

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Anästhesiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

ehemals: Prof. Dr. med. Jochen Schulte am Esch

Einfluss der präventiven epiduralen versus postoperativen Applikation einer Kombination aus Lokalanästhetikum, Opioid, NMDA- Rezeptorantagonist und α_2 -Adrenozeptoragonist auf das postoperative Schmerzempfinden.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Enno Vattig, geb. Steinacker
aus Leverkusen

Hamburg 2011

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.03.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. T. Standl

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. M. Freitag

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. E. Schwedhelm

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
2. Methodik.....	13
2.1 Kurzdarstellung der verwendeten Medikamente.....	13
2.2 Vorstudie.....	16
2.3 Hauptstudie.....	23
3. Statistik.....	29
4. Ergebnisse.....	31
4.1 Ergebnisse der Vorstudie.....	31
4.2 Ergebnisse der Hauptstudie.....	39
5. Diskussion.....	44
5.1 Diskussion der Ergebnisse.....	44
5.2 Diskussion der Methode.....	49
6. Zusammenfassung.....	52
7. Literaturverzeichnis.....	54
8. Danksagung.....	66
9. Lebenslauf.....	67

1. Einleitung

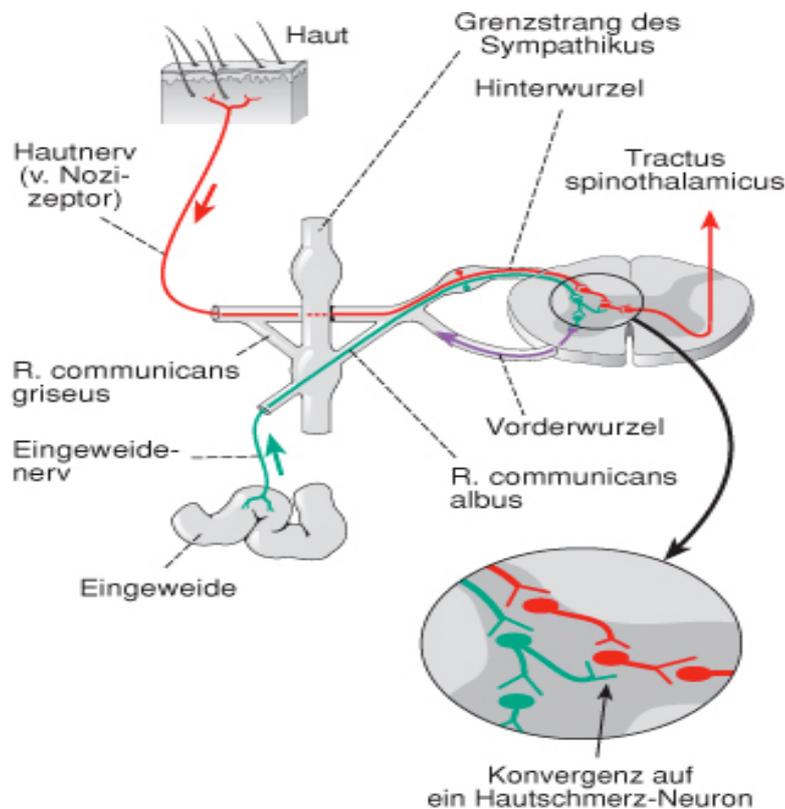
Der Schmerz dient dem Schutz vor Schädigung des Körpers. Da es eine Vielzahl von schmerzauslösenden Faktoren gibt, existiert für Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) kein ganz spezifischer adäquater Reiz. Sowohl chemische, thermische als auch mechanische Einflüsse sind bei hinreichender Stärke in der Lage, Schmerzen auszulösen. Man unterscheidet den somatischen und den viszerale Schmerz. Der somatische Schmerz tritt häufig als „heller“ Oberflächenschmerz auf und stimuliert zu Abwehr- und Fluchtreaktionen, die teilweise auf spinaler Ebene vor einem „Bewusstwerden“ der Handlung vollzogen werden. (z.B. die Hand auf der heißen Herdplatte)

Der viszerale Schmerz imponiert als „dumpfer“ Tiefenschmerz und führt zu Ruhigstellung, Schonung und Hemmung. (z.B. Gastritis) Die verschiedenen Schmerzcharakteristiken treten nicht komplett unabhängig voneinander auf. Wenn von inneren Organen bei Hypoxie, Kapselspannung oder Entzündungen Schmerzen ausgehen, wird die Schmerzempfindung nicht selten in die Haut lokalisiert. Dieses Phänomen, welches in Abbildung 1 dargestellt ist, wird als *übertragener Schmerz* bezeichnet und zu Diagnosezwecken oft benutzt. Die viszerale Afferenzen bekommen am Hinterhorn im Rückenmark Kontakt zu Neuronen des nozizeptiven Systems der Haut. Diese Neuronen können erregt werden und Schmerzen auslösen, die sich in die Haut übertragen. Ein typisches Beispiel ist der in den linken Arm ausstrahlende Schmerz beim Myokardinfarkt.

75

Die Schmerzintensität hängt natürlich vom Reiz selber, als auch von der Reizschwelle der Nozizeptoren, der Aktionspotentialrate und –dauer ab.^{41,43} Desweiteren können psychologische Aspekte wie Angst, Panik usw. die Schmerzverarbeitung stark modulieren.²³ Das bedeutet aber auch, dass ein Schmerzreiz nie nur aus seiner physiologischen Komponente heraus im Ganzen erfasst und interpretiert werden kann.

Abbildung 1: Schema zum übertragenen Schmerz



Basislehrbuch Physiologie, 4.A. Elsevier GmbH. www.studentconsult.de

Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen von afferenten, schnell leitenden A δ -Fasern und langsam leitenden C-Fasern. Die Innervationsgebiete eines Nozizeptors sind jedoch von unterschiedlicher Größe und ungleichmäßig verteilt. Der erste „helle“ Oberflächenschmerz, der meist auch gut zu lokalisieren ist, wird von den A δ -Fasern, der folgende „dumpfe“ Tiefenschmerz von den C-Fasern vermittelt.³⁴ Die Reize werden zum Hinterhorn des Rückenmarks weitergeleitet, wo bei Erregung der Neurotransmitter Glutamat ausgeschüttet wird.^{55,56} Bei starken, lang anhaltenden Schmerzreizen werden im Rückenmark große Mengen von Glutamat freigesetzt, was eine lange Erregung der Hinterhornneurone und konsekutiv lang anhaltende Veränderungen im zentralen Nervensystem (ZNS) zur Folge hat.³⁵

Die resultierende Empfindlichkeitszunahme des Neurons infolge der wiederholten Reizung auf der Ebene der spinalen nozizeptiven Neurone führt zu einer kumulativen Depolarisation der Zellmembran infolge wiederholter C-

Faser-Aktivierung, die durch NMDA-sensitive Ionenkanäle noch verstärkt wird und zu einem sogenannten „wind-up“ der Entladungsfrequenz dieser Neurone führt.^{36,37}

Dieser „wind-up“ ist ein physiologischer Prozess auf Rückenmarksebene und entspricht einer zeitlichen Summation von Reizen, die sich wiederum in der subjektiven Empfindung als Schmerzzunahme äußert. Der „wind-up“ wurde in der experimentellen Schmerzforschung von Mendell bereits 1966 als Modell für die zentrale Sensibilisierung verwendet³⁸, jedoch verweisen mehrere Autoren darauf, dass er nicht mit ihr gleichzusetzen sei.^{36,39,40} Woolf stellt heraus, dass es sich bei der zeitlichen Summation um einen „wind-up“-sensitiven Prozess mit spinalen und zerebralen Anteilen handelt, der jedoch nicht identisch mit der zentralen Sensibilisierung ist.⁴² Beim Menschen konnten zeitliche Summationsprozesse bei elektrischen^{44,45}, mechanischen⁴⁶ und thermischen Reizen⁴⁷ demonstriert werden. Bei der zentralnervösen Reizverarbeitung spielt ausserdem die Langzeitpotenzierung (LTP) eine wichtige Rolle. LTP beschreibt eine Veränderung der postsynaptischen Antwort auf ein präsynaptisches Aktionspotential.⁵⁰

Ein starker Anstieg von Kalziumionen in den Hinterhornneuronen führt zu anhaltenden Veränderungen der Zelleigenschaften. Es kommt zu einer Potenzierung der synaptischen Übertragungsstärke zwischen nozizeptiven C-Fasern und Hinterhornneuronen⁵³. LTP wird als eine Ursache für Hyperalgesie angesehen. Als Folge der synaptischen Langzeitpotenzierung im nozizeptiven System können dann bereits schwache Schmerzreize eine starke Erregung der nozizeptiven Hinterhornneurone auslösen.⁵⁴

Die primären nozizeptiven Afferenzen werden im Rückenmark auf Neurone des Hinterhorns umgeschaltet. Letztere sind Ausgangspunkt eines Teils der in den Hirnstamm aufsteigenden Vorderseitenstrangbahn (Tractus spinothalamicus), welche sich zusammen mit nozizeptiven Afferenzen aus dem Kopfbereich (Nervus trigeminus) im Thalamus vereinigen. Der Tractus spinothalamicus lateralis ist der Hauptweg für die nozizeptive Information zum Gehirn (Thalamus und Kortex). Seine Ursprungsneuronen liegen im Hinterhorn des Rückenmarks,

ihre Axone kreuzen im selben oder benachbarten Segment auf die kontralaterale Seite und steigen im Vorderseitenstrang auf.

Bei der zentralen Verarbeitung von Hitzeschmerzreizen werden funktionell und anatomisch mehrere Kerne des Thalamus unterschieden. Hierbei handelt es sich zum einen um das entwicklungsgeschichtlich ältere mediale System und das entwicklungsgeschichtlich jüngere laterale System.

Neuere Forschungen deuten darauf hin, dass bei einem chronischen Schmerzleiden kortikale Reorganisation und operante Lernprozesse eine wichtige Rolle spielen⁵⁷⁻⁵⁹ Kortikale Reorganisation beschreibt funktionale Veränderungen in den entsprechenden Bereichen der sensorischen und motorischen Areale. Chronischer Schmerz muss gesehen werden als ein Ursprung von hoch relevantem nozizeptivem Input, der dann zu einer veränderten Repräsentation der Körperteile führt, beeinflusst vom Schmerz und der folgenden stärker werdenden Schmerzempfindung. Chronische Schmerzpatienten zeigen oft Hyperalgesie und Allodynie. Obwohl sowohl periphere, spinale als auch thalamische Bereiche der Nozizeption impliziert sind, spielen kortikale Veränderungen genauso eine Rolle bei diesen Veränderungen in der nozizeptiven Sensitivität^{61,62}

Körpereigene Schmerzabwehr über absteigende Bahnen wird vom Hirnstamm prä- und postsynaptisch durch Ausschüttung körpereigener Opiode, Monoamine und hemmender Aminosäuren gesteuert. Diese Stoffe führen am Rezeptor zu einer Verhinderung des Kalziumeinstromes durch NMDA-Rezeptorkanäle. Bei insuffizienter körpereigener Schmerzabwehr wird die Schmerzempfindlichkeit gesteigert und die Entstehung eines Schmerzgedächtnisses begünstigt. Dieser körpereigene Schmerzabwehrmechanismus kann auch von sensomotorischen Kortexarealen beeinflusst werden.⁶³ Die interindividuellen Unterschiede bei der Schmerzabwehr sind mitverantwortlich für die unterschiedliche Neigung zur Schmerzchronifizierung bei ähnlichen Grunderkrankungen.⁵³

Die Ausbreitung der Erregung im Rückenmark nach einer peripheren Läsion beruht auf einer Erregbarkeitssteigerung der Nervenzellen, die bei Patienten wahrscheinlich der Hauptgrund für die Hyperalgesie und die Verschlimmerung der Schmerzen ist.

Die Freisetzung von Substanz P aus nozizeptiven Muskelafferenzen und der Einstrom von Kalziumionen in die Hinterhornneurone (z.B. durch NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Kanäle, die durch Glutamat geöffnet werden) spielen bei der gesteigerten Erregbarkeit im Rückenmark eine zentrale Rolle.⁶⁶

Die Neuronen des zentralen Nervensystems haben jedoch nicht nur die Kapazität, Informationen zu übermitteln, zu hemmen oder zu beurteilen, sondern sie behalten auch Informationen über lange Zeitperioden hinweg.⁵⁴

Erklärungsversuche der Chronifizierung, die zentrale Sensibilisierung als Grundlage annehmen, werden vor allem in Zusammenhang mit den Vorgängen der so genannten "neuronalen Plastizität" in Verbindung gebracht.^{35, 67}

Diese basiert auf der Annahme, dass es auf Rückenmarks- oder Stammhirnebene im Anschluss an akute Noxen zu einer dauerhaften, d. h. deren Ausheilen überdauernden Veränderung der Schmerzsensibilität kommt. Dem liegt die plausible, wenngleich bislang unbewiesene Annahme zugrunde, dass überdauernde Sensibilitätssteigerungen die Grundlage für die chronische Entwicklung des Schmerzleidens bzw. seiner Wiederkehr bilden könnten, indem sie bewirken, dass zunehmend schwächere Schmerzreize aus dem ursprünglichen Schädigungsgebiet genügen, um weiterhin starke Schmerzsignale an das Gehirn zu übermitteln.

Ausgangspunkt solcher neurophysiologischer Sensibilisierungsmodelle der Schmerzchronifizierung war das im Tierexperiment vielfach bestätigte „wind-up-Phänomen“, das bei nozizeptiven Rückenmarksneuronen nach schmerzhaften Dauerreizen beobachtet wurde.⁵² Die bei manchen Synapsen entstehende Langzeitpotenzierung an C-Fasern kann zu verstärkter zeitlicher Summation und somit zu einer Chronifizierung führen.⁵⁴ Aufgrund eines positiven Rückkopplungskreises über andere Neurone (sowohl auf spinalem wie auf supraspinalem Niveau) neigen die nozizeptiven Neurone dazu, ihre Erregung nach Abschalten eines längeren nozizeptiven Inputs beizubehalten bzw. schon bei sehr niedrigem Eingangssignal wieder aufzunehmen. Dem entspräche eine auch im Verhalten bzw. Empfinden beobachtbare globale Schmerzsensibilisierung nach längerer (zunächst noxisch verursachter) Schmerzerfahrung bei chronischen Schmerzpatienten, die in eine umfassende „sensorische Dekalibrierung“ übergehen kann.⁶⁸ Die Sensibilisierung

kann sich auf verschiedenen Ebenen der Schmerzverarbeitung manifestieren: In der Peripherie, während der Reizübermittlung und auf zentraler Ebene nach peripherer Auslösung durch Verletzungen.² Besonderes Augenmerk gilt hierbei der Sensibilisierungsneigung multirezeptiver Neurone des dorsalen Horns³⁸, wobei deren Schwellensenkung nicht auf einer akuten, medizinisch feststellbaren Verletzung basieren muss. Vielmehr können auch nicht mehr abbildbare Mikroläsionen der Muskelfasern einen „wind-up“- Prozess auslösen bzw. aufrechterhalten und somit zu einer Schmerzchronifizierung beitragen.⁷⁰

Das perzeptive Korrelat der Modulation bilden die primäre und sekundäre Hyperalgesie sowie die Allodynie. Grundlage der primären Hyperalgesie ist die so genannte Heterosensitivierung nozizeptiver Afferenzen durch sensibilisierende Stoffe, die als Entzündungsmediatoren oder nach einer Gewebe- schädigung als neurotrophe Faktoren auf die sensiblen Nervenendigungen einwirken.

