

4 Diskussion

Die Ergebnisse unserer kontrollierten klinischen Studie zeigen: 1. dass in den Patienten, in denen postoperativ die individuellen mechanischen und thermischen Schmerzschwellen zu den beiden postoperativen Messzeitpunkten bestimmt wurden, kein klinisch relevanter, behandlungsbedürftiger Schmerz im Operationsgebiet vorlag; 2. dass es postoperativ keine Hinweise für eine Opiat-bedingte Sedierung oder einen Entzug gab; 3. dass es zu keinem signifikanten Unterschied in den thermischen Schmerzschwellen beider Gruppen kam; 4. dass jedoch die Patienten der High-dose Remifentanil-Gruppe signifikant niedrigere mechanische Schmerzschwellen im Vergleich zum Ausgangswert hatten, als die Patienten der Low-dose Remifentanil-Gruppe, ganz im Sinne einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie). Der Nachweis dieser mechanischen Hyperalgesie an einem Ort weit entfernt von dem eigentlichen Operationsgebiet, spricht für eine höchstwahrscheinlich über zentralnervöse Mechanismen vermittelte generalisierte, sekundäre Hyperalgesie nach hochdosierter Anwendung von Remifentanil.

4.1 Studiendesign

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des intraoperativ eingesetzten ultrakurz wirksamen Remifentanils bewirken ein rasches Abklingen der analgetischen Wirkung nach Abstellen der kontinuierlichen, intravenösen Zufuhr. Die kontextsensitive Halbwertszeit bekannt als die Zeit, bei der es zu einer 50% Abnahme der Plasmawirrkonzentration nach Abstellen einer kontinuierlichen Gabe kommt, beträgt beim Remifentanil zwei bis fünf Minuten (Michelsen und Hug 1996). Daher wird häufig zur vorbeugenden Schmerzausschaltung für die unmittelbare postoperative Phase die präventive intraoperative Gabe länger wirksamer Opiate empfohlen (Albrecht und Schuttler 1999). Bei einigen Patienten konnte nach hochdosierter remifentanilbasierter Anästhesie trotz intraoperativ bzw. postoperativ verabreichtem Morphin oder Fentanyl keine ausreichende postoperative Schmerzfreiheit erzielt werden (Fletcher und Pinaud 2000; Kochs und Côté 2000). Dieser postoperativ vermehrte Schmerzmittelbedarf kann möglicherweise im Sinne einer remifentanilinduzierten Hyperalgesie interpretiert werden, liefert jedoch nur einen indirekten Hinweis. Als Ursache kommen Entzugsphänomene oder opioidinduzierte pronozizeptive Mechanismen in Frage. Alternativ kann vermutet werden, dass eine hochdosierte intraoperative Remifentanilapplikation möglicherweise eine klinisch relevante akute Opiattoleranz induzieren könnte, die sich postoperativ klinisch in einem erhöhten Opiatbedarf und einem gesteigerten Schmerzempfinden manifestiert.

Um erstmalig die direkte Messung der Entstehung einer potentiellen, dosisabhängigen Hyperalgesie (Senkung der Schmerzschwelle im Vergleich zu einem am Vortag gemessenen Ausgangswert) durch Remifentanil in der postoperativen Phase zu ermöglichen, wurden für unsere Studie operative Eingriffe ausgewählt, bei denen wegen des geringen operativen Traumas die Patienten keinen klinisch relevanten Schmerz (NAS ≤ 3) im Operationsgebiet aufwiesen und postoperativ keine systemische Gabe von Schmerzmitteln benötigten. In unserer Studie wurden zur direkten Schmerzmessung die Schmerztoleranz gegenüber einem thermischen (kaltes Eiswasser) und die Schmerzempfindung gegenüber einem mechanischen (Druck) Schmerzreiz ermittelt. Durch dieses Studiendesign haben wir erreicht, eine mögliche Beeinflussung der postoperativ erhobenen Schmerzschwellen sowohl durch Schmerzen im Operationsgebiet (die die allgemeine Schmerzwahrnehmung verstärken oder

abschwächen könnten), als auch durch notwendige Analgetikagaben (die die Schmerzschwellen anheben könnten) auszuschließen.

