

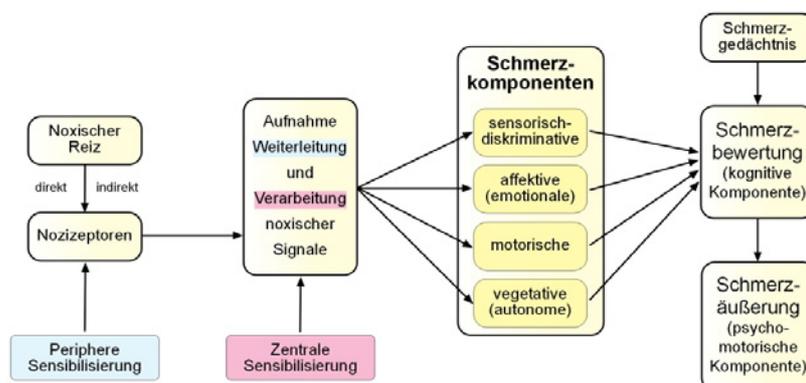
## 1 Einleitung

Opiate sind bisher die wirksamsten Analgetika zur intraoperativen Schmerzausschaltung. Aufgrund der guten Steuerbarkeit der Narkose wird hierfür zunehmend das Opiat Remifentanil eingesetzt. Mit Remifentanil steht seit Mitte der neunziger Jahre erstmals ein ultrakurzwirksames Opiatanalgetikum mit raschem Wirkeintritt und Wirkende zur Verfügung, das von unspezifischen Gewebs- und Blutesterasen innerhalb weniger Minuten metabolisiert wird und dessen Abbauprodukte keine Wirkung am  $\mu$ -Opiatrezeptor entfalten (Glass und Gan 1999). Diese Eigenschaften ermöglichen eine intraoperativ hochdosierte Opiatanalgesie die wegen des raschen An- und Abflutens im Plasma ein zügiges und sicheres Erwachen, nahezu unabhängig von der Operationsdauer gewährleisten (Dershwitz und Randel 1995). Dadurch wurde Remifentanil als gut steuerbarer und hochwirksamer subtypselektiver  $\mu$ -Opiatrezeptor-Agonist zum Hoffnungsträger in der Anästhesie. In den ersten Jahren nach Einführung von Remifentanil in die klinische Praxis kam es jedoch zur Veröffentlichung von Fallberichten (Yarmush und D'Angelo 1997; Eisenach 2000; Fletcher und Pinaud 2000; Kochs und Côté 2000) und nachfolgend von Studien (Guignard und Bossard 2000), die darauf hinweisen, dass es insbesondere nach hochdosierter intraoperativer Remifentanilgabe zu einem unerwartet hohen postoperativen Schmerzmittelverbrauch mit außergewöhnlich starken postoperativen Schmerzen kommen kann. Es wurde spekuliert, dass die hochdosierte intraoperative Gabe von Remifentanil postoperativ ein verstärktes Schmerzempfinden verursachen könnte. Dadurch könnte bei Patienten ein deutlich höherer Bedarf an postoperativen Schmerzmitteln entstehen, die besonders bei wenig traumatischen Eingriffen mit niedrigem postoperativen Schmerzniveau sonst gar nicht nötig wären.

Daher sollte in dieser Studie das Phänomen des potentiellen Auftretens einer verstärkten Schmerzempfindlichkeit nach hoher versus niedriger Remifentanilgabe bei Eingriffen mit niedrigem postoperativen Schmerzniveau untersucht werden.