Die sekundäre Hyperalgesie und Allodynie werden durch Prozesse der zentralen Sensibilisierung im Rückenmark infolge vorausgehender aktivierungsabhängiger Plastizität und peripherer Heterosensitivierung verursacht. Die Vermittlung der Sensibilisierung erfolgt hierbei durch die erhöhte Erregbarkeit der NMDA-Rezeptoren in Neuronen des Nervensystems im Hinterhorn des Rückenmarks, was mit Schwellensenkung, Empfindlichkeitssteigerung und Ausdehnung der rezeptiven Felder dieser Neurone einhergeht. Diese Prozesse befinden sich am Übergang von reversiblen Vorgängen zur Chronifizierung. Bei der Chronifizierung von Schmerz auf der Ebene der Modifikation kommt es zu Veränderungen der Konnektivität im Nervensystem, die durch die Ausbildung neuer synaptischer Verbindungen sowie durch Apoptose und das Wegfallen von hemmenden Interneuronen gekennzeichnet ist. Bereits bei nicht vorhandener oder geringer, noch nicht schmerzhafter Reizung tritt nun in einem derart veränderten schmerzverarbeitenden Nervensystem eine starke Erregung auf, die den klinischen Merkmalen chronischen Schmerzes entsprechen. Es entsteht ein implizites somatosensorisches Schmerzgedächtnis. Sowohl im somatosensorischen Kortex als auch im motorischen System wurde funktionale Reorganisation bei neuropathischem und muskuloskelettalem Schmerz

nachgewiesen. Diese zentralen Veränderungen werden als „Schmerzgedächtnis“ interpretiert, das den Prozess des Schmerzinputs in das somatosensorische System und das motorische System verändert.

Die veränderte Neuroplastizität des zentralen Nervensystems nach einer Verletzung ist somit mitentscheidend, ob sich eine chronische Schmerzerkrankung entwickelt oder nicht. Die Veränderungen der Neuroplastizität hängen vom involvierten Schmerz ab. Die kortikale Plastizität kann bei chronischen Schmerzzuständen durch behaviorale Interventionen beeinflusst werden. Eine Löschung des Schmerzgedächtnisses ist bisher jedoch nicht möglich.⁵³ Ein Ansatz, der Chronifizierung von Schmerzen und den damit einhergehenden neuronalen Umwandlungsprozessen zu begegnen, ist das Konzept der sogenannten „präventiven Analgesie“. Sie wurde durch Woolf bereits 1983 beschrieben.¹ Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Schmerzdauer und Schmerzintensität reduziert werden, wenn eine Blockade der betroffenen Nerven vor dem Schmerzreiz erfolgt. Obwohl viele experimentelle Studien einen signifikanten Effekt zeigen, konnte dieser in den klinischen Studien bisher nur in seltenen Fällen nachvollzogen werden.

Der Ansatz, den nozizeptiven Input zu verringern ist der sogenannte „multireceptor approach“, d.h. die kombinierte Gabe antinozizeptiver Medikamente wie Lokalanästhetika, Opiate, NMDA-Rezeptor-Antagonisten und α_2 -Agonisten⁴ (siehe Abbildung 2). Alle genannte Medikamente setzen an verschiedenen Stellen der Schmerzleitung an und sind in der Lage, teilweise auch durch einmalige Applikation, das Schmerzempfinden zu verringern⁵⁻⁹. Allerdings konnte bei der kombinierten *intravenösen* einmaligen Applikation kein präventiver Effekt nachgewiesen werden⁴.

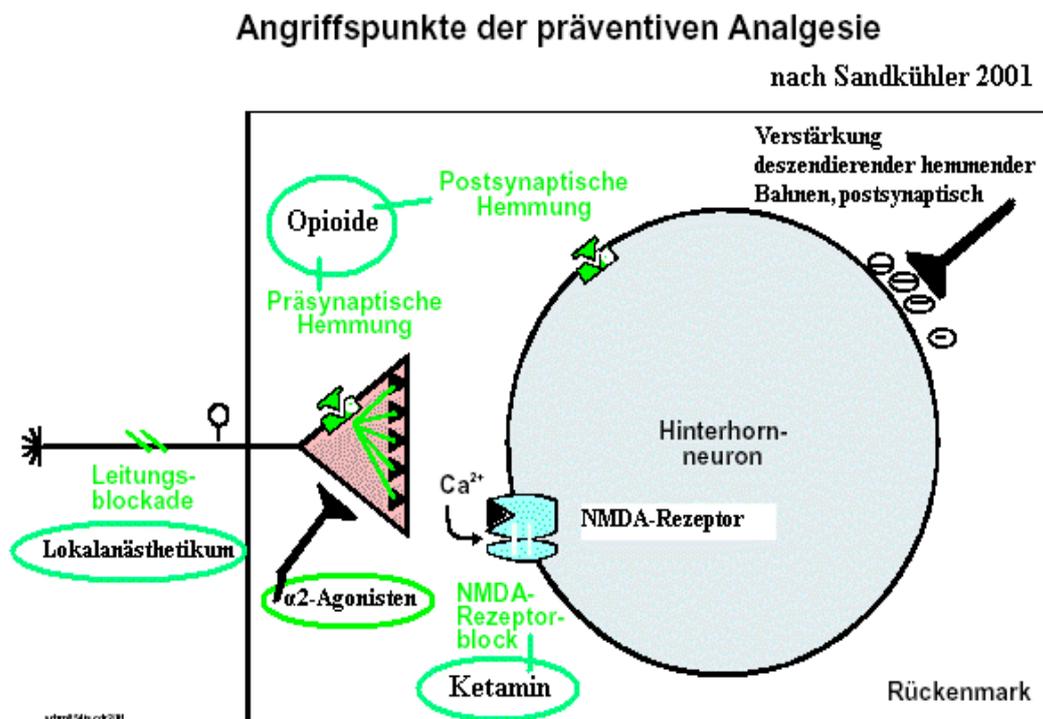
Trotzdem könnte dieser Multirezeptoransatz insbesondere dann sehr erfolgversprechend sein, wenn die genannte Medikamentenkombination perioperativ kontinuierlich *epidural* appliziert wird.

Die synaptische Langzeitpotenzierung und die damit einhergehende zentrale Sensibilisierung für Schmerzen werden durch den Calciumeinstrom in die nozizeptiven Neurone des Hinterhorns, insbesondere durch Glutamatrezeptoren vom Subtyp der AMPA-Rezeptoren sowie der NMDA-Rezeptoren, ausgelöst¹⁰.

Zur Prävention dieser Sensibilisierung kommt zum einen die Verminderung oder Vermeidung der Glutamatfreisetzung aus nozizeptiven Ad- und C-Fasern im Rückenmark durch den Einsatz rückenmarknaher Lokalanästhetika (Ropivacain) oder mittels präsynaptischer Hemmung der Transmitterfreisetzung durch Opioide (Sufentanil) und α_2 -Agonisten (Clonidin) in Frage. Durch den Einsatz von α_2 -Agonisten kommt es zu einer Verminderung der Capsaicin induzierten Freisetzung von Glutamat an Spinalnerven ¹¹. Zum anderen kann eine Verminderung oder Vermeidung der Glutamatwirkung am NMDA-Rezeptor durch eine kompetitive pharmakologische Blockade der NMDA-Rezeptoren durch einen NMDA-Rezeptor-Antagonisten (z.B.Ketamin) erreicht werden.

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Wirkorte unserer Studienmedikation.

Multireceptor Approach



Bei dieser prospektiv-randomisierten, doppelblinden und plazebo-kontrollierten Studie soll gezeigt werden, dass die präoperative epidurale Applikation einer Kombination aus Lokalanästhetikum, Opioid, NMDA-Rezeptorantagonist und α_2 -Adrenozeptoragonist, einen präemptiven Analgesieeffekt zeigt und im postoperativen Verlauf ein besseres Analgesieniveau erreicht, verglichen mit der Gabe am Ende der Operation.

2. Methodik

Die vorliegende Arbeit besteht aus zwei Teilen:

Vorstudie

Überprüfung der Stabilität der Studienmedikation und Evaluation möglicher Nebenwirkungen im Vergleich zur standardisierten Schmerztherapie.

Hauptstudie

Evaluation von präemptiven Effekten der epiduralen Analgesie durch Applikationsbeginn der Studienmedikation zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

2.1 Kurzdarstellung der verwendeten Medikamente

Ropivacain ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ. Es blockiert, wie alle Lokalanästhetika, die Natriumkanäle an der neuronalen Zellmembran und verhindert so die Bildung eines Aktionspotentials. Seit der Einführung des Medikamentes 1996 hat sich Ropivacain in der epiduralen Schmerztherapie fest etabliert. Als Derivat des Bupivacain ist die Dauer bis zum Wirkungseintritt zwar ähnlich langsam, jedoch besitzt es eine deutlich längere Wirkdauer (ca. 8-10 Stunden).³⁰

Sufentanil ist ein synthetisches Opioid. Es besitzt eine hohe Affinität zu den μ -Rezeptoren, hier besonders zu μ_1 . Es wirkt wie alle Opiode konzentrationsabhängig analgetisch, atemdepressiv, hypnotisch und sedierend. Bei der epiduralen Anwendung steht die Analgesie im Vordergrund. Sufentanil hat eine 1000-fach höhere analgetische Potenz als Morphin (Referenz-Opioid) und ist damit das stärkste zugelassene Schmerzmittel.

Clonidin entfaltet als α_2 -Adrenozeptor-Agonist seine Wirkung durch Bindung an prä- und postsynaptischen Rezeptoren im spinalen Hinterhorn. Des Weiteren wird eine Gruppe von Imidazolinrezeptoren im Gehirn vermutet, an denen Clonidin als Imidazolinderivat bindet.³² Darüber hinaus wird die lipophile Substanz systemisch aufgenommen. Clonidin wirkt antihypertensiv, negativ chronotrop, sympathikolytisch, sedierend und analgetisch. Nebenwirkungen sind unter anderem cholinerge Symptome wie Mundtrockenheit, Obstipation, verminderte Speichel- und Magensaftproduktion, sowie Müdigkeit, depressive Verstimmung und Orthostase. Clonidin ist in Deutschland, trotz guter Studienlage nicht zur epiduralen Applikation zugelassen. Die Food and Drug Administration (FDA) in den USA hat die Substanz zur epiduralen Anwendung bei schweren Karzinomschmerzen zugelassen.³¹ Die Dosierung von Clonidin wurde auf der Grundlage eines Reviews von Eisenach ermittelt.¹³ Clonidin wurde epidural bereits in den verschiedensten Dosierungen verabreicht. Nach einem Initialbolus von 417 μg verabreichte Bernard et al 24 \pm 14 $\mu\text{g}/\text{h}$.¹⁹ Weiterhin wurden von Mogensen et al. bereits 18,75 $\mu\text{g}/\text{h}$ Clonidin, in Kombination mit 5 mg/h Bupivacain und 0,1 mg/h Morphin kombiniert, epidural verabreicht.²⁰

S-(+)-Ketamin ist ein chirales Cyclohexanonderivat, verwandt mit Phencyclidin (PCP, „Angel Dust“) und dem Opioid Tramadol. Es ist ein nicht-kompetitiver N-methyl-D-Aspartat (NMDA) Antagonist. NMDA ist ein Subtyp des Glutamatrezeptors (Glutamat ist ein wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter). Es wirkt weiterhin an Opioid-Rezeptoren agonistisch, hat Einfluss auf die zentrale und periphere monoaminerge und cholinerge Übertragung und hemmt die periphere Wiederaufnahme von Katecholaminen. Es besitzt eine große therapeutische Breite bei fehlender Organtoxizität und kann sowohl intravenös, als auch epidural, intramuskulär, oral und rektal verabreicht werden.

S-(+)-Ketamin bewirkt eine „dissoziative Anästhesie“: einen katalepsieähnlichen Zustand mit Bewußtseinsverlust (aber geöffneten Augen), Analgesie (im

Vergleich zu allen anderen Hypnotika), Amnesie und Bronchodilatation. Es ersetzte 1997 das bis dahin verfügbare Ketamin, das aus zwei optischen

Enantiomeren besteht (S-(+)-Ketamin und R-(-)-Ketamin). Die Vorteile liegen in einer höheren analgetischen Potenz sowie verkürzten Aufwachzeiten.

Als Nebenwirkungen können Atemdepressionen bis zur Apnoe auftreten (besonders bei Benzodiazepinkombination), Alpträume und Halluzinationen in der Aufwachphase, sympathomimetische Wirkungen, wie Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz um 20-30% und gesteigerte Abwehrreflexe im Pharynx- und Larynxbereich. Bei Narkoseeinleitungen mit S-(+)-Ketamin ist die Kombination mit Benzodiazepinen üblich, da so die Aufwachphase erregungsärmer verläuft und das Auftreten von Halluzinationen und Alpträumen reduziert werden kann.³³

2.2 Vorstudie

Stabilität

In der Vorstudie erfolgte zunächst eine Untersuchung der Stabilität der Studienmedikation mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatografie oder High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

Die HPLC ist ein Flüssigchromatografie-Verfahren, mit dem man nicht nur Substanzen trennt, sondern diese auch über Standards identifizieren und quantifizieren kann.

Der pH-Wert der Studienmedikation wurde über 28 Tage beobachtet.