In klinischen Studien ist es gewöhnlich sehr schwierig zwischen Schmerzkomponenten zu unterscheiden die mit dem operativen Gewebeschaden verbunden sind und denen, die aufgrund der vermeintlichen Verstärkung durch Opiatzufuhr entstanden sind. Ein opiatinduziertes verstärktes Schmerzempfinden könnte durch die Beobachtung einer veränderten Schmerzantwort (durch Änderung der Schmerzschwelle, Schmerztoleranz und des Schmerzverteilungsmusters) auf einen experimentellen Schmerzreiz enthüllt werden. Die Patienten in unserer Studie erhielten intra- und postoperativ keine zusätzlichen langwirkenden Analgetika, wodurch die direkte Messung eines verstärkten Schmerzempfindens bzw. einer veränderten Schmerzantwort realisierbar wurde. Ebenfalls wurde eine getrennte Beurteilung des Schmerzempfindens im Operationsgebiet und dem durch die in den Schmerztests verursachten Schmerzreize möglich. Dennoch könnte die Intensität des postoperativen Operationsschmerzes die Ausprägung eines akuten Opiattoleranzeffekts bezüglich des Schmerzempfindens beeinflussen. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass ein hohes postoperatives Schmerzaufkommen einen klinisch nachweisbaren Opiattoleranzeffekt vermindern kann (Lyness und Smith 1989; Ho und Wang 1999). Die möglicherweise vollständige Aktivierung der nozizeptiven Mechanismen nach einem chirurgischen Eingriff, würde die Beobachtung bzw. Messung einer zusätzlichen Hyperalgesie erschweren. Weiterhin könnte eine überschießende Schmerzantwort in der postoperativen Phase durch ein rasches Abklingen der Remifentanilwirkung in Verbindung mit dem Operationsschmerz verursacht werden. Für unsere Studie war es daher wichtig, dass die Schmerzmessungen möglichst wenig durch den Operationsschmerz beeinflusst wurden. Ein auf der Schmerzskala angegebener NRS-Wert >3 im Operationsgebiet wurde deswegen als striktes Ausschlusskriterium für eine Aufnahme in die Studie festgelegt. Zwischen den Gruppen konnte zu keinem der Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied in der postoperativen Schmerzempfindung im Operationsgebiet nachgewiesen werden.

4.2 Messmethoden und Schmerzwahrnehmung

Die zur Ermittlung des analgetischen Effekts von Schmerzmitteln verwendeten Tests zur Schmerzmessung beim Menschen sollten idealer Weise die folgenden Kriterien erfüllen: es sollten keine Gewebeschäden oder psychische Schädigung verursacht werden, die Durchführung sollte möglichst einfach und das Ergebnis zuverlässig reproduzierbar sein, der Untersuchte sollte jederzeit die Kontrolle über den Abbruch haben und der Test sollte möglichst keine Nachwirkungen aufweisen (Arendt-Nielsen 1997). Keiner der heute üblichen Schmerztests (mechanische, thermische, elektrische, chemische Schmerzinduktion) erfüllt alle diese Kriterien und verfügt über bestimmte Vor- und Nachteile. In unserer Studie wurde der Eiswassertest (thermischer Schmerzreiz) und der Drucktest (mechanischer Schmerzreiz) verwendet. Beide Methoden sind empfindlich genug, um eine potentielle Hyperalgesie nachzuweisen (Vinik und Kissin 1998; Luginbühl und Gerber 2003).

4.2.1 Eiswassertest

Eiswasser verursacht einen unangenehmen Kälteschmerzreiz. Neben peripheren Schmerzrezeptoren werden zentrale Schmerzsysteme aktiviert, begleitet von einer Reaktion des sympathischen Nervensystems. Wir konnten zu den beiden postoperativen Messzeitpunkten mit dem Eiswassertest keinen signifikanten Unterschied im Kälteschmerzempfinden zwischen den beiden Studiengruppen feststellen. Beim Menschen verursacht das Eintauchen des Unterarms in Eiswasser einen tonischen Schmerz (Chen und Dworkin 1989). Der Vorteil der Methode besteht in der einfachen Durchführbarkeit und der hohen Validität (Wolf 1984). Das Eiswassermodell wurde erstmals zur Messung der Änderung des Blutdrucks durch kälteinduzierten Schmerz eingesetzt (Hines und Brown 1933). Der Test wurde später in verschiedenen Studien angewendet, die sich mit der kardialen Funktion (Dymond und Caplin 1984), autonomer Antwort (Lovallo 1975), Analgesie durch Akupunktur (Ashton und Ebenezer 1984) und analgetischen Effekten unterschiedlicher analgetischer Pharmaka (Posner und Telekes 1985) beschäftigten. Dem Untersuchten wird kein Schaden zugefügt und der eingetauchte Unterarm kann vom Patienten jederzeit zurückgezogen werden.