## 1.1 Schmerz und Schmerzentstehung

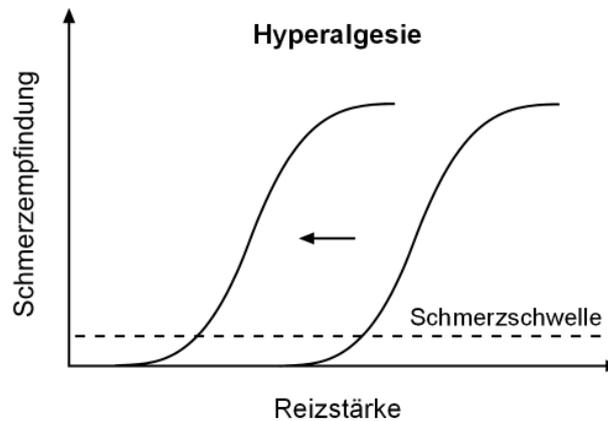
Schmerzen dienen dem Körper als Warnsignal und weisen auf schädigende oder bedrohliche Einflüsse hin. Durch Verletzungen von Gewebestrukturen während operativer Eingriffe wird das nozizeptive System (lat.: nocere = schaden) aktiviert. Hierzu gehört eine Vielzahl unterschiedlicher Rezeptoren, welche schädliche (noxische) thermische, chemische und mechanische Reize in elektrische Impulse umwandeln (Transduktion). Diese können auf mehrere Reizarten (polymodal), z.B. mechanische, thermische oder chemische Reize ansprechen. Das Schmerzempfinden wird nach Art und Ausmaß der Verletzung durch periphere und zentralnervöse Sensibilisierungsvorgänge verursacht. Die subjektive Empfindung Schmerz ist nicht nur von der Erregung von Nozizeptoren und der anschließenden Aktivierung des nozizeptiven Systems abhängig, sondern auch von emotionalen und kognitiven Faktoren, die durch individuelle Lebenserfahrungen geprägt sind. Jegliche Schmerzempfindung wird durch sensorische, affektive, vegetative und motorische Komponenten moduliert (Birbaumer und Schmidt 1999). Neben der reinen Sinnesempfindung können Schmerzen mit einem allgemeinen Unlustgefühl, Schweißausbrüchen oder Übelkeit kombiniert sein. Entscheidend für die Schmerzbewertung ist der Vergleich des aktuellen Schmerzes mit der im Kurz- und Langzeitgedächtnis gespeicherten Schmerzerfahrung, auch als kognitive Schmerzkomponente bezeichnet. Die Schmerzbewertung wird zusätzlich durch ein variierendes Ausmaß der verschiedenen Komponenten moduliert (s. Abb. 1.1).



**Abbildung 1.1: Schmerzentstehung** erfolgt über die Aktivierung des nozizeptiven Systems. Die Weiterleitung und Verarbeitung noxischer Signale kann durch periphere und zentrale Sensibilisierung moduliert werden und erfolgt auf allen Ebenen des ZNS. In die Schmerzbewertung gehen neben dem Schmerzgedächtnis auch die verschiedenen Schmerzkomponenten in unterschiedlichem Ausmaß ein.

### 1.1.1 Erhöhtes Schmerzempfinden

Ein verstärktes Schmerzempfinden auf bestimmte Stimuli (z.B. mechanische oder thermische Reizung) wird als Hyperalgesie bezeichnet (s. Abb. 1.2).



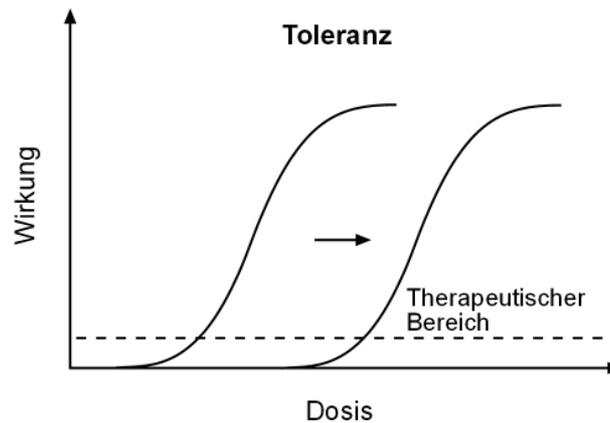
**Abbildung 1.2: Hyperalgesie** verursacht eine Linksverschiebung der Reiz-Empfindungskurve. Ein ursprünglich nicht schmerzhafter Reiz wird anschließend als schmerzhaft empfunden (Allodynie) oder ein schmerzhafter Reiz nimmt an Intensität (Hyperalgesie) zu.