Verträglichkeit

Nachdem die Stabilität der Studienmedikation gewährleistet werden konnte, folgte eine Untersuchung der Effektivität und Verträglichkeit der geplanten Vierfach-Kombination von Ropivacain (2 mg/ml), Sufentanil (0,5 µg/ml), Clonidin (3 µg/ml) und S(+)-Ketamin (0,25 mg/ml) bei epiduraler Injektion und Infusion.

Hierbei wird ein Vergleich mit Patienten durchgeführt, die eine herkömmliche und klinisch seit Jahren komplikationslos etablierte Epiduralanalgesie mit einer Zweifach-Kombination aus Ropivacain und Sufentanil in der identischen Konzentration erhielten. Es wurden insgesamt 12 Patienten (6 pro Gruppe) der ASA-Gruppen I-III, die sich einer großen Operation am Pankreas unterziehen mussten, hinsichtlich Effektivität der postoperativen Analgesie und insbesondere der Inzidenz von Nebenwirkungen evaluiert.

a) Einschlusskriterien:

- Weibliche und männliche erwachsene (>18 Jahre, <70 Jahre), geschäftsfähige Patienten
- ASA-Klassifikation I-III
- ausreichende Orientierung und Kommunikationsfähigkeit
- Pankreasresektion wegen eines Pankreastumors (z.B. Whipple-OP, Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion [DEPKR])

b) Ausschlusskriterien:

- Ablehnung der Studie oder des rückenmarknahen Analgesieverfahrens durch den Patienten
- Allgemein übliche Kontraindikationen gegen rückenmarknahe Anästhesieverfahren wie z.B. Blutungsanomalien (PTT > 45 sec., Quick <50%, Thrombozyten <100.000/ μ l) oder Infektionen an der Punktionsstelle
- Allergie oder Kontraindikationen gegen eine der verwendeten Substanzen
- Fieber bzw. generalisierte Infektionen
- Neurologische Vorerkrankungen
- Psychiatrische Vorerkrankungen

Spätestens am Tag vor der Operation wurden die Patienten in die PCEA-Pumpe eingewiesen. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt auch eine Ausgangsbestimmung des Schmerzniveaus mittels visueller Analogskala (VAS) und der Hämodynamik sowie eine pulsoxymetrische Messung der Sauerstoffsättigung. Die orale Prämedikation erfolgte am OP-Tag routinemäßig mit 7,5mg Midazolam (Dormicum®, Fa. Roche). Vor der Narkoseeinleitung wurde bei den wachen Patienten der thorakale Epiduralkatheter im Zentrum der zu erwartenden nozizeptiven Afferenzen (Th6-8) angelegt.

Hierzu wurde der Patient in eine sitzende Position gebracht und der gewünschte Punktionsort anhand anatomischer Orientierungspunkte bestimmt.

Vor allem gebräuchlich sind der Dornfortsatz des Verterbra prominens (7.HWK), der Verlauf der 12.Rippe zum 12. BWK, sowie die gedachte Linie zwischen den Oberkanten der Os illi, die an der Wirbelsäule den Raum zwischen dem 4. und 5. Lendenwirbel kreuzt. Nach subcutaner Lokalanästhesie (Lidocain 1%) wird die Tuohynadel in Richtung des gewählten Intervertebralraumes vorgeschoben. Am Ende der Tuohynadel wurde eine Spritze mit 10ml NaCl 0,9% aufgesetzt. Der Anästhesist übte nun kontinuierlich einen leichten Druck auf den Spritzenstempel aus. Erreichte die Nadelspitze den Epiduralraum, so ließ der Gegendruck in der Spritze nach. Diese Methode der Ermittlung der epiduralen Lage bezeichnet man als „loss of resistance“ (LOR).

Anschließend wurde der Epiduralkatheter durch die Touhynadel vorgeschoben. Durch Markierungen an der Nadel kann man die Punktionstiefe ablesen. Gebräuchlich sind Nadeln mit 8cm maximaler Punktionstiefe.

Der Epiduralkatheter sollte mindestens 3cm tief in den Epiduralraum eingebracht werden, um eine akzidentielle Dislokation zu erschweren, ein zu weites Einbringen kann hingegen Einfluß auf die Analgesiequalität haben, denn obwohl die Tuohynadel eine nach kranial geöffnete Spitze hat, ist ein kaudaler Vorschub des Katheters nicht ganz ausgeschlossen, ebenso wie eine einseitige Lateralisierung des Katheters.

Nach Einbringen des Periduralkatheters (PDK) wurde subcutan tunneliert, der Katheter rechts oder links paravertebral ausgeleitet, und die subarachnoidale Lage mit einer Testdosis von 3 ml Lidocain 1% ausgeschlossen. Zeichen für eine solche Lage wären z.B. rasch einsetzende Parästhesien in den unteren Extremitäten nach Gabe der Testdosis.

Danach erhielten die Patienten entsprechend der Randomisierungsliste eine initiale Bolusinjektion der jeweiligen Studienmedikation (s.u.). Die Narkoseeinleitung wurde durchgeführt mit dem Opioid Remifentanil 0,25-0,5µg/kg/min (Fa. GlaxoSmithKline) und dem Hypnotikum Etomidate Lipuro® 0,3mg/kgKG (Fa. B. Braun). Nach Muskelrelaxierung mit Rocuronium 0,6mg/kgKG (Esmeron®, Fa. Organon) erfolgte die endotracheale Intubation.

Die Narkose wurde dann als balancierte Anästhesie mit Isofluran bis zum Ende der Operation fortgeführt wobei die Patientinnen und Patienten mit einem Sauerstoff/Luftgemisch (FIO₂ von 0,3) ventiliert wurden.

Nach Beendigung der Operation vor Ausleitung der Narkose erhielten die Patienten einen erneuten Bolus entsprechend dem Medikamentenregime in der jeweiligen Gruppe.

Dann wurde die Pegasus light® Schmerzpumpe mit der entsprechenden Prüfsubstanz angeschlossen. Entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung erhielten die Patienten der Vorstudie jeweils folgende Prüfsubstanz und Dosierungen:

Gruppe 1:

Bolusinjektion (8-10 ml, entsprechend Größe und Alter) nach Anlage des Epiduralkatheters: Ropivacain 2 mg/ml, Sufentanil 0,5 mg/ml, Ketamin 0,25 mg/ml und Clonidin 3 mg/ml. Danach kontinuierliche Infusion 6-8 ml/h bis OP-Ende. Postoperativ PCEA-Pumpe (Basisinfusion 8ml/h, Bolus 2 ml, Sperrzeit 5 min) mit der selben Medikamentenkombination.

Gruppe 2:

Bolusinjektion (8-10 ml, entsprechend Größe und Alter) von Sufentanil 0,5 µg/ml und Ropivacain 2 mg/ml nach Anlage des Epiduralkatheters. Danach kontinuierliche epidurale Infusion von 6-8 ml/h Sufentanil 0,5 µg/ml und Ropivacain 2 mg/ml bis zum OP Ende. Postoperativ Infusion der selben Studienmedikation via PCEA-Pumpe (Basisinfusion 8ml/h, Bolus 2 ml, Sperrzeit 5 min).

Die jeweiligen Studienlösungen wurden von der Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zubereitet und in entsprechender Darreichungsform (Beutel für Pegasus light® Schmerzpumpe und Perfusorspritzen für Braun® Perfusoren) anonymisiert zur Verfügung gestellt.

Nach Beendigung der Narkose wurden die Patienten, wie nach diesen Operationen üblich, in den Aufwachraum oder, falls erforderlich, auf die Intensivstation verbracht. Die postoperative Überwachungsphase betrug im Minimum 4 Stunden.

Patienten wurden nur bei vollständiger Kreislaufstabilität in adäquat kontaktierbarem Zustand mit vorhandenen Schutzreflexen auf die operative

Station verlegt. Dort war eine weitere Überwachung, einerseits durch das Stationspersonal, andererseits durch den rund um die Uhr zur Verfügung stehenden postoperativen Schmerzdienst der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie gewährleistet. Dies beinhaltete sowohl die täglichen Verbandwechsel an der Punktionsstelle, Behebung von eventuellen Fehlfunktionen der Schmerzpumpen sowie die Anpassung der Basalrate bzw. der Begleitmedikation bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Im weiteren Verlauf erhielten die Patienten der beiden Gruppen zusätzlich zu den epidural verabreichten Medikamenten dreimal täglich 1g Novaminsulfon. Um allen Patienten Schmerzfreiheit zu garantieren, konnte ein zusätzliches Opioid (Piritramid 3,75-7,5 mg i.v.) appliziert werden. Nach zusätzlicher i.v. Gabe von Piritramid wurden die Patienten mindestens eine halbe Stunde überwacht (Pulsoxymetrie).

Sowohl intraoperativ als auch im Aufwachraum wurden die Patienten engmaschig überwacht und in den folgenden postoperativen Tagen dreimal täglich jeweils morgens mittags und abends auf der operativen Station von einem geblindeten Studienarzt visitiert.

Intraoperativ und im AWR wurden engmaschig (mind. alle 30 Minuten) folgende Parameter erhoben:

- Hämodynamik: Herzfrequenz (HF) über EKG, invasiver Blutdruck (IBP),
- pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, Kreislaufreaktionen
- Gesamtmenge Studienmedikation (ml)
- Verbrauch weiterer Analgetika
- Nebenwirkungen (intraoperativ/AWR soweit möglich): Allergische Reaktionen, Anzeichen für Unverträglichkeitsreaktionen, Shivering, Erbrechen, Kopfschmerz, verwaschene Sprache und andere Zeichen der Medikamentenüberdosierung, wie z.B. Benommenheit, periorale Taubheit, Tinnitus)

Zusätzlich im AWR

- Motorblock: Bromage-Scale (0-3), Niveau Kalt-/Warmempfinden, sensibles Niveau Pinpricktest
- Sedierungsscore (1= wach, 2= schläfrig, leicht weckbar, 3= somnolent, schwer weckbar, 4= sehr schwer, nicht weckbar)
- Patientenzufriedenheit (Skala 1=sehr gut bis 6=mangelhaft)

Im Rahmen der postoperativen Visiten auf Station werden drei mal täglich folgende Parameter erhoben:

- Hämodynamik: Herzfrequenz (HF) über EKG, nicht invasiver Blutdruck (NIBP), pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
- Visuelle Analogskala (VAS 0-100: 0= kein Schmerz, 100= maximal vorstellbarer Schmerz): Angabe durch Patient in Ruhe, beim Husten und Mobilisierung an die Bettkante
- Gesamtmenge Studienmedikation (ml)
- Verbrauch weiterer Analgetika
- Nebenwirkungen (Übelkeit, Shivering, Erbrechen, Kopfschmerz, Darmatonie (bzw. erster Stuhlgang, verwaschene Sprache und andere Zeichen der Medikamentenüberdosierung, wie z.B. Benommenheit, periorale Taubheit, Tinnitus)
- Motorblock: Bromage-Scale (0-3), Niveau Kalt-/Warmempfinden, sensibles Niveau Pinpricktest
- Sedierungsscore (1= wach, 2= schläfrig, leicht weckbar, 3=somnolent,schwer weckbar, 4= sehr schwer, nicht weckbar)
- Patientenzufriedenheit (Skala 1=sehr gut bis 6=mangelhaft)

Vor Beginn des zweiten Teiles der Studie wurden die Ergebnisse aus dem ersten Teil der Studie zur Effektivität und Sicherheit der applizierten Medikamentenkombination der Ethikkommission vorgelegt und die Studie erst nach Zustimmung durch die Ethikkommission fortgesetzt.

2.3 Hauptstudie

Im der Hauptstudie, die als prospektive-randomisierte, doppelblinde und plazebo-kontrollierte zweiarmige Studie angelegt war, sollte ein möglicher präventiver analgetischer Effekt der Vierfach-Kombination untersucht werden.

In die Untersuchung wurden insgesamt 30 erwachsene (>18 Jahre), geschäftsfähige Männer und Frauen (ASA-Klassifikation I-III) eingeschlossen, die sich bei einem diagnostizierten Pankreastumor einer Pankreasresektion unterziehen mussten. Die Patienten mussten vor dem Eingriff schmerzfrei sein (VAS<10 mm).

Spätestens am Tag vor der Operation wurden die Patienten in die PCEA-Pumpe eingewiesen. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte auch eine Ausgangsbestimmung des Schmerzniveaus mittels visueller Analogskala (VAS) und der Hämodynamik sowie eine pulsoxymetrische Messung der Sauerstoffsättigung.

a) Einschlusskriterien:

- Weibliche und männliche Erwachsene (>18 Jahre, <70 Jahre), geschäftsfähige Patienten
- ASA-Klassifikation I-III
- ausreichende Orientierung und Kommunikationsfähigkeit
- Pankreasresektion wegen eines Pankreastumors (z.B. Whipple-OP, Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion [DEPKR])
- VAS < 10

b) Ausschlusskriterien:

- Ablehnung der Studie oder des rückenmarknahen Analgesieverfahrens durch den Patienten
- Allgemein übliche Kontraindikationen gegen rückenmarknahe Anästhesieverfahren wie z.B. Blutungsanomalien (PTT > 45 sec., Quick

- <50%, Thrombozyten <100.000/ μ l) oder Infektionen an der Punktionsstelle
- Allergie oder Kontraindikationen gegen eine der verwendeten Substanzen
 - Präoperative regelmäßige Einnahme von Analgetika oder Psychopharmaka und/oder eine bestehende Schmerzsymptomatik (VAS > 10 mm)
 - Fieber bzw. generalisierte Infektionen
 - Neurologische Vorerkrankungen
 - Psychiatrische Vorerkrankungen

Die orale Prämedikation erfolgte am Op-Tag routinemäßig mit 7,5 mg Midazolam (Dormicum®, Fa. Roche). Vor der Narkoseeinleitung wurde bei den wachen Patienten der thorakale Epiduralkatheter im Zentrum der zu erwartenden nozizeptiven Afferenzen (T6-8) in Lokalanästhesie (Lidocain 1%) angelegt, die epidurale Lage mittels „loss of resistance“ (LOR) ermittelt, subcutan tunneliert, rechts oder links paravertebral ausgeleitet, und die subarachnoidale Lage mit einer Testdosis von 3 ml Lidocain 1% ausgeschlossen. Danach erhielten die Patienten entsprechend der Randomisierungsliste eine initiale Bolusinjektion der jeweiligen Studienmedikation (s.u.). Anschließend wurde der Perfusor mit 6-8 ml/h gestartet (s. Tab. 2) Das Analgesieniveau wurde präoperativ nicht ausgetestet, da sonst eine Verblindung nicht möglich gewesen wäre.