Ziel unserer Studie war es, mit dem Eiswassertest eine dosisabhängige vermehrte Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) auf Kälte beim Menschen nach Remifentanilgabe zu erfassen. In einer Studie von Vinik et al. konnte mit dem

Eiswassertest unter kontinuierlicher Remifentanilgabe eine Abnahme der Schmerztoleranz nachgewiesen werden (Vinik und Kissin 1998). In unserer Studie zeigte sich im Eiswassertest nach Beendigung der Remifentanilinfusion zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied der Schmerztoleranz im Sinne einer Hyperalgesie zwischen den Patienten einer Gruppe mit niedriger und einer Gruppe mit hoher Remifentanilkonzentration. In beiden Gruppen wurde postoperativ eine kürzere Eintauchdauer beobachtet, die individuellen errechneten dT-Werte unterscheiden sich gering zwischen den beiden Gruppen ohne jedoch einen signifikanten Unterschied zu erreichen.

Ein Nachteil des Eiswassertests besteht in der Kältenachwirkung, da es einige Zeit dauert, bis die normale Blutzirkulation und Temperatur wieder hergestellt sind. Daher wurden unsere Messungen im Abstand von 30 und 90 Minuten postoperativ durchgeführt. Während des Kältetests kommt es zu komplexen Interaktionen zwischen neuroendokrinen und psychologischen Prozessen, welche die Schmerzbewertung beeinflussen können (Bullinger und Naber 1984). Der Eiswassertest kann beim Patienten Angst, Sorge, Depressionen oder Ärger hervorrufen (Yuan und Karrison 1998). Einige Patienten können das Eiswasser kaum tolerieren, andere wiederum außergewöhnlich lange. Dies führte auch in unserer Studie zu Schwankungen der Eintauchdauer. Um signifikante Unterschiede mit dem thermischen Test festzustellen, könnte die Gruppengröße in unserer Studie möglicherweise zu gering gewesen sein. Campero et al. konnten in einer Nozizeptorstudie beim Menschen zeigen, dass die Entladungsrate von einzelnen Nozizeptoren nach einigen Sekunden konstanter Kältestimulation beständig abnimmt (Campero und Serra 1996), wodurch eine eher betäubende Wirkung des Eiswassers bei einigen Patienten zu einer Abnahme der Schmerzintensität führen könnte. Die Ergebnisse können aber auch von weiteren Faktoren, wie der Wassertemperatur, Armposition und audiovisuellen Stimuli beeinflusst werden. Mitchell et al. konnten in einer klinischen Studie zeigen, dass geringe Unterschiede in der Wassertemperatur einen signifikanten Einfluss auf die Schmerzintensität und die Eintauchdauer haben (Mitchell und Raymond 2004). Weiterhin wird der Zirkulation im Wasserbad eine entscheidende Bedeutung beigemessen, die eine mögliche lokale Erwärmung um den eingetauchten Unterarm vermeiden soll. Wir haben auf eine Zirkulationsvorrichtung im Wasserbad verzichtet, da Temperaturmessungen vor Studienbeginn eine Eiswassertemperatur zwischen 0 und 2°C ergaben. Trotzdem könnten die Patienten einem schwankenden Stimulus

ausgesetzt sein, der zu signifikant unterschiedlichen Schmerzwahrnehmungen führt, wenn Messverfahren eingesetzt werden, die keine präzise Aufrechterhaltung der Temperatur sicherstellen. Mitchell konnte auch einen Unterschied zwischen den Geschlechtern nachweisen, wobei Männer den Kältereiz signifikant länger tolerieren konnten als Frauen. In unserer Studie ist dies eher zu vernachlässigen, da sich der Anteil von weiblichen und männlichen Patienten zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterscheidet. In der Studie von Vinik und Kissin führte eine dauerhafte Remifentanilinfusion ($0,1 \mu\text{g}/\text{kg KG pro min}$) nach drei Stunden zu einer Abnahme des maximalen Schmerztoleranzwertes auf ein Viertel des Ausgangswertes (Vinik und Kissin 1998). Das Fehlen einer Kontrollgruppe sowie der Ausschluss mehrerer Probanden erschweren jedoch die Interpretation von Viniks Ergebnissen. So wurden geblindete Probanden von der Studie ausgeschlossen, die schon bei einer Elektrolytinfusion vor Remifentanilzufuhr eine Abnahme der Schmerzschwelle angaben. In unserer Studie wurden die Patienten über die Möglichkeit einer dosisabhängigen postoperativen Hyperalgesie durch Remifentanil am Vortag der Operation aufgeklärt. Ein Placeboeffekt bezüglich der erhaltenen Remifentanilkonzentration (niedrige oder hohe intraoperative Remifentanildosierung) und der damit einhergehenden vom Patienten angegebenen Schmerzempfindung kann auch bei unseren Patienten in der postoperativen Messphase nicht ausgeschlossen werden. Vorangegangene Studien konnten zeigen, dass die Einwirkung durch den Eiswassertest die Schmerzempfindung signifikant verändern kann (Staats und Hekmat 1998) und dass eine vorausgegangene Schmerzerfahrung im Eiswassertest die Reaktionsfähigkeit auf die Schmerzeinwirkung beeinflussen kann (Bayer und Coverdale 1998). Insgesamt sind in Viniks Studie etwa ein Drittel der Patienten wegen unangemessener Reaktionen auf den Eiswassertest ausgeschlossen worden.