Tritt die Hyperalgesie durch Reizung eines verletzten, entzündeten Körperteils oder anderen pathologischen Gewebsveränderungen auf, spricht man von primärer Hyperalgesie. Sie entsteht durch periphere Sensibilisierung und Steigerung der Empfindlichkeit von peripheren Nozizeptoren, sowie der Aktivierung von „schlafenden“ Nozizeptoren, die nicht im gesunden, sondern nur im geschädigten Gewebe aktiviert werden können (Mc Mahon und Koltzenburg 1990; Schmidt und Schmelz 1995; Schmelz und Schmidt 1996). Besteht eine Hyperalgesie nicht im direkten Verletzungs- oder Wundgebiet, spricht man von sekundärer Hyperalgesie. Die Entstehung der sekundären Hyperalgesie erfolgt höchstwahrscheinlich durch zentrale Sensibilisierungsvorgänge (Treede und Magerl 2000). Man vermutet bei dieser zentralen Sensibilisierung eine gesteigerte Erregbarkeit sowie eine erhöhte Spontanaktivität von „second order“ Hinterhornneuronen des Rückenmarks (s. Kap. 1.2.1). Die im Rahmen von Allgemeinanästhesien bei operativen Eingriffen stattfindenden Sensibilisierungsprozesse sind die Grundlage für die Entstehung postoperativer Schmerzen.

### 1.1.2 Opiattherapie und Toleranz

Opiate bilden den analgetischen Grundpfeiler nahezu jeder Anästhesie für operative Eingriffe sowie für die postoperative Schmerztherapie. Der individuelle Opiatbedarf in der Behandlung von Schmerzen wird durch eine Reihe von Faktoren, wie etwa der

Schmerzart, dem psychosozialen Status und genetischer Disposition, beeinflusst (Kest und Sarton 2000). Ebenso kann es durch eine Vielzahl von physiologischen Anpassungsreaktionen des Organismus auf das Opiat in Form einer Toleranzentwicklung zur „Gewöhnung“ mit einem erhöhten Bedarf an Opiaten kommen (Freye und Latasch 2003). Die Toleranzentwicklung durch längere Opiatzufuhr bewirkt ein Nachlassen des analgetischen Effekts oder erfordert für eine zuverlässige Analgesie eine Dosissteigerung (s. Abb. 1.3).

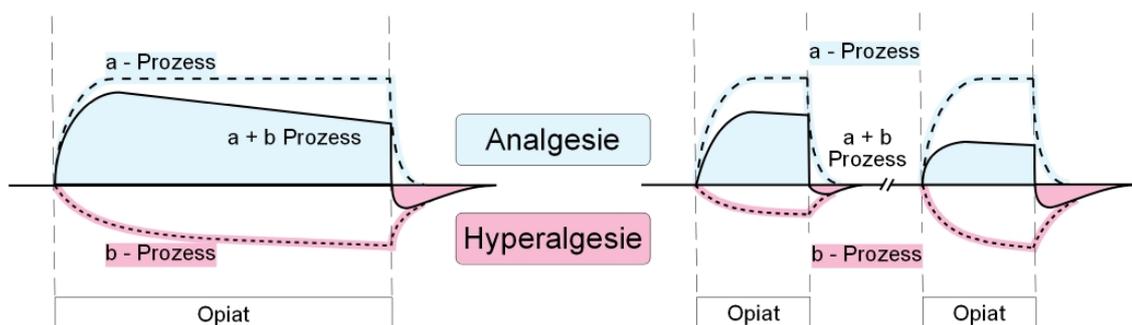


**Abbildung 1.3: Toleranzentwicklung** verursacht eine Linksverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve, wodurch das Medikament seine Wirkstärke verliert.

Eine Toleranzentwicklung wird auch unabhängig vom Vorhandensein und Intensität eines Schmerzes beobachtet (Kissin und Bright 2001). In verschiedenen klinischen Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass es bei der Anwendung von Opiaten nicht nur zu einer Abnahme der analgetischen Wirkung, sondern auch zu einer Hyperalgesie kommen kann (Ali 1986; Doverty und White 2001).

