Sci.* 2006 ;3(1):11-13.
106. Muñoz HR, Guerrero ME, Brandes V, Cortínez LI. Effect of timing of morphine administration during remifentanil-based anaesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. *Br J Anaesth.* 2002 Juni ;88(6):814-818.
107. Nishikawa K. [Volatile anesthetics and synaptic transmission in the central nervous system]. *Masui.* 2004 Aug ;53(8):873-881.
108. Ossipov MH, Lai J, Vanderah TW, Porreca F. Induction of pain facilitation by sustained opioid exposure: relationship to opioid antinociceptive tolerance. *Life Sci.* 2003 Juni 27;73(6):783-800.
109. Petersen KL, Jones B, Segredo V, Dahl JB, Rowbotham MC. Effect of remifentanil on pain and secondary hyperalgesia associated with the heat--capsaicin sensitization model in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2001 Jan ;94(1):15-20.

110. Popik P, Kozela E, Danysz W. Clinically available NMDA receptor antagonists memantine and dextromethorphan reverse existing tolerance to the antinociceptive effects of morphine in mice. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2000 Apr ;361(4):425-432.
111. Przewlocki R, Machelska H, Przewlocka B. Inhibition of nitric oxide synthase enhances morphine antinociception in the rat spinal cord. *Life Sci.* 1993 ;53(1):PL1-5.
112. Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Fried G, Yarnitsky D. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain.* 1998 Apr ;75(2-3):349-354.
113. Pud D, Eisenberg E. [NMDA receptor antagonists: a new treatment for neuropathic pain]. *Harefuah.* 1999 Apr 2;136(7):564-567.
114. Richebé P, Rivat C, Laulin J, Maurette P, Simonnet G. Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology.* 2005 Feb ;102(2):421-428.
115. Richebé P, Rivalan B, Rivat C, Laulin J, Janvier G, Maurette P, Simonnet G. Effects of sevoflurane on carrageenan- and fentanyl-induced pain hypersensitivity in Sprague-Dawley rats. *Can J Anaesth.* 2009 Feb ;56(2):126-135.
116. Rivat C, Laulin J, Corcuff J, Célèrier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats: prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology.* 2002 Feb ;96(2):381-391.
117. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede R, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain.* 2006 Aug ;123(3):231-243.
118. Rossaint R, Werner C, Zwißler B. *Die Anästhesiologie.* 1. Aufl. Springer; 2004.
119. Schmidt S, Bethge C, Förster MH, Schäfer M. Enhanced postoperative sensitivity to painful pressure stimulation after intraoperative high dose remifentanyl in patients without significant surgical site pain. *Clin J Pain.* 2007 Sep ;23(7):605-611.
120. Schmidt CF, Livingstone AE. The Relation of Dosage to the Development of Tolerance to Morphine in Dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1933 ;
121. Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschen.* 27. Aufl. Springer; 1997.
122. Schraag S, Checketts MR, Kenny GN. Lack of rapid development of opioid tolerance during alfentanil and remifentanyl infusions for postoperative pain. *Anesth. Analg.* 1999 Sep ;89(3):753-757.
123. Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport.* 2003 Jan 20;14(1):1-7.

124. Singler B, Tröster A, Manering N, Schüttler J, Koppert W. Modulation of remifentanil-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Anesth. Analg.* 2007 Juni ;104(6):1397-1403, table of contents.
125. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol.* 2008 ;(182):313-333.
126. Smith DJ, Bouchal RL, deSanctis CA, Monroe PJ, Amedro JB, Perrotti JM, Crisp T. Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacology.* 1987 Sep ;26(9):1253-1260.
127. Snijdelaar DG, Koren G, Katz J. Effects of perioperative oral amantadine on postoperative pain and morphine consumption in patients after radical prostatectomy: results of a preliminary study. *Anesthesiology.* 2004 Jan ;100(1):134-141.
128. Snijdelaar DG, van Rijn CM, Vinken P, Meert TF. Effects of pre-treatment with amantadine on morphine induced antinociception during second phase formalin responses in rats. *Pain.* 2005 Dez 15;119(1-3):159-167.
129. Solomon RL, Corbit JD. An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev.* 1974 März ;81(2):119-145.
130. Sorkin LS. NMDA evokes an L-NAME sensitive spinal release of glutamate and citrulline. *Neuroreport.* 1993 Mai ;4(5):479-482.
131. Sweitzer SM, Wong SME, Tjolsen A, Allen CP, Mochly-Rosen D, Kendig JJ. Exaggerated nociceptive responses on morphine withdrawal: roles of protein kinase C epsilon and gamma. *Pain.* 2004 Juli ;110(1-2):281-289.
132. Tröster A, Sittl R, Singler B, Schmelz M, Schüttler J, Koppert W. Modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. *Anesthesiology.* 2006 Nov ;105(5):1016-1023.
133. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science.* 1991 Jan 4;251(4989):85-87.
134. Vincent JP, Cavey D, Kamenka JM, Geneste P, Lazdunski M. Interaction of phencyclidines with the muscarinic and opiate receptors in the central nervous system. *Brain Res.* 1978 Aug 18;152(1):176-182.
135. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth. Analg.* 1998 Juni ;86(6):1307-1311.
136. Weber C. NMDA-Rezeptorantagonisten in der Schmerztherapie. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* (August 1998):
137. Whistler JL, Chuang HH, Chu P, Jan LY, von Zastrow M. Functional dissociation of mu opioid receptor signaling and endocytosis: implications for the biology of opiate tolerance and addiction. *Neuron.* 1999 Aug ;23(4):737-746.
138. Wilder-Smith OHG, Tassonyi E, Crul BJP, Arendt-Nielsen L. Quantitative sensory testing and human surgery: effects of analgesic management on postoperative neuroplasticity. *Anesthesiology.* 2003 Mai ;98(5):1214-1222.