Aufgrund der vielfältigen Einflussfaktoren bezüglich des Empfundenen Schmerzreizes durch das Eiswasser konnte in unserer Studie durch den Eiswassertest in beiden Gruppen postoperativ zwar eine kürzere Eintauchdauer beobachtet werden, aber durch die geringen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu keinem Messzeitpunkt ein nachweisbarer signifikanter Unterschied der Schmerztoleranz im Sinne einer Hyperalgesie zwischen den Patienten einer Gruppe mit niedriger und einer Gruppe mit hoher Remifentanilkonzentration mit dem Eiswassertest festgestellt werden. Dies weist nochmals darauf hin, dass die Ergebnisse dieses experimentellen

Schmerzmodells Schwankungen ausgesetzt sein können und daher möglicherweise nicht sehr zuverlässig sind.

4.2.2 Drucktest

Die Schmerzmessungen wurden mit dem Drucktest begonnen, anschließend wurde der Eiswassertest durchgeführt, um eine Beeinträchtigung des Drucktests durch die Temperaturänderungen am Unterarm des Patienten möglichst auszuschließen. Der Vorteil des Drucktests liegt in der kleineren inter- und intraindividuellen Variabilität des Grundeffekts bezüglich der Schmerztoleranz und Schmerzintensität (Luginbühl und Schnider 2001). Wir konnten zu den beiden postoperativen Messzeitpunkten mit dem Drucktest einen signifikanten Unterschied im Druckschmerzempfinden zwischen den beiden Gruppen nachweisen. Die höhere Remifentanilkonzentration verursachte demnach eine signifikant höhere Verstärkung der Schmerzempfindung auf mechanische Reize im Drucktest, als die niedrigere Remifentanilkonzentration. Dies deutet auf eine dosisabhängige remifentanilinduzierte Hyperalgesie hin. Luginbühl et al. (Luginbühl und Gerber 2003) konnten eine remifentanilinduzierte Hyperalgesie im Drucktest durch eine signifikante Abnahme der Druckschmerztoleranz zehn Minuten nach Abstellen der Remifentanilzufuhr beobachten. Weiterhin wurde eine dosisabhängige Hyperalgesie nach Verdoppelung der Remifentanildosis durch signifikante Abnahme der Druckschmerztoleranz nachgewiesen. Über eine Hyperalgesie wurde auch in experimentellen Untersuchungen nach Abklingen der analgetischen Wirkung bei wiederholter Fentanylgabe berichtet (Celerier und Rivat 2000; Rivat und Laulin 2002). Die Ergebnisse dieser Studien weisen auf eine mehr oder weniger stark ausgeprägte opiatinduzierte mechanische Hyperalgesie hin.

Allerdings könnte der Drucktest im wiederholt stimulierten Bereich eine Sensibilisierung des Gewebes hervorrufen, wodurch der absolut gemessene Effekt variieren würde. An gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die mechanische Schmerzschwelle an Fingern und Zehen bei einer zweiten Messung im Abstand von einer Woche gegenüber der Erstmessung verringert wird (Brennum 1989). Dies wurde von Brennum et al. mit einem möglichen Lerneffekt erklärt, indem eine Anpassungsreaktion eine entsprechend niedrigere Schmerzschwelle und eine erhöhte Schmerztoleranz verursachen könnte. Bei unserer Studie wurden die Messungen daher im zeitlichen Abstand von einer Stunde durchgeführt und jede der drei

Einzelmessungen an der Handwurzel wurde um etwa einen Zentimeter zur vorausgegangenen Messung versetzt durchgeführt.