## 1.2 Analgetischer versus hyperalgetischer Effekt der Opiate

Die Abnahme der analgetischen Wirkung der Opiate scheint nicht allein durch das Nachlassen der antinozizeptiven Potenz erklärbar, sondern beruht wahrscheinlich auf der Aktivierung körpereigener pronozizeptiver Gegenregulationsmechanismen. So beobachtet man nach Gabe eines Opiatantagonisten zur Unterbrechung der Opiatwirkung nicht nur ein Nachlassen der Analgesie, sondern induziert eine gegensätzliche Reaktion, die eine Hyperalgesie verursacht. Die Vermutung liegt nahe, dass ein kompensatorischer oder gegensätzlicher Mechanismus ausgelöst wird. Dies steht im Einklang mit der aus der Psychologie bekannten Theorie der Gegenregulation, wobei ein positiver Prozess gleichzeitig einen negativen Prozess hervorruft (Solomon und Corbit 1974; Solomon 1980). Bezogen auf die Pharmakologie besagt diese Theorie, dass durch die Wirkung eines Medikamentes (Analgesie) durch zentral gesteuerte oder intrazelluläre Mechanismen eine genau entgegengesetzte Reaktion (Hyperalgesie) ausgelöst wird, die zu einer Abnahme der Wirkung führen. Der positive Prozess setzt sofort für die Dauer der Medikamentenzufuhr ein, der negative Prozess jedoch zeitlich verzögert, mit längerer Dauer und langsameren Abklingen (s. Abb. 1.4). Die Summe dieser beiden gegensätzlichen Mechanismen entspricht dann der analgetischen Potenz eines Opiats. Diese rasche Anpassungsreaktion auf ein Medikament während der Erstzufuhr entspricht einer akuten Toleranzentwicklung, die im Unterschied zum herkömmlichen Toleranzverständnis auch ohne wiederholte Opiatzufuhr vorkommen kann (Simonnet und Rivat 2003).