Die Narkoseeinleitung wurde durchgeführt mit dem Opioid Remifentanil (Fa. GlaxoSmithKline) und dem Hypnotikum Etomidate Lipuro® (Fa. B. Braun). Nach Muskelrelaxierung mit Rocuronium (Esmeron®, Fa. Organon) folgte die endotracheale Intubation. Die Narkose wurde dann als balancierte Anästhesie mit Isofluran bis zum Ende der Operation fortgeführt wobei die Patientinnen und Patienten mit einem Sauerstoff/Luftgemisch (FIO₂ von 0,3) ventiliert wurden. Nach Beendigung der Operation vor Ausleitung der Narkose erhielten die Patienten einen erneuten Bolus entsprechend dem Medikamentenregime in der jeweiligen Gruppe (Tab. 2).

Dann wurde die Pegasus light® Schmerzpumpe mit der entsprechenden Prüfsubstanz angeschlossen. Entsprechend der randomisierten Gruppeneinteilung erhielten die Patientinnen jeweils folgende Prüfsubstanz und Dosierungen:

Tabelle 1: Übersicht präop vs postop Gruppe

<u>Zeitpunkt</u>	<u>Gruppe präop</u>	<u>Gruppe postop</u>
Nach PDK-Anlage	8ml Bolus Studienmedikation	8ml Bolus NaCl 0,9%
Intraoperativ	6-8ml/h Studienmedikation über Perfusor	6-8ml/h NaCl 0,9% über Perfusor
30 min vor OP-Ende	8ml Bolus NaCl 0,9%	8ml Bolus Studienmedikation
PostOP bis POD7	PCEA mit Studienmedikation Rate:8ml/h, Bolus: 2ml/h, Lockout: 15min	PCEA mit Studienmedikation Rate:8ml/h, Bolus: 2ml/h, Lockout: 15min

Gruppe 1 (Verumgruppe): Bolusinjektion (8-10 ml, entsprechend Größe und Alter) nach Anlage des Epiduralkatheters: Ropivacain 2 mg/ml, Sufentanil 0,5 mg/ml, Ketamin 0,25 mg/ml und Clonidin 3 mg/ml. Danach kontinuierliche Infusion 6-8 ml/h bis OP-Ende. Dann vor Ausleitung der Narkose 6-8 ml NaCl 0,9%, und Start der PCEA- Pumpe (Basisinfusion 8ml/h, Bolus 2 ml, Sperrzeit 5 min) mit derselben Medikamentenkombination.

Gruppe 2 (Kontrollgruppe): Bolusinjektion (8-10 ml, entsprechend Größe und Alter) von NaCl 0,9% nach Anlage des Epiduralkatheters. Danach

kontinuierliche epidurale Infusion von 6-8 ml/h NaCl 0,9% bis zum OP Ende.

Vor Ausleitung der Narkose 6-8 ml Bolus von Ropivacain 2 mg/ml, Sufentanil 0,5 mg/ml, Ketamin 0,25 mg/ml und Clonidin 3 mg/ml. Danach Infusion der selben Studienmedikation via PCEA-Pumpe (Basisinfusion 8ml/h, Bolus 2 ml, Sperrzeit 5 min).

Die Patienten der Gruppe 2 erhielten intraoperativ NaCl 0,9% über den Epiduralkatheter. Um bei den Patienten dieser Gruppe postoperativ eine suffiziente Analgesie zu gewährleisten, musste der Epiduralkatheter postoperativ mit der Verumlösung bestückt werden. Bei der Frage nach einer präventiven Analgesie ist es notwendig, Gruppen zu vergleichen, bei denen die eine Gruppe durch prä- und intraoperative Applikation der Verumlösung (Gruppe 1 mit dem erwarteten präventiven Analgesieeffekt) bereits vor Eintritt eines chirurgischen Schmerzreizes über eine suffiziente Analgesie im Bereich der Operation verfügt. Bei der Kontrollgruppe (Gruppe 2) wird diese epidurale Analgesie erst am Ende der Operation eingesetzt, d.h. mehrere Stunden nach Beginn des chirurgischen Schmerzreizes.

Abbildung 3: Studienmedikation



Da einerseits sämtliche Studienlösungen von der Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zubereitet und in entsprechender Darreichungsform (Perfusorspritzen intraoperativ, Beutel für Pegasus light® Schmerzmittelpumpe postoperativ sowie Spritzen für die Bolusgabe am Ende der Operation) anonymisiert zur Verfügung gestellt wurden (s. Abbildung 3) und andererseits der die Narkose durchführende Anästhesist mit dem Untersucher im weiteren Verlauf der Studie nicht identisch war, hielten wir die Zielkriterien eines doppelblinden Studiendesigns für erfüllt.

Nach Anschluss der Pegasus light® Schmerzmittelpumpe wird die Narkose beendet und die Patienten wurden, wie nach diesen Operationen üblich, in den Aufwachraum oder, falls erforderlich, auf die Intensivstation verbracht. Die postoperative Überwachungsphase betrug im Minimum 4 Stunden. Die Patienten wurden nur bei vollständiger Kreislaufstabilität in adäquat kontaktierbarem Zustand mit vorhandenen Schutzreflexen auf die Station verlegt. Dort war eine weitere Überwachung, einerseits durch das Stationspersonal, andererseits durch den rund um die Uhr zur Verfügung stehenden postoperativen Schmerzdienst der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie gewährleistet. Im weiteren Verlauf erhielten die Patienten der beiden Gruppen zusätzlich zu den epidural verabreichten Medikamenten dreimal täglich 1g Novaminsulfon intravenös.

Um allen Patienten Schmerzfreiheit zu garantieren, konnte ein zusätzliches Opioid (Piritramid 3,75-7,5 mg i.v.) appliziert werden. Nach zusätzlicher i.v. Gabe von Piritramid wurden die Patienten mindestens eine halbe Stunde überwacht (Pulsoxymetrie).

Im Aufwachraum wurden die Patienten stündlich nach Beendigung der Operation und in den folgenden Tagen zweimal täglich jeweils morgens und abends auf der operativen Station über einen Zeitraum von 7 postoperativen Tagen von einem geblindeten Studienarzt visitiert.

Im Rahmen dieser Visiten werden folgende Parameter erhoben:

- Hämodynamik: Herzfrequenz (HF) über EKG, nicht invasiver Blutdruck (NIBP), pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung.
- Visuelle Analogskala (VAS): Angabe durch Patient in Ruhe, beim Husten und Mobilisierung an die Bettkante
- Gesamtmenge Studienmedikation (ml)
- Verbrauch weiterer Analgetika

- Nebenwirkungen (Übelkeit, Shivering, Erbrechen, Kopfschmerz, Darmatonie (bzw. erster Stuhlgang, verwaschene Sprache und andere Zeichen der Lokalanaesthetikaüberdosierung, wie z.B. Benommenheit, periorale Taubheit, Tinnitus)
- Motorblock: Bromage-Scale (0-3), Niveau Kalt-/Warmempfinden, sensibles Niveau Pinpricktest
- Sedierungsscore (1= wach, 2= schläfrig, leicht weckbar, 3= somnolent, schwer weckbar, 4= sehr schwer, nicht weckbar)
- Patientenzufriedenheit (Skala 1=sehr gut bis 6=mangelhaft)

3 Monate postoperativ wird bei den Patienten eine erneute Evaluation durchgeführt. Diese besteht in einer telefonischen Befragung der Patienten. Hierbei wird insbesondere nach einer bestehenden Chronifizierung von Schmerzen, die im Zusammenhang mit der OP entstanden sein könnten, gefragt.

3. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie mit Hilfe des Statistik-Programms "SPSS 9,0" (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Um im Hauptversuch ein statistisch zuverlässig auswertbares Kollektiv zu erhalten, wurden insgesamt 30 Patientinnen und Patienten (15 pro Gruppe) untersucht. Hauptziel der Untersuchung war die Klärung der Frage, ob die präventive epidurale Infusion der Studienmedikation im Vergleich zu der postoperativen epiduralen Applikation derselben Studienmedikation die postoperative Schmerzempfindung günstig beeinflussen kann. Sollten die Patientinnen und Patienten in einer Untersuchungsgruppe mehr Schmerzen haben als Patienten in der anderen Gruppe, so konnten sich erstere über die PCEA-Pumpe zusätzliche Boli der epiduralen Medikation abfordern.

Die Differenz der im Rahmen der Studie epidural applizierten Analgetikamenge zwischen den beiden Gruppen am 4. postoperativen Tag galt somit als primärer Zielparameter. Der 4. postoperative Tag wurde aufgrund bereits bestehender Erfahrungen in vorausgegangenen Studien als Stichpunkt gewählt.⁹

Bei einer geschätzten durchschnittlichen Menge von 8 ml/h der Studienmedikation, also insgesamt 768 ml in 96 Stunden wurde eine Abweichung von mindestens 15 % (105 ml) als statistisch signifikant angesehen.

Die gepoolte Standardabweichung wurde bei 80 ml festgesetzt. Bei einem Fehler erster Ordnung von $\alpha=0.05$ und einem β -Fehler von 0.2 ergibt sich eine Power von 0,8 bei einer Patientenanzahl von mindestens 14 pro Gruppe. Ein $p<0.05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels ungepaartem Student t-Test ermittelt. (demografische und perioperative Daten).

Für die VAS-Werte wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet. Die Inzidenz von Nebenwirkungen wurde mittels χ^2 -Test verglichen.

Die Berechnung der Gruppengröße erfolgte mit dem Programm InStat (Fa. Graphpad, USA). Mit diesem Programm zur Berechnung der Gruppengröße in Studien wird anhand des als signifikant angesehenen Unterschiedes zwischen den Gruppen und der gepoolten Standardabweichung sowie einem festgelegten Fehler erster und zweiter Ordnung die jeweils notwendige minimale Gruppengröße berechnet. Diese Berechnung wurde in unserer Klinik routinemäßig durchgeführt und auch bereits publiziert.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Vorstudie

Die gemessenen pH-Werte der Studienlösung zeigten sich stabil bis zum 10. Tag, an Tag 1: 4,89 und an Tag 10: 4,59. Der mittlere pH-Wert betrug 4,75 (4,59-4,89). Die einzelnen Bestandteile der Studienmedikation blieben über einen Zeitraum von 26 Tagen stabil.

Tabelle 2: Ratio des internen Standards mit Fentanyl als Analyt

	Clonidin	S(+)-Ketamin	Ropivacain	Sufentanil
Tag 1	0.21	56.1	538	0.17
Tag 2	0.22	52.4	471	0.17
Tag 3	0.22	53.2	439	0.18
Tag 10	0.19	49.1	432	0.17
Tag 26	0.24	62.2	480	0.17
Mean	0.22	54.6	472	0.17
Rel. SD	8.3%	9.1%	9.0%	2.6%

Mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie können Konzentrationen von chemischen Stoffen nur bedingt gemessen werden, indem man die Retentionszeiten der zu untersuchenden chemischen Substanzen mit denen einer bekannten Substanz vergleicht, hier mit Fentanyl (Tabelle 2). Die bekannte Substanz stellt somit den internen Standard dar, an dem Konzentrationsveränderungen in der Studienmedikation festgemacht werden können. Wie Tabelle 2 darstellt, zeigen die unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen innerhalb der ersten 10 Tage und damit innerhalb des geplanten Applikationszeitraums keine relevanten Veränderungen.

Tabelle 3: Demografische und perioperative Daten

	Gruppe PräOP n= 6	Gruppe PostOP n= 6	P=
Alter (J)	45 (27-60)	52 (32-68)	0.37
Gewicht (kg)	78±7	80±12	0.7
Größe (cm)	181±5	176±7	0.19
ASA (I/II/III)	1/5/0	0/6/0	0.9
OP-Dauer	303±37	350±36	0.06
iv. Sufentanil (µg) intraop	75±25	63±12	0.38

Wie man in Tabelle 3 sieht, waren in der Vorstudie nur mit ASA 1 oder ASA 2 klassifizierte Patienten eingeschlossen. In der PostOP-Gruppe wurde durchschnittlich fast eine Stunde länger operiert, ohne dass hieraus ein erhöhter Sufentanilbedarf resultiert. Bezüglich des Alters und der Körpermaße waren die Gruppen homogen.

Die statistisch nicht signifikant längeren OP-Zeiten sind keiner inhomogenen Verteilung der durchgeführten Eingriffe geschuldet, wie Tab. 4 verdeutlicht. Es sei angemerkt, dass natürlich die jeweiligen anatomischen Verhältnisse und die Erfahrung der Operateure nicht objektiv zu erfassen und auszuwerten sind, so dass hier durchaus Faktoren Einfluss nehmen können, die wir nicht quantifizieren können

Tabelle 4: Durchgeführte Operationen

	Gruppe 1	Gruppe 2
Whipple OP (n)	2	2
Pankreasschwanzresektion (n)	1	1
Duodenumerhaltende Pankreaskopfres. (n)	3	2
Pankreatektomie (n)	0	1

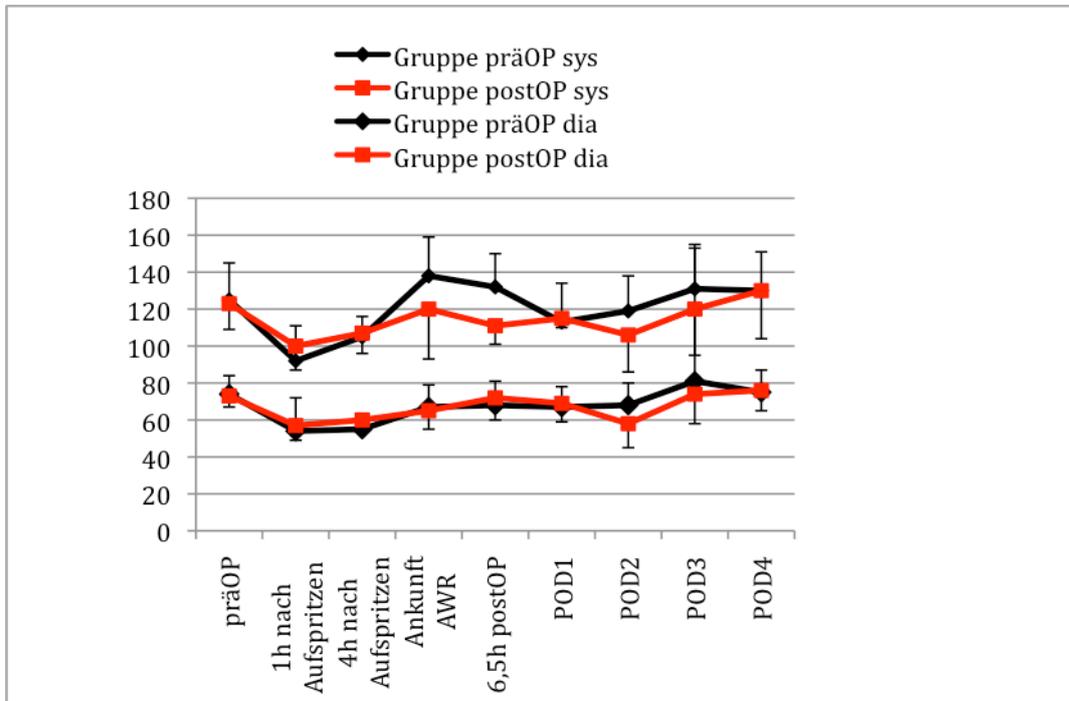
Die Inzidenz von Nebenwirkungen bei Patienten, die die Studienmedikation erhalten hatten, verglichen mit der Standardtherapie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die hämodynamischen Parameter und die VAS zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, jedoch ist bemerkenswert, dass es bei der Ankunft im Aufwachraum und 6,5h postOP höhere Herzfrequenzraten und VAS-Werte bei der präemptiven Gruppe (Gruppe 1) zu beobachten waren, im Vergleich zur postoperativen Gruppe. (s. Grafik 1-4). Alle Patienten in beiden Gruppen waren am 2. postoperativen Tag katecholaminfrei und Noradrenalin wurde bei keinem Patienten postoperativ mit mehr als 5µg/min intravenös durch einen Perfusor appliziert.