Es gibt verschiedene Verfahren zur Schmerzmessung beim Menschen, die jedoch wegen der großen Variabilität der subjektiven Schmerzeinschätzung teilweise unbefriedigende Ergebnisse liefern (Curatolo und Petersen 1997). Die eingesetzten experimentellen Schmerztests unterscheiden sich geringfügig zwischen den einzelnen Studien, meist werden aber Reaktionen auf mechanische oder thermische Reize untersucht. Daher wurde in unserer Studie die Druckschmerzschwelle mit dem Drucktest und die Kälteschmerztoleranz mit dem Eiswassertest bestimmt. Eventuell erklärt die Art der nozizeptiven Stimulation (mechanisch gegen thermisch) oder die unterschiedliche Schmerzintensität (Schmerzschwelle gegen Schmerztoleranz) die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Druck- und Kältetest. Auch die Methode der Schmerzinduktion selbst scheint einen Einfluss auf die Ergebnisse der Schmerzmessung zu haben (Lötsch und Angst 2003). Methoden, die tiefe Empfindungen imitieren (wie z.B. der mechanische Druck- und der thermische Kältetest) und damit der natürlichen Schmerzempfindung am ehesten entsprechen, liefern gewöhnlich die schlüssigsten Ergebnisse (Fillingim und Maixner 1995).

Im Drucktest, jedoch nicht im Kältetest konnte eine dosisabhängige remifentanilinduzierte Hyperalgesie durch die signifikante Abnahme der Druckschmerzschwelle zwischen der Gruppe mit niedriger und hoher Remifentanilkonzentration nachgewiesen werden. Die Empfindung durch mechanische Reize und Temperatur wird von unterschiedlichen neuronalen Bahnen verarbeitet (Ziegler und Magerl 1999; Treede und Magerl 2000). Schmerzhaft Reize werden darüber hinaus über polymodale C-Fasern vermittelt, die auf thermische, chemische und mechanische noxische Reize ansprechen. Dies betont die Notwendigkeit vom Einsatz multimodaler Schmerztests und weist darauf hin, dass der Nachweis einer opiatinduzierten Hyperalgesie und akuten Opiattoleranz von der Art des nozizeptiven Stimulus abhängt.

4.3 Potentielle Beeinflussung der Schmerzmessungen

4.3.1 Remifentanildosis und Applikationsdauer

Einige klinische Studien konnten zeigen, dass Patienten mit intraoperativ hohen Fentanyl- oder Remifentanildosen, postoperativ vermehrt Schmerzen und dadurch einen höheren Morphinbedarf haben, als Patienten die niedrigere Dosen dieser Opiate erhalten (Chia und Liu 1999; Zarate und Sa Rego 1999; Guignard und Bossard 2000; Guignard und Coste 2002). Dieser scheinbar dosisabhängige Opiateffekt konnte auch in Tierversuchen beobachtet werden, wobei höhere Opiatdosen eher als niedrigere Dosen einen Verlust der analgetischen Wirksamkeit hervorrufen (Gardmark und Ekblom 1993; Kissin und Lee 1996; Celerier und Rivat 2000). Neben der Opiatdosis kann auch die Dauer der Opiatgabe einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung einer akuten Opiattoleranz haben, die sich in einem erhöhten Schmerzempfinden manifestiert. Eine längere Opiatapplikationsdauer kann zu einem klinisch relevanten akuten Toleranzeffekt mit höherem Schmerzmittelbedarf führen (Cortinez und Brandes 2001). Ho et al. konnten im Tierversuch bei Kaninchen zeigen, dass die Morphintoleranz nach mehrstündiger Morphinzufuhr vor allem von der Infusionsdauer des Opiats abhängt (Ho und Wang 2002). Hierbei könnte im Gegensatz zum Remifentanil jedoch ein Kumulationseffekt des Morphins von Bedeutung sein, der letztlich einen Dosisseffekt beinhalten könnte. In unserer Studie entspricht die Dauer der Opiatzufuhr annähernd der Anästhesiedauer. Die Anästhesiedauer in unserer Studie unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen und beträgt durchschnittlich 72 Minuten. Aufgrund der kurzen kontextsensitiven Halbwertszeit des Remifentanils von nur 3-5 Minuten ist die Anästhesiedauer nur von untergeordneter Bedeutung. Im Drucktest konnte trotz nahezu gleicher Infusionsdauer des Remifentanils eine signifikante Abnahme der postoperativen Druckschmerzschwelle zwischen den Gruppen nachgewiesen werden, mit signifikant niedrigeren Werten in der Gruppe mit höherer intraoperativer Remifentanilkonzentration. Im Einklang mit zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Studien, zeigen unsere Ergebnisse ebenfalls einen dosisabhängigen und nicht einen von der Infusionsdauer abhängigen postoperativen hyperalgetischen Effekt des Remifentanils.