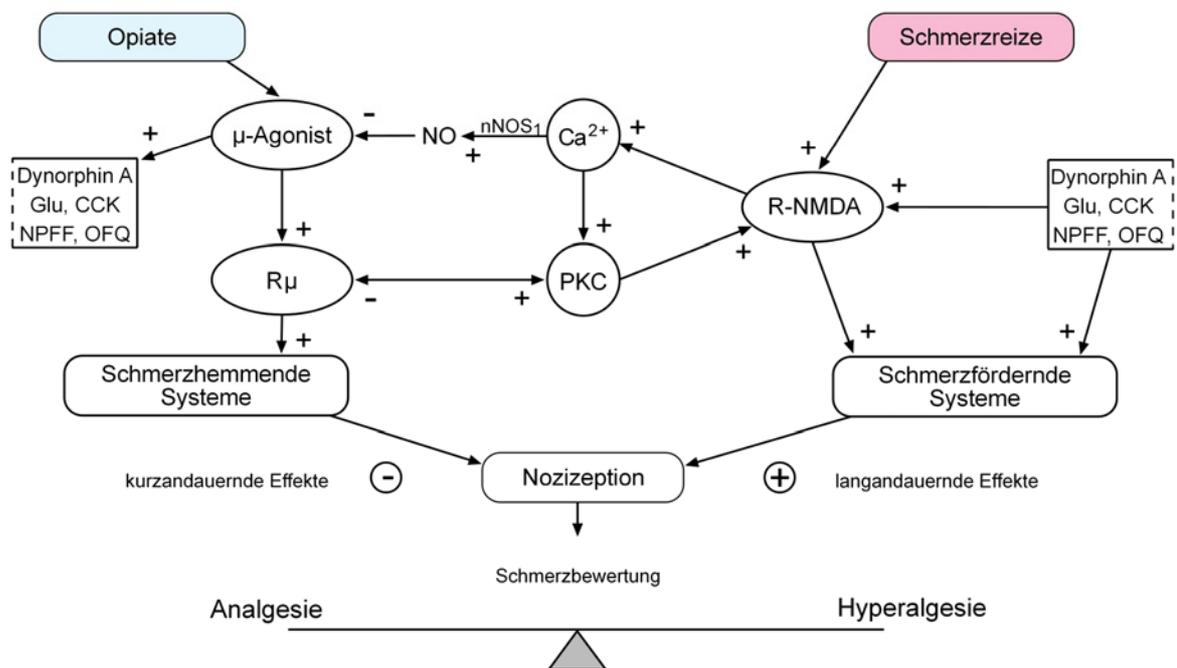


**Abbildung 1.4: Die Theorie der Gegenregulation** besagt, dass Medikamente neben einem antinozizeptiven (a) Prozess gleichzeitig einen pronozizeptiven (b) Prozess entsprechend einer Gegenregulation verursachen. Aus der Addition beider Prozesse (a+b) ergibt sich bezogen auf die Opiatpharmakologie entweder die Analgesie oder die Hyperalgesie. Während einer längerfristigen Opiattherapie wird die analgetische Wirkung verringert (links) und bei wiederholter Opiatzufuhr werden zunehmend pronozizeptive Systeme aktiviert, die zu einer Abnahme der analgetischen Wirkung führen (rechts). Modifiziert nach (Simonnet und Rivat 2003) und (Koppert 2004).

### 1.2.1 Pronozizeptive Mechanismen

Die Modifikation der analgetischen Opiatwirkung basiert vermutlich auf unterschiedlichen Schmerzsensibilisierungsprozessen, den so genannten pronozizeptiven Mechanismen (s. Abb. 1.5). Diese Prozesse sind in Abhängigkeit von Pharmakodynamik und -kinetik des eingesetzten Opiats in unterschiedlichem Maß involviert. An der Entstehung und Erhaltung zentraler hyperaktiver Zustände, die zu schmerzfördernden Ereignissen wie Hyperalgesie, Allodynie und Spontanschmerz führen, sind N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor aktivierende Aminosäuren wie etwa Glutamat entscheidend beteiligt (Coderre und Katz 1993). Die Aktivierung spinaler NMDA Rezeptoren verursacht die Entwicklung schmerzfördernder Prozesse (Woolf und Thompson 1991; Dickenson 1995; Rivat und Laulin 2002).

Die Stimulation eines  $\mu$ -Opiatrezeptors durch Agonisten führt durch Proteinkinase-C-(PKC)-abhängige Phosphorylierung und Internalisierung zur Rezeptor-Desensibilisierung. Weiterhin bewirkt Proteinkinase C durch Phosphorylierung des NMDA-Rezeptors eine anhaltende Aktivierung NMDA-abhängiger Schmerzsensibilisierungsprozesse. Zusätzlich wird über eine Aktivierung der neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthase ( $nNOS_1$ ) die Bildung von NO induziert, und dadurch die antinozizeptive Potenz der  $\mu$ -Agonisten vermindert (Przewlocki und Machelska 1993). Nach längerfristiger Opiatanwendung werden im zentralen Nervensystem vermehrt Neuropeptide synthetisiert und freigesetzt, die analgetische Wirkungen durch Bindung an spezifische Rezeptoren abschwächen (Antiopioide). Hierzu gehören die gut charakterisierten Peptide Cholecystokinin (CCK), Neuropeptid FF (NPFF) und Nociceptin (Orphanin FQ/OFQ). Daneben verfügt auch Dynorphin A über relevante pronozizeptive Eigenschaften, die teilweise durch Aktivierung des NMDA-Rezeptor-Systems erklärbar sind (Goldstein und Tachibana 1979). Weiterhin fördern diese pronozizeptiven Peptide die Entstehung einer Hyperalgesie durch eine Faszilitierung der synaptischen Übertragung in den Hinterhornneuronen (Kaplan und Fields 1991; Vanderah und Ossipov 2001).