Der kumulative Verbrauch der entsprechenden Studienmedikation lag bei Gruppe 1 vs Gruppe 2: 6,5h im AWR: 111 (15) vs 115 (5) ml, 24h post OP: 224 (22) vs 198 (19) ml, 48h post OP: 433 (63) vs 409 (49), 72h post OP: 617 (61) vs 615 (89)ml, 96h post OP: 800 (81) vs 725 (61) ml.

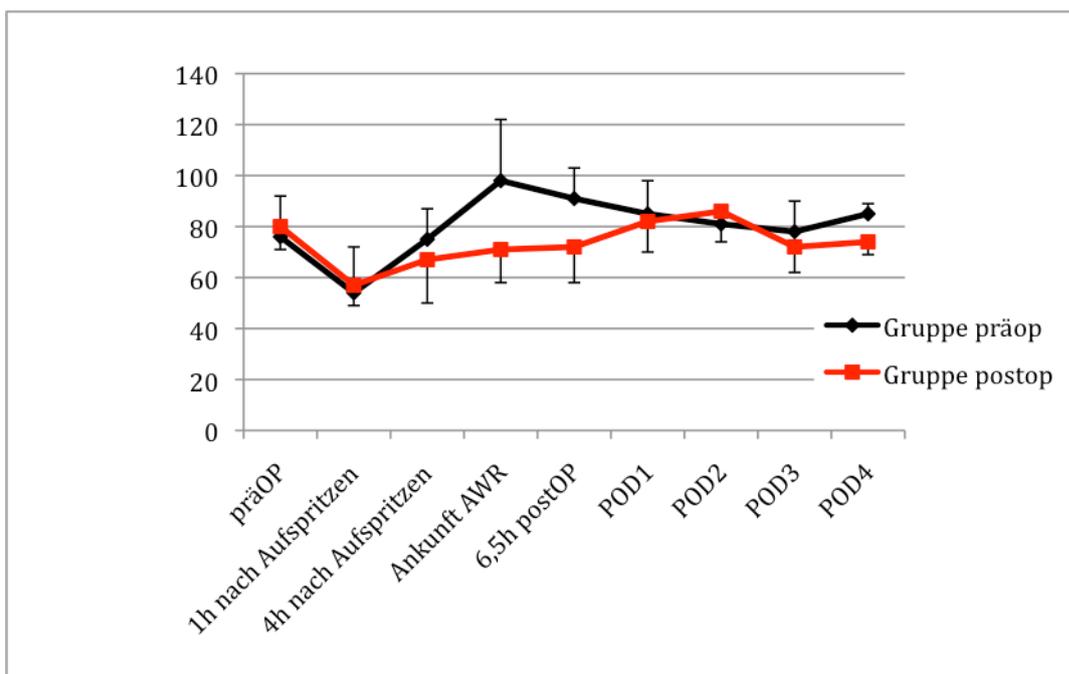
Es traten bei beiden Gruppen keine relevanten Nebenwirkungen auf. Während des Aufenthalts im AWR trat bei 2 Patienten aus Gruppe 1 und einem Patienten aus Gruppe 2 Shivering auf. Nur ein Patient der Gruppe 2 klagte über Übelkeit am 3. postoperativen Tag. Es trat bei keinem Patienten eine motorische Blockade auf. Ein Patient aus Gruppe 1 erlitt eine orthostatische Synkope am ersten postoperativen Tag auf dem Weg zur Toilette. Ein anderer Patient der Gruppe 2 war nach 6,5h im AWR schwer erweckbar (Sedierungs-Score 3). Bei allen anderen Untersuchungen waren die Patienten wach oder leicht erweckbar (Sedierungs-Score 1 bis 2). Es konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ausgemacht werden.

Hämodynamische Parameter im Studienverlauf

Grafik 1: NIBP-Werte (mmHg)



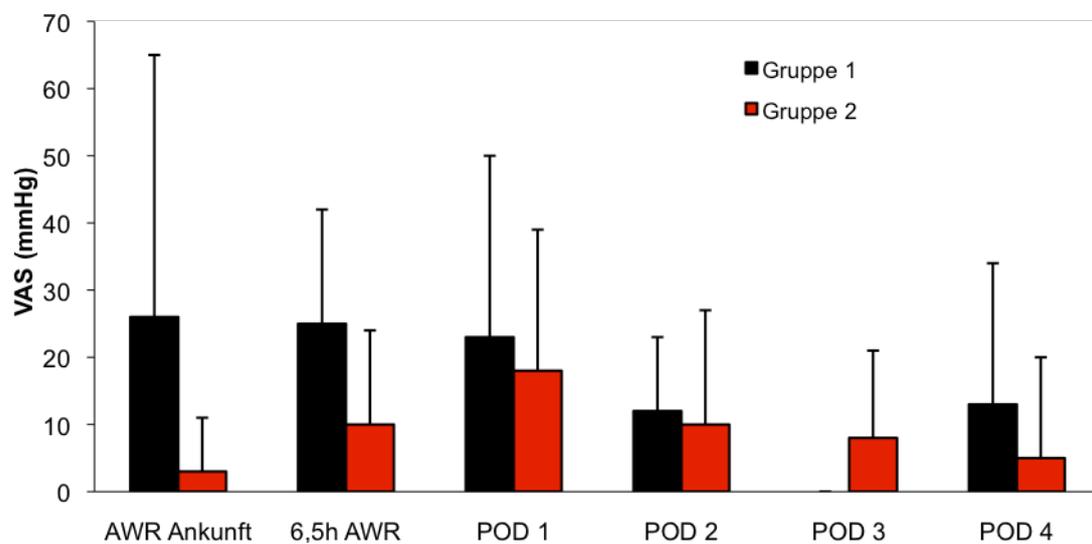
Grafik 2: Herzfrequenz (1/min)



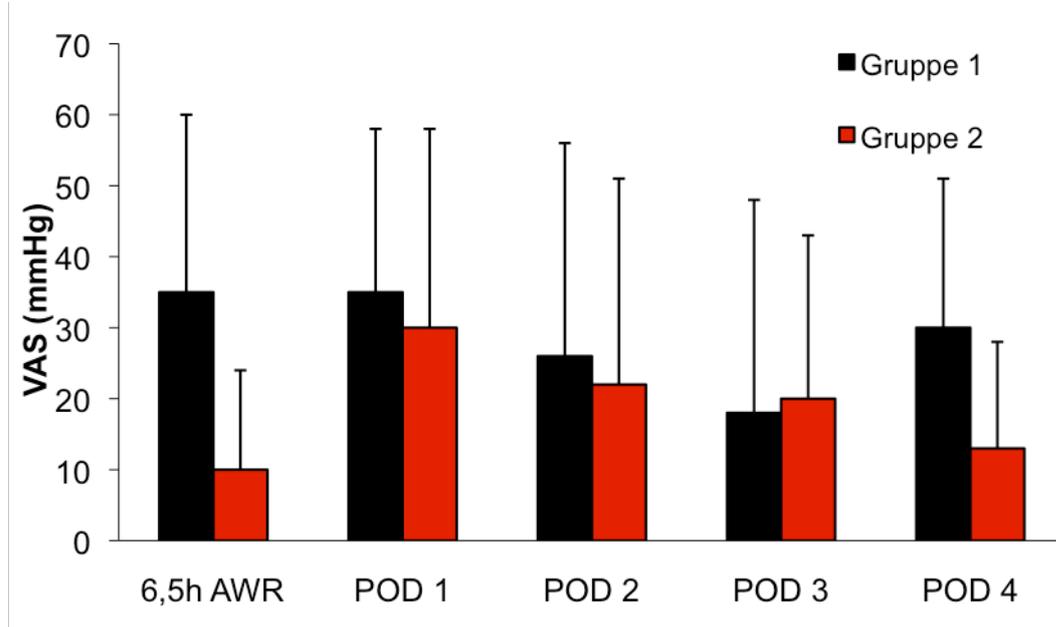
Bis auf die bereits erwähnten Herzfrequenzdifferenzen bei Ankunft im AWR und nach 6,5 Stunden im AWR, wie in Grafik 2 dargestellt, zeigen die hämodynamischen Parameter keine Unterschiede (Grafik 3). Auch unmittelbar nach Aufspritzen des Periduralkatheters mit der Studienmedikation waren keine signifikanten Hypotonien zu verzeichnen.

VAS-Werte im Studienverlauf

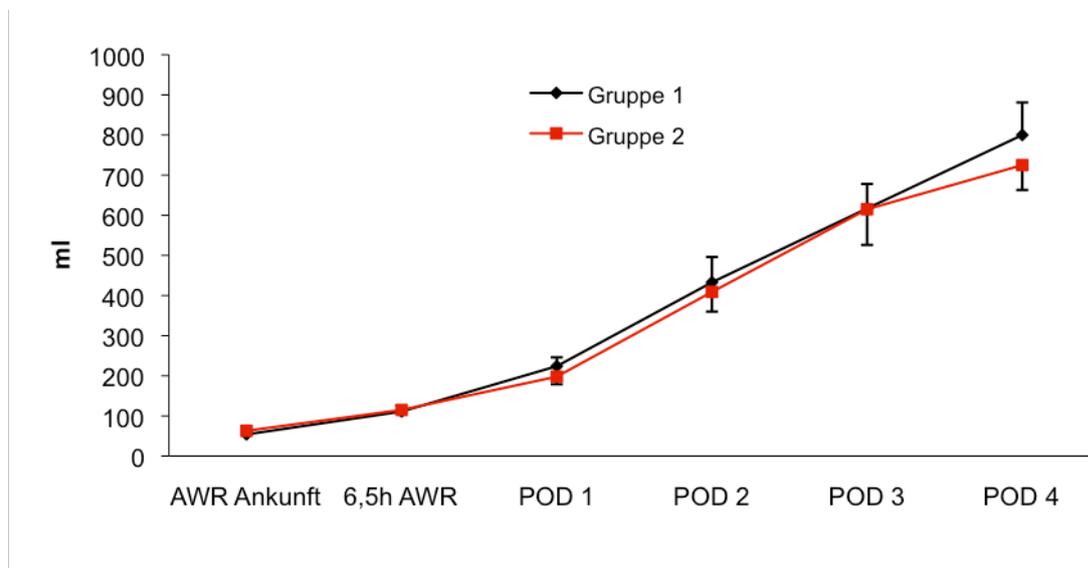
Grafik 3: VAS-Werte in Ruhe (Skala 0-100; 0=kein Schmerz, 100=maximal vorstellbarer Schmerz)



Grafik 4: VAS-Werte beim Husten



Grafik 5: Studienmedikation kumulativ



In beiden Studiengruppen wurden über den gesamten postoperativen Verlauf niedrige VAS-Werte gemessen. Bei steigendem kumulativen Bedarf der Studienmedikation ab dem 2. postoperativen Tag (dies korreliert mit der ersten postoperativen Mobilisation der Patienten in den Stand/ auf die Bettkante) war

kein Anstieg der VAS- Werte zu verzeichnen. Wie in den Grafiken 3 und 4 zu sehen, wurden im Beobachtungszeitraum sehr niedrige VAS-Werte erfasst. Selbst unter Hustenstößen 6,5 Stunden nach der Operation sind die angegebenen VAS-Werte im Mittel unterhalb der halbmaximalen Schmerzintensität angegeben worden.

Die postoperative Phase war desweiteren von einer sehr kleinen Anzahl an Nebenwirkungen geprägt(siehe Tab. 5). Keiner der Patienten klagte über Übelkeit im AWR lediglich 25% aller Patienten zeigten ein postoperatives Shivering. Trotz der Kombination von vier Wirkstoffen, zeigten sich bei den Patienten im Verlauf keine motorischen oder sensiblen Dysfunktionen. Lediglich ein Patient zeigte 2 Tage postOP noch einen Sedierungsscore von 2. Alle Patienten konnten planmäßig mobilisiert werden und mit dem Kostaufbau ohne Verzögerung beginnen.