4.3.2 Isoflurankonzentration und Sedierung

Die Kombination von Remifentanyl mit Isofluran (balancierte Anästhesie) hat den Vorteil eines raschen Erwachens nach Unterbrechung der Zufuhr ohne postoperative Atemdepression und ohne langandauernde Sedierung. Um einen möglichen Einfluss der Sedierung auf die postoperativen Schmerzmessungen zu erfassen, wurde ein Sedierungsscore verwendet. Trotz signifikant unterschiedlicher Isofluranzufuhr zwischen den beiden Gruppen gibt es zum Zeitpunkt der Schmerzmessungen keine signifikanten Unterschiede im Grad der Sedierung zwischen den Gruppen. Ein höherer Sedierungsgrad (s. Kap. 2.4.3 und Tab. 3.4) könnte die Schmerzwahrnehmung beeinflussen und zu einer verzögerten Reaktion bei der Schmerzmessung führen. In anderen Studien wurde zur Erfassung der Sedierung die Reaktionszeit auf einen akustischen Reiz gemessen. Diese Art der Sedierungsmessung scheint nicht sehr zuverlässig, da bei dieser Messmethode trotz eines erheblichen Sedierungseffekts während der Remifentanylzufuhr keine Änderung in der Reaktionszeit der Patienten auf den akustischen Reiz gemessen wurde (Luginbühl und Gerber 2003). Da die Sedierung der Patienten zum Zeitpunkt der Schmerzmessungen zwischen den Gruppen vergleichbar gering und nicht klinisch relevant war, wäre eine potentielle Beeinträchtigung der Schmerzmessungen durch die Sedierung in beiden Gruppen gleich ausgeprägt (Sedierungs-Score: 0=wach, 1=müde und 2=schlafend aber erweckbar). Alle Patienten waren nach der Operation angemessen aufmerksam für die Durchführung der Schmerztests.

4.3.3 Befinden der Patienten und Entzugszeichen

Unterschiede in der Stimmungslage und eine durch die Pharmaka induzierte Dysphorie könnte die subjektive Schmerzwahrnehmung der Patienten ebenfalls beeinflussen. Etwa die Hälfte der Studienpatienten musste wegen eines bösartigen Augentumors behandelt werden. Die Diagnose eines bösartigen Tumors und der damit einhergehende beeinträchtigte seelische Zustand der Patienten, könnte die Schmerzwahrnehmung und dadurch indirekt die Schmerztests der Patienten womöglich in unterschiedlich starkem Ausmaß zwischen den Gruppen beeinflusst haben. Einige Studien weisen darauf hin, dass depressive Patienten eine veränderte Schmerzwahrnehmung aufweisen können (Gormsen und Riisgard Ribe 2004). Womöglich ist diese Beeinträchtigung des Schmerzempfindens in unserer Studie aber vernachlässigbar, da bösartige Tumore in beiden Gruppen gleich häufig vorkommen.

Um die typischen Opiatnebenwirkungen der Bradykardie, die vor allem im Zusammenhang mit ophthalmologischen Operationen vermehrt auftreten können während der Narkose in beiden Gruppen zu verhindern, wurde präventiv zur Einleitung standardisiert 0,5 mg Atropin injiziert, wodurch in keiner der beiden Gruppen nennenswerte Bradykardien beobachtet wurden. Die postoperativ erhobenen Vitalparameter der Patienten veränderten sich nur unwesentlich. Ebenso sind bei keinem der Patienten Entzugszeichen wie Piloerektion, Unruhe, behandlungsbedürftiges Shivering und Mydriasis im Sinne eines Entzugssyndroms beobachtet worden. Unsere Studie zeigt, dass die Patienten postoperativ eine akute Überempfindlichkeit gegenüber einem mechanischen Schmerzreiz entwickeln, die eventuell isoliert einen Hinweis auf einen möglichen Entzug geben könnte. Die Frage über das Vorhandensein eines Entzuges muss hier leider offen bleiben. Vanderah et al. und Sweitzer et al. konnten im Tierversuch trotz einer durch akuten Opiatentzug hervorgerufenen Hyperalgesie ebenfalls keine für ein Entzugssyndrom spezifischen Verhaltensänderungen bei Ratten nachweisen (Vanderah und Suenaga 2001; Sweitzer und Allen 2004).

4.4 Opiatinduzierte Hyperalgesie

Für die postoperativ erniedrigten Schmerzschwellen bzw. die erhöhte Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) nach intraoperativer Remifentanilanwendung gibt es unterschiedliche Interpretationsmöglichkeiten.