**Abbildung 1.5: Schematische Darstellung der potentiellen durch Opiate vermittelten gegensätzlichen schmerzhemmenden (Analgesie) und schmerzfördernden (Hyperalgesie/Allodynie) Systeme über den NMDA-Rezeptor.** Der analgetische Effekt einer Opiatzufuhr richtet sich nach der jeweiligen Aktivierung dieser beiden gegensätzlichen Systeme. Durch  $\mu$ -Agonisten werden sowohl antinozizeptive Systeme aktiviert, als auch pronozizeptive Mechanismen in Gang gesetzt. Nähere Einzelheiten s. Text. R-NMDA: NMDA Rezeptor;  $R\mu$ :  $\mu$ -Opiatrezeptor; PKC: Proteinkinase C;  $Ca^{2+}$ : intrazelluläres Kalzium

Die Schmerzwahrnehmung und -bewertung wird durch die Balance zwischen pro- und antinozizeptiven Prozessen bestimmt. Deren qualitative Beurteilung ist durch verhaltensphysiologische Beobachtungen im Tierversuch oder durch Schmerzmessungen beim Menschen möglich.

### 1.3 Problemstellung

Inzwischen gibt es einige Studien an Probanden, die sich mit dem Phänomen einer durch Remifentanil hervorgerufenen, potentiellen Hyperalgesie beschäftigen. So führte eine kontinuierliche Infusion von Remifentanil bei gesunden Probanden zu einer raschen Abnahme des analgetischen Effekts (Vinik und Kissin 1998). In weiteren Untersuchungen an gesunden Probanden wurde nach Absetzen des Opiats eine dosisabhängige Verstärkung der Schmerzempfindung und eine Schwellenabsenkung auf mechanische Reize beobachtet (Angst und Koppert 2003; Hood und Curry 2003; Koppert und Sittl 2003). Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es jedoch keine Untersuchungen bei Patienten, die eine eventuelle Hyperalgesie nach kurzfristiger hochdosierter Gabe von Remifentanil im perioperativen Rahmen direkt erfassen. Bisherige Studien schließen aus einem erhöhten Schmerzmittelbedarf im Vergleich zu Kontrollgruppen nur indirekt auf eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit (Yarmush und D'Angelo 1997; Fletcher und Pinaud 2000; Guignard und Bossard 2000). Es kann damit nicht unterschieden werden, ob es sich um eine primäre Sensibilisierung oder um eine sekundäre, generalisierte Sensibilisierung handelt. Die in dieser Studie gewählten operativen Eingriffe erfordern wegen des geringen chirurgischen Traumas meistens nicht den Einsatz von systemischen Schmerzmitteln zur Linderung des postoperativen Wundschmerzes, wodurch eine durch die Operation und postoperative Schmerzmittelgaben unbeeinflusste, jedoch durch Remifentanil ausgelöste sekundäre Hyperalgesie direkt gemessen werden kann. Eine postoperativ erhöhte, dosisabhängige Schmerzempfindlichkeit nach intraoperativer kontinuierlicher Gabe von Remifentanil gegenüber definierten Schmerzreizen (im Vergleich zu präoperativ gemessenen Ausgangswerten) weitab des Op-Gebietes würde für eine remifentanilinduzierte sekundäre Hyperalgesie sprechen. Sind in diesem Zusammenhang klinische Entzugszeichen erfassbar, so könnte dies auf eine entzugsbedingte Hyperalgesie hinweisen und das bei manchen Patienten unerwartet hohe Schmerzniveau nach hochdosierter Remifentanilgabe bei Eingriffen mit nur geringem chirurgischem Trauma erklären.

#### **1.4 Fragestellung**

Im Rahmen dieser klinischen Studie sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Kommt es durch Remifentanil postoperativ zu einem gesteigerten Schmerzempfinden ?
2. Kann die remifentanilbedingte Hyperalgesie durch die Höhe der Dosierung von Remifentanil beeinflusst werden ?
3. Kommt es nach der kurzfristigen hochdosierten Anwendung von Remifentanil zu erfassbaren physischen oder psychischen Entzugerscheinungen ?