139. Wilder-Smith OHG, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology*. 2006 März ;104(3):601-607.
140. Wilhelm W, Dorscheid E, Schlaich N, Niederprüm P, Deller D. Remifentanyl zur Analgosedierung von Intensivpatienten Klinische Anwendung und erste Erfahrungen. *Der Anaesthesist*. 1999 ;48(9):625-629.
141. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000 Juni 9;288(5472):1765-1769.
142. Worley PF, Baraban JM, Snyder SH. Heterogeneous localization of protein kinase C in rat brain: autoradiographic analysis of phorbol ester receptor binding. *J. Neurosci*. 1986 Jan ;6(1):199-207.
143. Wu G, Fan SF, Lu ZH, Ledeen RW, Crain SM. Chronic opioid treatment of neuroblastoma x dorsal root ganglion neuron hybrid F11 cells results in elevated GM1 ganglioside and cyclic adenosine monophosphate levels and onset of naloxone-evoked decreases in membrane K<sup>+</sup> currents. *J. Neurosci. Res*. 1995 Nov 1;42(4):493-503.
144. Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA. Multiple session experimental pain measurement. *Pain*. 1996 Okt ;67(2-3):327-333.
145. Zhang Y, Eger EI, Dutton RC, Sonner JM. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth. Analg*. 2000 Aug ;91(2):462-466.
146. Zukin SR, Zukin RS. Specific [<sup>3</sup>H]phencyclidine binding in rat central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1979 Okt ;76(10):5372-5376.

## 8 Tabellen-/Abbildungsverzeichnis

### 8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Intraoperatives Monitoring	S. 24
Tabelle 2: Intraoperative Zeitpunkte	S. 27
Tabelle 3: Behavioral Pain Scale	S. 29
Tabelle 4: Verbal Response Score	S. 29
Tabelle 5: Beurteilung der Sedierung	S. 31
Tabelle 6: Beurteilung der Nebenwirkungen	S. 31
Tabelle 7: Demographische und morphometrische Daten, Operative Daten	S. 34
Tabelle 8: Anästhesie-relevante Daten	S. 37
Tabelle 9: Postoperative Nebenwirkungen	S. 44

### 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung pro-nozizeptiver Mechanismen	S. 11
Abbildung 2: Intraoperatives Anästhesie-Regime	S. 25

---

Abbildung 3:	Studienpopulation-FlowChart	S. 33
Abbildung 4:	Intraoperative Remifentanildosis	S. 35
Abbildung 5:	Intraoperative Sevoflurandosis	S. 35
Abbildung 6:	Behavioral Pain Scale	S. 39
Abbildung 7:	Verbal Response Score	S. 39
Abbildung 8:	Numerical Response Score	S. 40
Abbildung 9:	Sedierung 0. - 15. Minute nach Extubation	S. 40
Abbildung 10:	Kaplan-Meier-Kurve	S. 42
Abbildung 11:	Kumulative Titrationsdosis im AWR	S. 42
Abbildung 12:	Kumulativer Morphinverbrauch von der 15. bis 240. Minute	S. 43
Abbildung 13:	Kumulative Morphindosis der PCIA	S. 43

## 9 Abkürzungsverzeichnis

NMDA:	N-Methyl-D-Aspartat
NO:	Stickstoffmonoxid
PKC:	Proteinkinase C
Ca <sup>2+</sup> :	Kalzium
Mg <sup>2+</sup> :	Magnesium
P:	Phosphat
i.v.:	Intravenös
NaCl 0,9%:	Physiologische Kochsalzlösung
VAS:	Visual Analog Scale
BPS:	Behavioral Pain Score
VRS:	Verbal Response Score
NRS:	Numerical Response Score
PCIA:	Patient Controlled Intravenous Analgesia
ASA:	American Society of Anesthesiologists
QST:	Quantitative Sensory Testing
Abb.:	Abbildung
Tab.:	Tabelle