4.4.1 Hyperalgesie im Rahmen von Entzugserscheinungen

Eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit könnte Ausdruck einer akuten Entzugsreaktion sein, die durch das abrupte Absetzen des Remifentanils zum Ende der Operation hin ausgelöst wird. Bei chronisch opiatabhängigen Patienten sind physische und psychische Entzugserscheinungen mit einhergehender gesteigerter Schmerzempfindlichkeit bei unkontrolliertem Opiatentzug lange bekannt. Bei Schmerzpatienten und ehemaligen opiatabhängigen Patienten gibt es indirekte Anzeichen für eine opiatinduzierte postoperative Hyperalgesie (Sun 1998; Chia und Liu 1999; Compton und Charuvastra 2000). Black et al. konnten beobachten, dass auch nach kurzzeitiger Anwendung von kurzwirksamen Opiaten Entzugsphänomene auftreten, die von einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit begleitet sind (Black und Hill 1999). Weiterhin wurde eine Hyperalgesie nach spontanem oder raschem Entzug bei akuter und chronischer Opiatzufuhr festgestellt (Larcher und Laulin 1998; Laulin und Larcher 1998; Celerier und Laulin 2001; Li und Angst 2001). Man vermutet, dass der plötzliche Opiatentzug nach oder zwischen den Opiatinjektionen eine während der Opiatzufuhr ausgebildete kompensatorische neuronale Hyperaktivität demaskiert (Gutstein 1996). Während die Natur dieser neuronalen Hyperaktivität noch aufgeklärt werden muss, könnte die resultierende Hyperalgesie durch eine Art „Mini-Entzugsepisode“ verursacht werden (Gutstein 1996). Die Entwicklung einer opiatinduzierten Hyperalgesie entweder nach Beenden der Opiatzufuhr oder zwischen wiederholten Injektionen (Trujillo und Akil 1991; Mao und Price 1994; Mao und Price 1995; Larcher und Laulin 1998; Laulin und Larcher 1998; Celerier und Rivat 2000) kann daher mit dem Auftreten eines Entzugsphänomens in Verbindung gebracht werden. Unsere Ergebnisse zeigen postoperativ ebenfalls eine dosisabhängige opiatinduzierte Überempfindlichkeit gegenüber einem mechanischen Druckschmerzreiz, jedoch ohne das Auftreten klinisch fassbarer physischer Entzugserscheinungen, so dass auf Grund unserer Ergebnisse Entzugsphänomene eher nicht ursächlich für die gezeigte mechanische Hyperalgesie sind.

4.4.2 Hyperalgesie im Rahmen pronozizeptiver Mechanismen

Es wird derzeit kontrovers diskutiert, ob unter einer Opiattherapie pronozizeptive Mechanismen in Gang gesetzt werden können (s. auch Kapitel 1.2.1), die unabhängig von Entzugssphänomenen zu einer generalisierten Hyperalgesie führen (Compton und Charuvastra 2001). Der in unserer Studie erbrachte Nachweis einer mechanischen Hyperalgesie an einem Ort weit entfernt von dem eigentlichen Operationsgebiet unterstützt die Vermutung von opiatinduzierten pronozizeptiven Mechanismen. Diese pronozizeptiven Mechanismen sind maskiert solange Opiate noch vorhanden sind und werden „demaskiert“ wenn die Serumspiegel abgesunken sind. Die Hinweise auf pronozizeptive Mechanismen, die auch über die Dauer der Opiatanwendung hinaus anhalten, werden durch zusätzliche experimentelle Untersuchungen unterstützt. Celerier et al. beschreiben das Auftreten einer Hyperalgesie am 1. bis 5. Tag nach einer Fentanylbehandlung. Als ein möglicher Mechanismus hierfür wird eine über die Opiatrezeptoren erfolgende Aktivierung von NMDA-Rezeptoren diskutiert (Mao und Price 1995; Celerier und Rivat 2000). Diese NMDA-Aktivierung stellt den Kern der im Kapitel 1.2.1 beschriebenen zentralen Sensibilisierungsprozesse nach erfolgten Schmerzreizen dar. Die zentrale Sensibilisierung definiert sich über eine gesteigerte Spontanaktivität, verminderter Schwelle oder gesteigerter Antwort auf afferente Reize, verzögerter Entladung nach wiederholter Stimulation und Vergrößerung der peripheren rezeptiven Felder der dorsalen Spinalneurone. Man vermutet, dass kein wiederholter Stimulus zur Aufrechterhaltung benötigt wird, wenn sich eine Schmerzsensibilisierung erst aufgebaut hat. Dieser Schmerzsensibilisierungsprozess kann pathologische Schmerzzustände wie chronische Schmerzen verursachen, d.h. sonst unterschwellige Reize werden als schmerzhaft wahrgenommen. Studien von Rivat et al. deuten darauf hin, dass Opiate in diesem Zusammenhang das Schmerzgedächtnis verstärkt aktivieren können und dadurch die Entstehung chronischer Schmerzen fördern (s. auch Kapitel 1.1).