Tabelle 5: Bromage-Scale und Sedierungsscore im Studienverlauf

	Gruppe 1	Gruppe 2
Ankunft im AWR		
Übelkeit (n)	0	0
Shivering (n)	2	1
Bromage \geq 1 (n)	0	0
Sedierungsscore 2/3/4 (n)	4/1/0	3/0/0
6,5 Stunden AWR		
Übelkeit (n)	0	0
Shivering (n)	0	0
Bromage \geq 1 (n)	0	0
Sedierungsscore 2/3/4 (n)	4/0/0	3/0/0
Postoperativer Tag 1		
Übelkeit (n)	0	0
Bromage \geq 1 (n)	0	0
Sedierungsscore 2/3/4 (n)	1/0/0	0/0/0
Postoperativer Tag 2		
Übelkeit (n)	0	0
Bromage \geq 1 (n)	0	0

Legende:

Bromage-Skala:

0: Beweglichkeit der Beine uneingeschränkt

1: Anheben ber Beine gegen Schwerkraft nicht möglich

2: Anziehen der Knie nicht möglich

3: Bewegung der Füße nicht möglich

Sedierungsscore:

1= Patient wach

2= Patient schläft, leicht erweckbar

3= Patient schläft, schwer erweckbar

Sedierungsscore 2/3/4 (n)	1/0/0	0/0/0
Postoperativer Tag 3		
Übelkeit (n)	0	1
Bromage \geq 1 (n)	0	0
Sedierungsscore 2/3/4 (n)	0/0/0	0/0/0
Postoperativer Tag 4		
Übelkeit (n)	0	0
Bromage \geq 1 (n)	0	0
Sedierungsscore 2/3/4 (n)	0/0/0	0/0/0

4.2 Ergebnisse der Hauptstudie

Wie auch in der Vorstudie konnten hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen dargestellt werden. Die demografischen und perioperativen Daten zeigten eine homogene Verteilung der Patienten in Bezug auf Alter, Geschlecht, ASA-Score, Art der Operation und OP-Dauer. Lediglich die intraoperativ applizierte Sufentanilmenge war in der postOP Gruppe höher. ($p=0.058$) Es traten auch hier keine relevanten Nebenwirkungen auf.

Tabelle 6: Demografische und perioperative Daten

	Gruppe PräOP	Gruppe PostOP	P=
	n= 14	n= 13	
Alter (J)	56.6±11	53±12	0.44
Gewicht (kg)	71.5±13	67.8±13	0.43
Größe (cm)	173±10	175±7	0.48
Geschlecht (m/w)	9/5	9/4	0.78
ASA (I/II/III)	0/13/1	0/13/0	0.3
OP-Dauer	355±111	331±101	0.58
iv. Sufentanil (µg) intraop	72±11	92±27	0.058

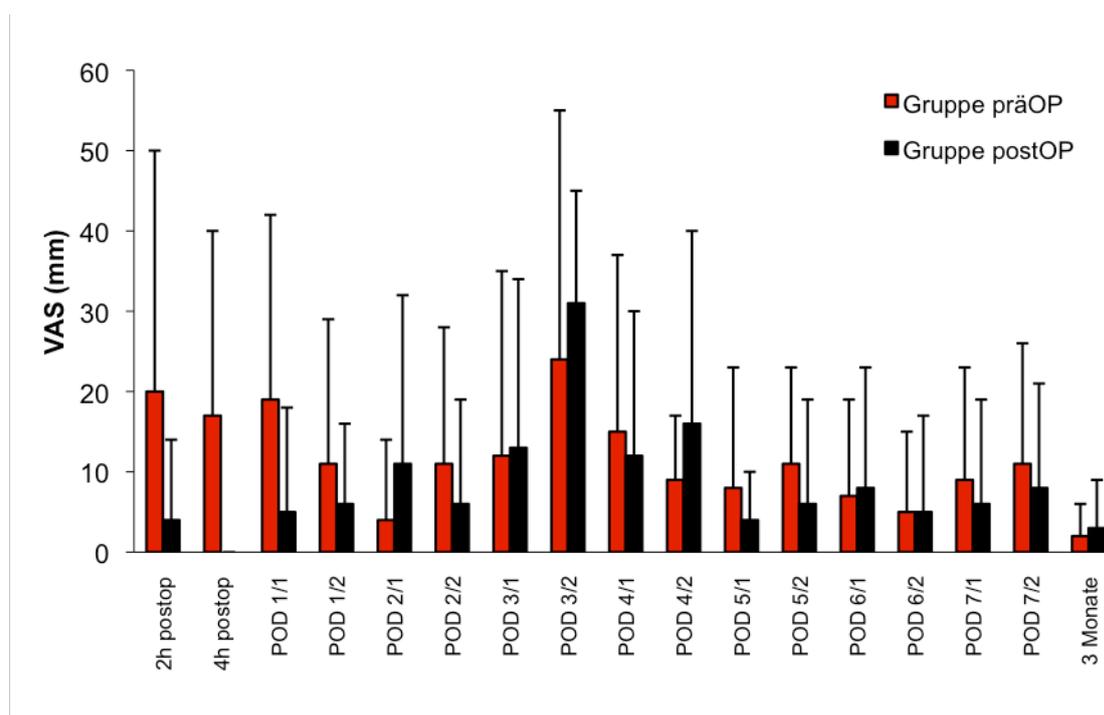
Tabelle 7: Durchgeführte OPs

	Präop Gruppe	Postop Gruppe
OP nach Whipple	9	10
Sonstige Operationen am Pankreas	5	3

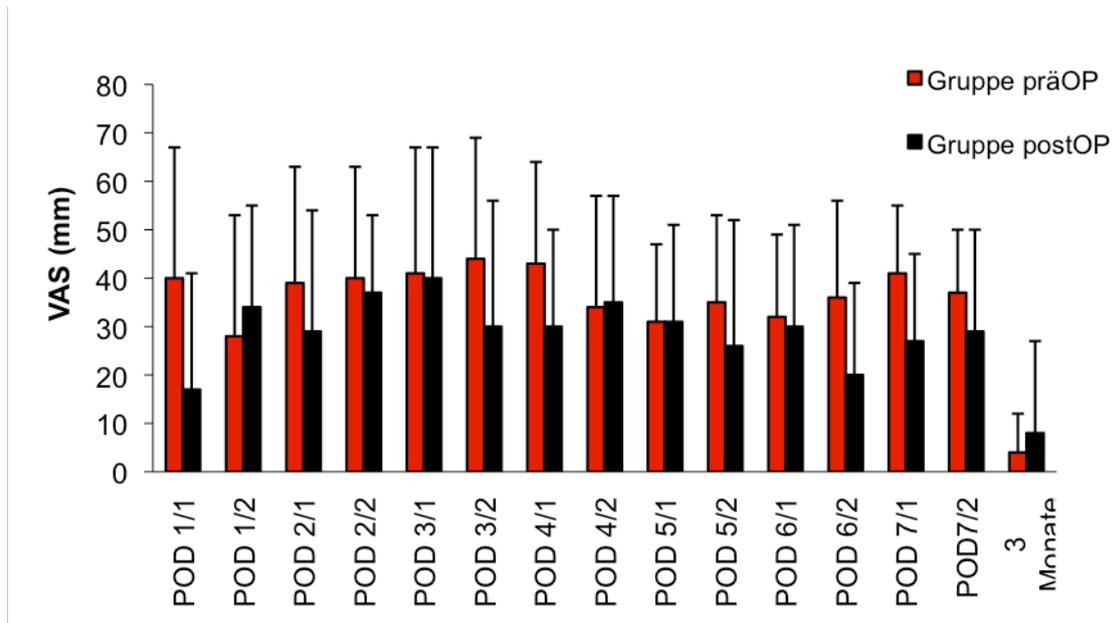
Die häufigste durchgeführte OP war die Pankreatektomie nach Whipple, weshalb sie hier als erstes aufgeführt ist. Die sonstigen Operationen am Pankreas beinhalten vor die duodenumerhaltende Pankreatektomie, sonstige Pankreasresektionen, Pankreasschwanzresektionen und entsprechend der Lokalisation und Art des Gewebeschadens (kanzerogen oder/und inflammatorisch) unterschiedlich große Resektions- und Wundflächen.

Die VAS-Werte und die hämodynamischen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede, jedoch waren hier bei den Messpunkten 2h- und 4h-postOP erhöhte VAS-Werte bei der präOP-Gruppe zu verzeichnen. Bei der Evaluation der VAS-Werte in Ruhe fiel um den 3. postoperativen Tag in beiden Gruppen eine überdurchschnittliche Erhöhung der angegebenen Werte auf (s. Grafik 6), die jedoch bereits ein bis zwei Messpunkte später wieder abfiel. Die VAS-Werte bei Husten und bei Mobilisation wurden erst ab dem ersten postoperativen Tag erfasst.

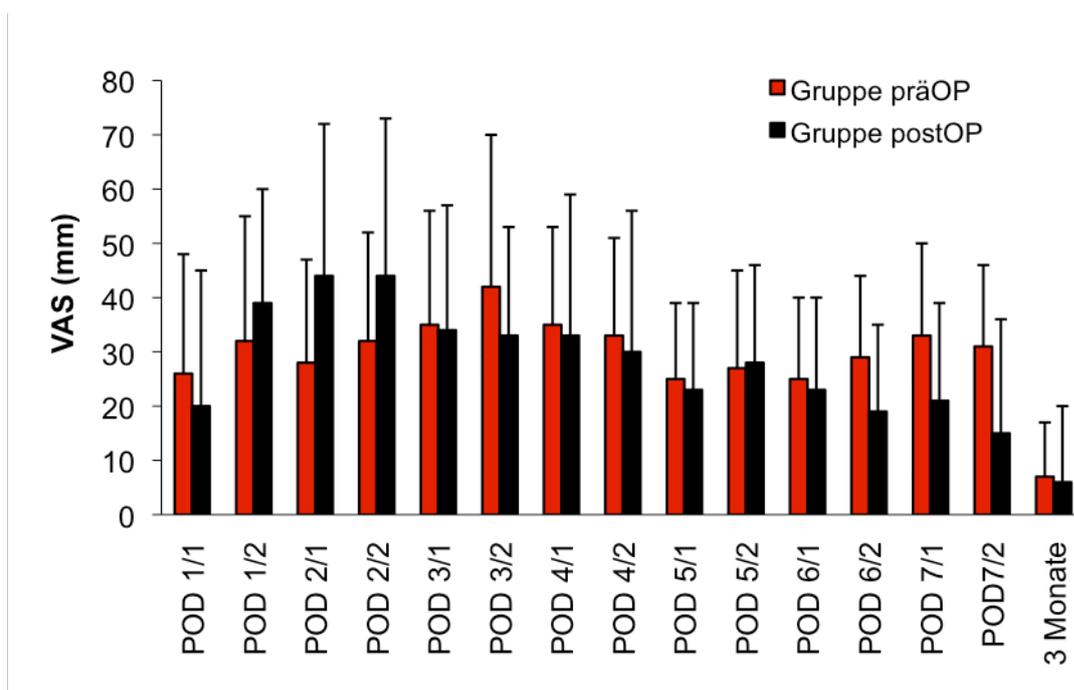
Grafik 6: VAS-Werte in Ruhe



Grafik 7: VAS-Werte bei Husten

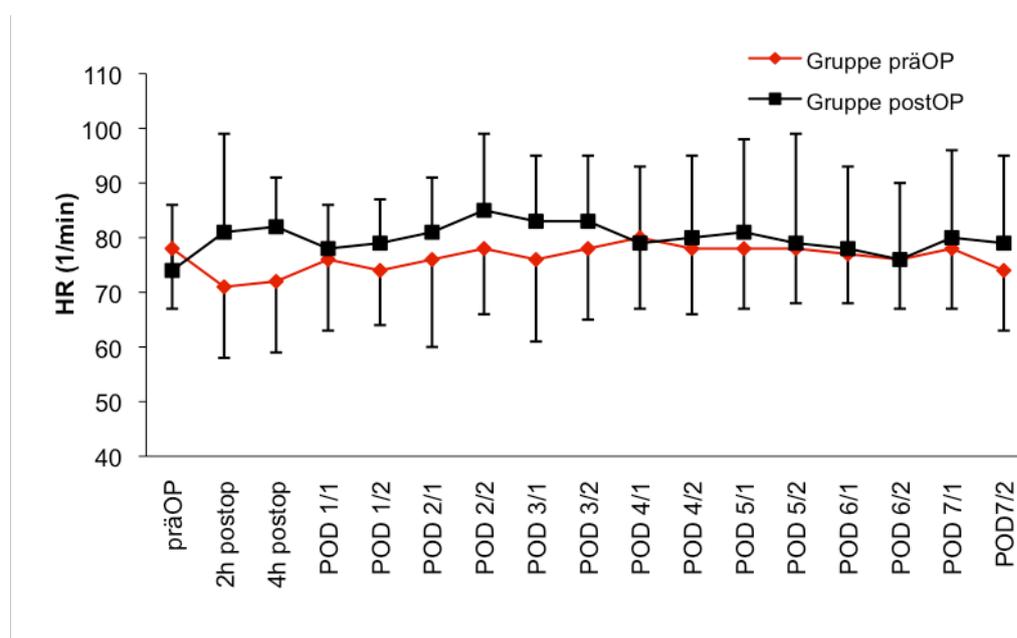


Grafik 8: VAS-Werte bei Mobilisation

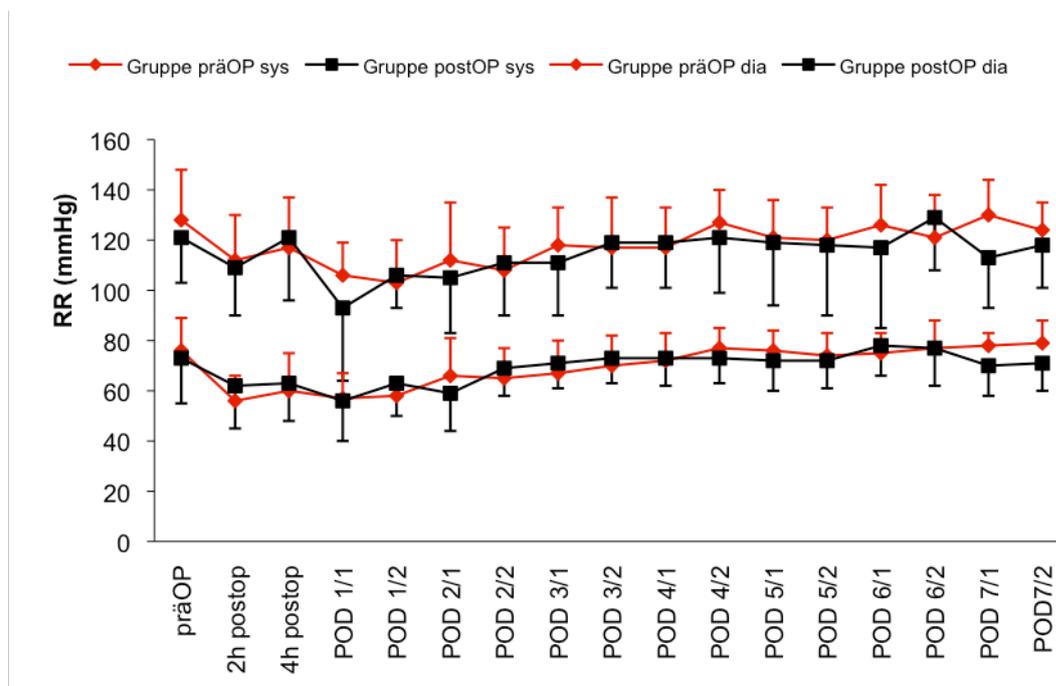


Die Grafiken 7 und 8 zeigen bei den VAS-Werten bei Mobilisation einen Anstieg um den 2. bis 4. postoperativen Tag, genau wie die VAS-Werte bei Husten. Dies korreliert mit der ersten Mobilisation der Patienten in den Stand bzw. auf die Bettkante. Zu jeder Zeit besteht durchschnittlich jedoch ein Schmerzniveau unter 50mm (VAS: 0-100mm), bei den VAS-Werten in Ruhe sogar unter 40mm. Die hämodynamischen Parameter waren ebenfalls ohne statistisch signifikante Differenzen zwischen den Gruppen. Hier kann, in Grafik 9 dargestellt, eine Divergenz der Herzfrequenz in der unmittelbaren postoperativen Phase mit niedrigeren Frequenzen bei der präemptiven Gruppe beobachtet werden. Von der Ankunft im AWR bis zum 2. postoperativen Tag gab es keinen Patienten, bei dem Noradrenalin via Perfusor mit mehr als 4 µg/min i.v. appliziert wurde, danach waren alle Patienten katecholaminfrei.