## 10 Glossar

- Schmerz:** Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (nach der Definition der International Association for the study of pain).“ Medizinische Fachausdrücke sind Dolor (lat.) und Algesie (griech.).
- Nozizeption:** Unter Nozizeption versteht man die Wahrnehmung von Schmerzen bzw. die Weiterleitung eines schmerzhaften Stimulus über das Nervensystem. Die für diesen Vorgang verantwortlichen Rezeptoren nennt man Nozizeptoren. Ein Nozizeptor (von lat. *nocere* „schaden“) reagiert auf eine drohende oder eingetretene Verletzung des Körpergewebes. Als freie Nervenendigungen sensibler Neurone des Rückenmarks kommen Nozizeptoren in allen schmerzempfindlichen Geweben des Körpers vor.
- Antinozizeption:** Fehlen der Wahrnehmung von Schmerzen bzw. das Fehlen der Weiterleitung eines schmerzhaften Stimulus über das Nervensystem.
- Pronozizeption:** Verstärkte Wahrnehmung von Schmerzen bzw. verstärkte Weiterleitung eines schmerzhaften Stimulus über das Nervensystem.
- Analgesie:** Abwesenheit von Schmerz nach einem normalerweise schmerzhaften Stimulus.
- Analgetika:** Medikamente, die eine schmerzstillende oder schmerzlindernde Wirkung besitzen. Sie werden zur Behandlung von akuten oder chronischen Schmerzen eingesetzt. Analgetika greifen über unterschiedliche biochemische Mechanismen in die Schmerzentstehung, Schmerzweiterleitung oder Schmerzverarbeitung ein und führen zur Aufhebung (Analgesie), Abschwächung oder Modifikation des Schmerzes.

---

Toleranz:	Wirkungsverlust eines Medikamentes, so dass die verabreichte Dosis erhöht werden muss, um den gleichen Effekt zu erzielen.
Hyperalgesie:	Verstärkte Antwort auf einen normalerweise schmerzhaften Reiz („erhöhte Schmerzempfindlichkeit“).
Allodynie:	Schmerz, welcher durch einen nicht schädlichen bzw. nicht schmerzhaften Reiz verursacht wird.
Kontext-sensitive Halbwertszeit:	Beschreibt die Halbwertszeit, die abhängig von der Infusionsdauer nach Beendigung der Infusion notwendig ist, bis eine Substanzkonzentration auf die Hälfte gesunken ist (Begriff der Pharmakologie).
MAC:	Minimale Alveoläre Konzentration eines Inhalationsnarkotikums, bei der 50 % aller Patienten auf einen Hautschnitt nicht mehr reagieren. Beschreibt somit die Wirkungsstärke eines Inhalationsanästhetikums.
Rezeptor:	Auf molekularer Ebene stellt ein Rezeptor ein Protein oder einen Proteinkomplex innerhalb der zellulären Biomembran dar, über den Substanzen außerhalb der Zelle durch spezifische Bindung an den Rezeptor Signalwege innerhalb der Zelle aktivieren bzw. triggern können.
Agonist:	Agonist bedeutet "der Handelnde". Der Begriff bezeichnet eine Substanz oder Struktur, die durch eine selektive Bindung an einen Rezeptor eine spezifische zelluläre Antwort (Signaltransduktion) auslöst.
Antagonist:	Ein Antagonist („Der Gegenhandler“) ist in der Pharmakologie eine Substanz, die in Folge einer selektiven Bindung an einen Rezeptor keine spezifische zelluläre Antwort (Signaltransduktion) auslöst.

## **11 Lebenslauf**

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Vollversion meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

## 12 Eidesstaatliche Erklärung

Ich, Sascha Treskatsch, erkläre, dass ich die vorlegte Dissertation mit dem Titel „Postoperative Hyperalgesie nach Remifentanil - basierter Anästhesie“ selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 01. November 2010

Sascha Treskatsch

## 13 Danksagung

Mein erster und besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Schäfer, sowohl für die Überlassung des Dissertationsthemas, als auch für die sehr gute Betreuung und kritische Durchsicht des Manuskriptes. So manch gute Anregung hat mir Prof. Schäfer mit auf den Weg gegeben. Insbesondere möchte mich jedoch für sein immenses Vertrauen in mich bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Michael Klambeck für seine Unterstützung v.a. zu Beginn dieser Arbeit bedanken. Auch möchte ich mich bei allen indirekt Beteiligten und hier nicht Genannten für Ihre Hilfe bedanken.

Mein letzter Dank gilt meiner lieben Frau Selda sowie meiner Familie für die dauerhafte Unterstützung und den verständnisvollen Zuspruch.