In Ratten führte die kurzzeitige Opiatzufuhr über eine Steigerung der zentralen Sensibilisierungsprozesse zu einer Zunahme der Hyperalgesie durch mechanische Reize (Rivat und Laulin 2002). Als Ursache für die Abnahme der Druckschmerztoleranz wurde ein gemischter Effekt aus Toleranzentwicklung und Hyperalgesie vermutet. Die Pathogenese von Toleranzentwicklung und Hyperalgesie könnte daher ähnlich sein (Mao und Price 1995). Die unter Allgemeinanästhesie bei operativen Eingriffen verursachten Gewebeschäden können zentrale Sensibilisierungsprozesse hervorrufen.

Tierversuche konnten zeigen, dass opiatinduzierte Toleranz und zentrale Sensibilisierung durch Gewebeverletzung auf den gleichen grundlegenden Mechanismen beruhen (Mao und Price 1995). So konnten im Tierversuch sowohl eine opiatinduzierte dosisabhängige akute Opiattoleranz (Gardmark und Ekblom 1993; Mao und Price 1995) als auch eine Hyperalgesie (Celerier und Rivat 2000) durch Gabe des NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin verhindert werden. Beim Menschen sind zentrale Sensibilisierungsprozesse an der Entstehung postoperativer Schmerzen ebenfalls beteiligt. Die Kombination von Remifentanil mit Ketamin führt auch beim Menschen zu einer Hemmung zentraler Sensibilisierungsvorgänge (Angst und Koppert 2003; Koppert und Sittl 2003). Dies zeigt sich an einem geringeren postoperativen Schmerzmittelbedarf bei Patienten, denen während der Narkose geringe Ketamindosen verabreicht wurden (Guignard und Coste 2002). Die Steigerung der Opiatanalgesie durch NMDA-Rezeptorantagonisten, beruht daher vermutlich auf Hemmung der pronozepativen Mechanismen (Celerier und Rivat 2000; Kissin und Bright 2000). Diese Frage könnte im Rahmen zukünftiger Studien näher untersucht werden, bei denen Patienten prophylaktische NMDA-Rezeptorantagonisten wie z.B. Ketamin, Memantin oder Amantadin verabreicht werden, um die Entstehung einer Hyperalgesie nach hochdosierter Remifentanilgabe zu verhindern.

4.4.3 Hyperalgesie im Rahmen von Toleranzentwicklung

Aussagen über Toleranzphänomene als mögliche Ursache einer Hyperalgesie sind mit dieser Studie nicht möglich, da im Unterschied zu anderen Studien postoperativ keine Opiate appliziert wurden und somit keine Rückschlüsse auf eine Toleranzentwicklung als Ursache für eine Hyperalgesie geschlossen werden können. Toleranzphänomene werden aber in der Literatur sehr wohl als mögliche Ursache einer opiatassoziierten Hyperalgesie diskutiert. Einige Autoren behaupten, dass die postoperative Hyperalgesie einer Opiattoleranz entspricht, d.h. einem erhöhten Opiatbedarf aufgrund wiederholter Opiatexposition. Die Ausbildung der Toleranz könnte nach Beenden der Opiatzufuhr fortbestehen und zu einem vermehrten postoperativen Bedarf an Opiaten führen (Chia und Liu 1999; Guignard und Bossard 2000). Obwohl das Phänomen der Opiattoleranz ausgiebig für die chronische Behandlung mit Opiaten beschrieben ist, zeigen die Ergebnisse für die akute Opiatzufuhr Widersprüche. In einer Studie mit gesunden Probanden (Vinik und Kissin 1998) konnte die Toleranzentwicklung auf mechanische und thermische (Kälte) Schmerzreize innerhalb von drei Stunden einer kontinuierlichen

Infusion von 0,1 µg/kg KG/min Remifentanil gezeigt werden. Die Autoren interpretierten ihre Ergebnisse als Hinweis für das Auftreten einer Opiattoleranz durch Remifentanilexposition bereits nach 60 Minuten. Diese Studie wurde jedoch aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe kritisiert. Eine weitere placebokontrollierte Studie, die elektrische Schmerzreize verwendete, konnte den Effekt der Entwicklung einer Opiattoleranz drei Stunden nach einer Infusion von 0,08 µg/kg/min Remifentanil jedoch nicht nachweisen (Gustorff und Nahlik 2002). Eine Einschränkung dieser Studie ist die relativ geringe zugeführte Remifentanildosis. Höhere Remifentanildosen konnten in dieser Studie aufgrund der drohenden Atemdepression und des sedierenden Effektes jedoch nicht appliziert werden.