Grafik 9: Herzfrequenz



Grafik 10: Systolischer und diastolischer Blutdruck



Wie schon in der Vorstudie bemerkt, sind die unmittelbar postoperativen Herzfrequenzraten in der postOP-Gruppe bei Ankunft im AWR und über die ersten 4 Stunden hinweg niedriger, die Blutdruckwerte zeigen auch unmittelbar nach Aufspritzen des Periduralkatheters mit der Studienmedikation keine hypotonen Werte (siehe Grafiken 9 und 10).

Während der postoperativen Phase waren keine Tachykardien oder Bradykardien, keine hypo- oder hypertensiven Werte zu erheben. Gemessen wurde jeweils am Morgen und am Abend, um die stationsablaufbedingten Abweichungen, wie Mobilisation, Ernährung und Physiotherapie usw. zu minimieren.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Die kontinuierliche perioperative epidurale Gabe einer Kombination von Clonidin, (S+)-Ketamin, Ropivacain und Sufentanil zeigte in unserem Studiendesign keine präemptive analgetische Wirkung. Unsere Studie stützte sich auf einen Review und die Annahme man könne am Ehesten einen präemptiven Effekt erzielen, in dem man mit einer Kombination von verschiedenen analgetischen Medikamenten unterschiedliche Punkte der Schmerzleitung hemmt.²⁷

Lokale Anästhetika blockieren die Schmerzweiterleitung, Ketamin, Sufentanil und Clonidin führen zu spinaler Modulation des Schmerzes und Sufentanil und Clonidin wirken zusätzlich auf die Schmerzwahrnehmung.

Trotzdem war dieses Medikamentenregime nicht in der Lage präemptive Analgesieeffekte zu zeigen. In dieser Studie wurde präemptive Analgesie definiert als Beginn der antinozizeptiven Therapie vor dem chirurgischen Schmerzreiz, verglichen mit dem Beginn der Therapie nach Beendigung der Operation, wie bereits in anderen Studien publiziert.^{3, 28, 29}

Das Konzept der präventiven Analgesie, mit der die Intensität und Dauer des postoperativen Schmerzempfindens vermindert werden kann, wurde 1983 von Woolf beschrieben, der in tierexperimentellen Studien eine zentrale Komponente für die Entstehung einer Hyperalgesie nach schmerzhaften Eingriffen beschrieb.¹

In der Folgezeit wurden zahlreiche experimentelle Studien durchgeführt. Diese zeigten, dass verschiedene, vor dem schmerzhaften Eingriff angewendete, antinozizeptive Techniken im Vergleich zu Techniken, die erst nach dem schmerzhaften Eingriff eingesetzt wurden, die zentrale Sensibilisierung für Schmerzen sowie die Entstehung einer Hyperalgesie vermindern konnten.^{2,48,49}

Nach diesen vielversprechenden Ergebnissen am Tiermodell führte die Umsetzung dieser experimentellen Ergebnisse in klinische Studien jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen.

In einer Metaanalyse, welche die Auswirkungen der präventiven Analgesie auf das postoperative Schmerzempfinden untersuchte, stellte Moiniche fest, dass nahezu alle Studien im Zeitraum bis zum Jahre 2000 keinen präventiven Effekt nachweisen konnten.³ In keiner der eingeschlossenen Studien mit oraler NSAID-Einnahme oder systemischen Gaben von Morphin oder Ketamin waren signifikante Unterschiede in den Patientenkollektiven zu beobachten. Lediglich bei epiduralen Analgesietechniken konnte in einigen Studien eine signifikante Senkung des postoperativen Schmerzniveaus dargestellt werden.

Allerdings betonten die Autoren auch, dass die kontinuierliche, präoperativ begonnene und postoperativ konsequent fortgeführte Epiduralanalgesie den nozizeptiven Input vermindern sollte, da dieser nicht nur durch den operativen Eingriff, sondern auch durch die postoperative Entzündungsreaktion getriggert wird. Eine mögliche Erklärung für die bisherigen negativen Ergebnisse bei der Anwendung präventiver epiduraler Analgesieverfahren sehen die Autoren darin, dass die Entwicklung und Aufrechterhaltung der schmerzvermittelten zentralen Sensibilisierung nur unzureichend verhindert wurde. Diese Einschätzung wird durch Kissin geteilt, der mit Verweis auf die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Kehlet schlussfolgert, dass nur eine komplette Blockade der Afferenzen von Th₄-S₁ in der Lage sei, einen präemptiven Effekt zu zeigen und die widersprüchlichen Ergebnisse durch Nichterreichen ebendieser kompletten Blockade zu begründen seien.^{60,64,65}

Ong et al konnten in ihrer Metaanalyse 2005 zeigen, dass die epidurale Applikation von Analgetika am Besten geeignet ist, einen präventiven Effekt zu generieren.²⁴ Ausgewertet wurden die Daten: VAS während der ersten 24-48 Stunden, totale Menge an zusätzlichem Analgetikabedarf und die Zeit bis zur ersten Rescuemedikation, also der Punkt, an dem zusätzliche Analgetika das erste Mal vom Patienten abgefordert wurden. Während bei der epiduralen Therapie eine Verbesserung bei allen Parametern gezeigt werden konnte, zeigten sich bei der Wundinfiltration mit Lokalanästhetika, systemischer Gabe von Nicht-Steroidalen Antirheumatika, NMDA-Rezeptor-Antagonisten und/oder Opioiden keine präemptiven Effekte.

Die Autoren betonen dass präemptive Analgesie nicht allein durch einen Zeitpunkt, also vor dem Schmerzreiz, sondern auch durch eine ausreichende

Blockade afferenter Nerven definiert wird. Ein unzureichendes Analgesieniveau kann nicht präemptiv wirken, selbst wenn es früh etabliert wird. Die unterschiedlichen Ergebnisse in den beiden großen Metaanalysen sehen die Autoren sowohl im Ausschluß von älteren Studien, bzw. der Inkludierung von 10 neueren Studien von 2001 bis 2003 in der aktuelleren Metaanalyse, als auch strengeren Einschlusskriterien in den Review und einem anderen Ansatz die Differenzen in den Schmerzscores der einzelnen untersuchten Studien zu berechnen.

Ein weiterer Aspekt ist eine durch Remifentanilgabe möglicherweise induzierte Hyperalgesie. In einem Review von Fishbain et al. wurde dem bisher kontrovers diskutierten Thema der opioidinduzierten Hyperalgesie Rechnung getragen.⁵¹ Es wurden 48 Studien von 504 in den Review eingeschlossen, in denen 10 unterschiedliche Hypothesen zur Hyperalgesie nach Opioidgabe aufgestellt wurden, unter anderem, dass Patienten mit chronischen Schmerzen unter Opioidtherapie eine verminderte Schmerzschwelle haben, im Vergleich zur selben Patientengruppe ohne Opioidmedikation. Die Autoren konnten zeigen, dass es nach evidenzbasierten Kriterien nur bei freiwilligen Testpersonen ohne chronische Schmerzen nach Opioidgaben zu einer opioidinduzierten Hyperalgesie kam. Bei allen anderen untersuchten Kollektiven (Patienten mit Opiatabusus, Patienten mit chronischen Schmerzen usw.) war die Datenlage nicht ausreichend, um die Existenz einer opioidinduzierten Hyperalgesie zu widerlegen oder zu bestätigen. Da von der vorliegenden Arbeit Patienten mit einer VAS-Score >10 auf einer Skala von 0-100 ausgeschlossen wurden, also keine chronischen Schmerzen vorlagen, ist eine Hyperalgesie nach Remifentanil respektive Sufentanilgabe nicht ausgeschlossen.

Es existieren individuelle Unterschiede in der Verteilung der Nozizeptoren eines Patienten und seinem „Rezeptorfeld“, also der Größe des Areals z.B. der Haut in dem ein bestimmter Nozizeptor erregt wird. Diese Unterschiede kann man mittels der „Axon Reflex Flare“ –Messung darstellen, bei der ein thermischer Reiz eine Rötung der Haut entsprechend dem nozizeptiven Innervationsgebiet hervorruft. Diese sind interindividuellen Schwankungen unterworfen, sowohl anatomisch als auch durch Erkrankungen der Patienten, wie z. B. Diabetes mellitus.^{22,25,26} Je nach Lokalisation des Rezeptors kann hier

eine Signalübertragung in die Hinterhornneurone stattfinden, die jenseits der durch Periduralanästhesie analgetisch erfassten Segmente liegen. Andererseits können diese Schmerzreize durch polyneuropathisch geschädigte Axone geringer sein, so dass die kalkulierte Höhe der Periduralanästhesie eine komplette Erfassung aller relevanten Nozizeptoren nicht zwangsläufig garantieren kann. Wie Sandkühler ausführt, kann die individuelle Ausschüttung von körpereigenen analgetisch wirksamen Substanzen wie körpereigenen Opioiden, Monoaminen und hemmenden Aminosäuren zu großen interindividuellen Schwankungen der Schmerzverarbeitung führen und damit auch den individuellen Analgetikabedarf stark beeinflussen.⁵³

Neu an der vorliegenden Arbeit war, dass zum ersten Mal die epidurale Gabe von Sufentanil, Clonidin, Ropivacain und Ketanest über einen Zeitraum von mindestens 72h postoperativ evaluiert wurde. Dies war wichtig auf Grund der Erkenntnis, dass zentrale Sensibilisierung nicht nur im Rahmen der chirurgischen Schmerzreize, sondern auch postoperativ durch Entzündungsmechanismen induziert werden kann. Mehrere Autoren postulierten, dass präemptive Effekte weniger unmittelbar postoperativ, sondern vielmehr im Verlauf deutlicher darstellbar seien.^{2,10,24,37} In der Metaanalyse von Moiniche et al wurden 80 Studien ausgewertet, doch nur in 9 dieser Studien war der Beobachtungszeitraum länger als 72 Stunden postoperativ gewählt.³

Insgesamt beobachteten wir sehr niedrige VAS-Werte in beiden Patientengruppen über den gesamten Zeitraum.

Die vier Medikamente wurden bereits in vorherigen Studien untersucht, jedoch fand hier die Ketamingabe intravenös statt. Die epidurale Gabe von Ketamin war lange, besonders in den USA, nicht möglich, wegen neurotoxischer Effekte, die auf das Konservierungsmittel Chlorbutanol zurückzuführen waren. Chlorbutanol-freies Ketamin war in den USA nicht verfügbar.

Xie et al konnten zeigen, dass die epidurale Gabe von Ketamin der intravenösen Gabe nicht unterlegen ist.⁷⁷ Eine Studie konnte mit einer präoperativen Einmalgabe von Clonidin, Morphin und Ketamin i.v. bei Patienten mit transperitonealer Tumornephrektomie keinen präemptiven Effekt nachweisen, im Vergleich zur postoperativen Applikation derselben Medikamentenkombination.⁴

Bei der epiduralen Anwendung von Lokalanästhetikum und einem Opioid handelt es sich mittlerweile um eine Standardtherapie in der postoperativen Schmerztherapie⁹. Bei den Dosierungen des Lokalanästhetikums Ropivacain 2 mg/ml und des Opioids Sufentanil 0,5 µg/ml handelt es sich um routinemäßig eingesetzte Dosierungen, die im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie am UKE seit 8 Jahren ohne Komplikationen bei allen Patienten (<70 Jahre) die zur postoperativen Schmerztherapie einen Epiduralkatheter erhalten, eingesetzt werden.

Die Wirksamkeit der Anwendung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten und α_2 -Agonisten im Rahmen der epiduralen Anwendung konnte bereits mehrfach ohne relevante Nebenwirkungen gezeigt werden.^{6-8,12,13} Bei bisher vorliegenden Studien wurde epidurales Ketamin im Rahmen einer patientenkontrollierten Epiduralanalgesie über 72 Stunden mit einer Basalrate von 1 mg/h und einem Initialbolus von 1 mg eingesetzt.¹⁴ Im Rahmen dieser Studie wurde Ketamin mit Morphin und Bupivacain kombiniert. Weiterhin gibt es zahlreiche Studien, in denen Ketamin als Bolus von 10-60 mg epidural verabreicht wurde.¹⁵⁻¹⁸

Die Medikamentenkombination aus Ketamin, Morphin und Clonidin wurde bereits zur Evaluierung eines präemptiven Analgesieeffekts im Rahmen einer klinischen Studie intravenös appliziert, zeigte aber keine signifikante Wirkung.⁴

Die physikalische und chemische Kompatibilität von Lokalanästhetika (Bupivacain, Lidocain, Tetracain), Opioiden (Morphin und Fentanyl) sowie Clonidin und Ketamin wurde in der Studie von Christie nachgewiesen.²¹ In der Vorstudie konnten wir mittels HPLC zeigen, dass die Medikamentenkombination über 26 Tage stabil ist. Dieser Zeitraum ist deutlich länger als die angestrebte durchschnittliche Verweildauer eines Periduralkatheters im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie.

Die Autoren schlussfolgern, dass chemische Inkompatibilitäten für eventuelle toxische Reaktionen ausgeschlossen werden können. Im Rahmen der Studie von Christie wurden zwar Ropivacain und Sufentanil nicht untersucht, jedoch ist dies eine Medikamenten-kombination, die seit Jahren mit großem Erfolg routinemäßig im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie eingesetzt wird. Da es sich bei beiden Medikamenten um für die epidurale Anwendung zugelassenen Medikamente, die ohne Zusatz von Konservierungsstoffen

hergestellt werden, handelt, ist entsprechend der oben genannten Studie eine chemische und physikalische Inkompatibilität höchst unwahrscheinlich.

Diskussion der Methode

Die thorakalen Epiduralkatheter wurden im Zentrum der zu erwartenden nozizeptiven Afferenzen (Th6-8) angelegt. Da verschiedene Anästhesisten die Anlage durchführten, kann trotz einheitlicher Technik, Lagekontrolle, Tunnelung etc. eine etwaige extraperidurale Lage oder einseitige Lateralisierung und ein damit einhergehender Wirkungsverlust nicht ganz ausgeschlossen werden. Auch die vermeintliche Sicherheit, dass der Katheter im Epiduralraum nach cranial vorgeschoben wird, wurde durch verschiedene Publikationen widerlegt, so dass bei kaudalem Vorschieben eine ausreichende Analgesie im Bereich des nozizeptiven Inputs theoretisch nicht immer vorgelegen hat.⁷⁶ In unserem Studiendesign war eine präoperative Kontrolle der Ausbreitung der Epiduralanästhesie ausgeschlossen, denn um eine Verblindung im Aufwachraum zu erreichen, wurde eine halbe Stunde vor Ende der Operation ein epiduraler Bolus mit entweder Studienmedikation oder NaCl 0,9% appliziert. Jegliche Evaluation vor diesem Bolus und damit vor der Operation hätte eine Verblindung unmöglich gemacht.

Es zeigte sich in der Hauptstudie ein statistisch signifikanter Unterschied in den VAS-Werten zugunsten der Gruppe, die intraoperativ keine Studienmedikation erhalten hatte. Diese Gruppe erhielt vor OP-Ende einen Bolus mit der Studienmedikation. Wahrscheinlich war dadurch in dieser Gruppe eine hohe epidurale Konzentration der Studienmedikation bei Ankunft im Aufwachraum gegeben. Hinzu kommt, dass die Patienten, die während der OP die Studienmedikation erhalten hatten durch den NaCl 0,9%-Bolus vor Ende der Operation theoretisch eine Konzentrationsminderung der Medikamente erfahren hatten. Beide Phänomene könnten den signifikanten Unterschied bei Ankunft der Patienten im Aufwachraum erklären.

Im postoperativen Verlauf wurde die Patienten zweimal täglich visitiert und die VAS-Scores ermittelt. Auf Grund der normalen Arbeits- und Tagesabläufe auf

der peripheren Station ist es nicht möglich, alle Patienten unter völlig gleichen Bedingungen zu evaluieren. Eine Mobilisation unmittelbar vor der Visite oder eine Evaluierung kurz nach PCEA-Bolus konnten die VAS-Scores beeinflussen. Es war weiterhin im Aufwachraum nicht möglich auf Grund der postoperativen Gegebenheiten nach langen Operationszeiten der Patienten eine verwertbare Aussage über die VAS-Werte bei Husten oder Mobilisation zu tätigen und somit ein umfassenderes Bild der Analgesie zu erhalten.

Die Dosierung von Ropivacain und Sufentanil entspricht der üblichen Dosis im Rahmen der epiduralen kontinuierlichen Schmerztherapie in unserer Klinik. Die Dosierungen von Clonidin und Ketanest wurden anhand anderer Studien ermittelt.^{6-8,12,13,15-18}

Da die Patienten keine Nebenwirkungen im Sinne von neurologischen oder hämodynamischen Ereignissen zeigten, die direkt auf die applizierte Medikamentenkombination zurückzuführen waren und trotzdem insgesamt sehr niedrige VAS-Werte angegeben wurden, könnte hier eine Dosiserhöhung eines oder mehrerer Medikamente zu signifikanten präemptiven Effekten führen.

Obwohl die kumulative Menge an Studienmedikation über die ersten 96 Stunden postoperativ vergleichbar war, wurden die Laufraten der PCEA-Pumpen in der postoperativen Schmerztherapie den individuellen VAS- und Sedierungsscores der Patienten angepasst, so dass hier auch Abweichungen von 50% in den Laufraten am selben Messpunkt zwischen den Patienten vorlagen. Desweiteren wurden die Periduralkatheter z.B. durch akzidentelle Dislokation bei Lagerungsmanövern oder ausreichende Analgesie durch orale Analgetika nicht in allen Fällen über den ganzen postoperativen Beobachtungszeitraum von 7 Tagen an allen Patienten belassen.

In den Forschungsergebnissen zur präemptiven Analgesie herrscht eine grosse Heterogenität, auch bezüglich der grundlegenden Fragen, wie man einen präemptiven Effekt definiert, ob präemptiv oder präventiv die korrekte Bezeichnung ist oder ob die technischen Voraussetzungen zur Erreichung eines solchen Effektes in jedem Fall gegeben sind. Die Ergebnisse der Metaanalysen von Moiniche und Ong legen zudem nah, dass der Versuch einer Metaanalyse bei derart kontroversen Datenlagen äußerst schwierig ist und keinesfalls einen Informationsgewinn darstellt. Eine gemeinsame Sprache und

gleiche Definition unter vergleichbaren technischen Voraussetzungen ist Voraussetzung für eine weitere Erforschung der präemptiven Analgesie.

Ungeachtet aller Differenzen sollte aber eines nicht aus dem Blickfeld geraten: Dank der konsequenten und aggressiven perioperativen Schmerztherapie lagen die postoperativen VAS-Werte in beiden Gruppen sehr niedrig, was für eine hervorragende Analgesie spricht.

6. Zusammenfassung

In dieser prospektiv-randomisierten, doppelblinden und plazebo-kontrollierten Studie wurde evaluiert, ob präoperative Gaben von Analgetika geeignet sind, die postoperativen Schmerzen zu lindern und die Schmerzchronifizierung zu vermindern.

Zunächst wurde in einer Vorstudie die Stabilität der Medikamentenkombination via High-Performance-Flüssigkeitschromatografie verifiziert. Anschließend wurde die Verträglichkeit dieser Medikamentenkombination überprüft. Hier wurden 12 Patienten eingeschlossen (6 pro Gruppe), die sich großen Operationen an dem Pankreas unterziehen müssen, um Effektivität und Inzidenz von Nebenwirkungen zu untersuchen.

In die Hauptstudie wurden insgesamt 30 erwachsene (>18 Jahre), geschäftsfähige Männer und Frauen (ASA-Klassifikation I-III) eingeschlossen, die sich bei einem diagnostizierten Pankreastumor einer Pankreasresektion unterziehen müssen. Mehrere nozizeptive Rezeptoren sollen durch epidurale Gabe eines Lokalanästhetikums (**Ropivacain 2 mg/ml**), eines Opioids (**Sufentanil 0,5 µg/ml**), eines NMDA-Rezeptor-Antagonisten (**S(+)-Ketamin 0,25 mg/ml**) und eines α_2 -Agonisten (**Clonidin 3 µg/ml**) blockiert werden.

Die Effektivität der jeweiligen Analgesie wurde im Aufwachraum, sowie am 1.-5. Tag post-OP auf der Station anhand von visuellen Schmerzskalen (VAS 0-100mm, 0=kein Schmerz, 100=maximal vorstellbarer Schmerz), Verbrauch der epidural via PCEA-Pumpe (Pegasus light®, Fa. LogoMed, Windhagen) erhaltenen Analgetikalösung sowie dem zusätzlichen Analgetikabedarf beurteilt, sowie die Nebenwirkungen der Schmerztherapie untersucht.

Die demografischen Daten, sowie die Dauer der Operationen zeigten keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen. Die intraoperativen Sufentanilgaben beliefen sich $72 \pm 1 \mu\text{g}$ in der präemptiven Patientengruppe and $92 \pm 3 \mu\text{g}$ in der postoperativen Patientengruppe ($p=0.058$). Die VAS-Werte(0-100) der Patienten bis zum 4. postoperativen (Vorstudie), respektive 7. postoperativen Tag (Hauptstudie) zeigten mit Ausnahme eines Messpunktes 4h nach OP keine signifikanten Unterschiede (Hauptstudie: Gruppe präOP 17 ± 23 , Gruppe postOP 0 ± 0 , $p < 0,05$).

Die hämodynamischen Parameter unterschieden sich in beiden Gruppen nicht. Die Inzidenz von Nebenwirkungen war sehr gering und ohne Unterschied in beiden Gruppen.

Die präoperative Gabe der Studienmedikation konnte in diesem Studiendesign keinen präemptiven analgetischen Effekt zeigen, jedoch insgesamt sehr niedrige VAS-Werte.

7. Literatur

1. Woolf CJ

Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity.
Nature 1983; 308: 386-8

2.Coderre TJ, Catz J, Vaccarino AL, Melzack R

Contribution of central neuroplasticity to pathological pain:
Review of clinical and experimental evidence.
Pain 1993; 52: 259-85

3. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB

A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for
postoperative pain relief.
Anesthesiology 2002; 96:725-41.

4. Holthusen H, Backhaus P, Boeminghaus F, Breulmann M, Lipfert P

Preemptive Analgesia: No relevant advantage of preoperative compared with
postoperative intravenous administration of morphine, ketamine and
Clonidine in patients undergoing transperitoneal tumor nephrectomy.
Reg Anest Pain Med 2002; 23 (3): 249-253

5. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ

Preoperative morphine Pre-empts postoperative pain.
Lancet 1993; 342: 73-75

6. Warnke T, Stubhaug A, Jorum E

Preinjury treatment with morphine or ketamine inhibits the development of
experimentally induced secondary hyperalgesia in man.
Pain 2000; 86:293-303

7. Schmid RL, Sandler AN, Katz J

Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes.

Pain 1999; 82: 111-125

8. De Kock MF, Pichon G, Scholtes JL

Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient controlled analgesia.

Can J Anaesth 1992; 39: 537-544

9. Gottschalk A, Freitag M, Burmeister MA, Becker C, Horn EP, Standl T

Patient-controlled thoracic epidural infusion with ropivacaine 0.375% provides comparable pain relief as bupivacaine 0.125% plus sufentanil after major abdominal gynecological tumor surgery.

Reg Anesth Pain Med 2002; 27 (4): 367-373

10. Sandkühler J

Schmerzgedächtnis. Entstehung, Vermeidung und Löschung.

Dt Ärzteblatt 2001; 98: 2725-2730

11. Li X, Eisenach JC

Alpha₂A-adrenoceptor stimulation reduces capsaicin induced glutamate release from spinal cord synaptosomes.

J Pharmacol Exp Ther 2001; 299: 939-44

12. Boswell G, Bekersky I, Mekki Q, Eisenach J

Plasma concentration and disposition of clonidine following a constant 14 day epidural infusion in cancer patients.

Clin Ther 1997; 19: 1024-30

13. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W

Alpha(2)-adrenergic agonist for regional anesthesia. A clinical review of clonidine. *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74

14. Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS

Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg*. 1998; 86(6):1245-9.

15. Peat SJ, Bras P, Hanna MH

A double-blind comparison of epidural ketamine and diamorphine for postoperative analgesia. *Anaesthesia*. 1989; 44(7): 555-8.

16. Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, Su YF, Ho ST

Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth*. 1996; 21(6): 534-41.

17. Wong CS, Lu CC, Cherng CH, Ho ST

Pre-emptive analgesia with ketamine, morphine and epidural lidocaine prior to total knee replacement. *Can J Anaesth*. 1997; 44(1): 31-7.

18. Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, Song HS

Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: Improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997; 84: 560-563

19. Bernard JM, Kick O, and Bonnet F

Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1995; 81: 706-712.

- 20. Mogensen T, Eliassen K, Ejlersen E, Vegger P, Nielsen IK, Kehlet H**
Epidural clonidine enhances postoperative analgesia from a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen.
Anesth Analg. 1992; 75(4): 607-10.
- 21. Christie JM, Jones CW, Markowsky SJ**
Chemical compatibility of regional anesthetic drug combinations.
Ann Pharmacother 1992; 26 (9): 1078-80
- 22. Hardy, J.D., Wolff, H.G. und Godell, H**
Experimental evidence on the nature of cutaneous hyperalgesia,
J. Clin. Invest., 29 (1950) 115-140.
- 23. Wiebalck, A. und Zenz, M**
Neurophysiologische Aspekte von Schmerz und ihre Konsequenzen für den Anästhesisten.
Anästhesist 46 Suppl 3, 147-153.
- 24. Ong, Cliff K.-S., Philipp Lirk, Robin A. Seymour und Brian J. Jenkins**
The Efficacy of preemptive Analgesia for Acute postoperative Pain Management: A Meta-Analysis.
Anaesth Analg 2005;100;757-73
- 25. Schmelz M, Michael K, Weidner C, Schmidt R, Thorebjörk HE, Handwerker HO**
Which nerve fibres mediate the axon reflex flare in human skin?
Neuroreport 2000;11;645-648
- 26. Kramer HH, Schmelz M, Birklein F, Bickel A**
Electrically stimulated axon reflexes are diminished in diabetic small fiber neuropathies.
Diabetes 2004; 53; 769-774

27. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ

Pre-emptive analgesia II: recent advances and current trends

Can J Anaesth 2001, 48: 1091-1101

28. Kissin I

Pre-emptive Analgesia: terminology and clinical relevance.

Anaesth Analg 1994; 79: 809-10

29. Kissin I

Pre-emptive Analgesia at the crossroad.

Anaesth Analg 2005; 100: 754-6

30. Zink W, Graf BM

Toxikologie der Lokalanästhetika. Pathomechanismen-Klinik-Therapie

Anästhesist. 2003 Dec;52(12):1102-23

31. Schug SA, Saunders D, Kurowska I et al

Neuraxial Drug administration, CNS Drugs 2006; 20: 917-933

32. G. A. Head, D. N. Mayorov

Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential

Cardiovascular and Hematological Agents in Medicinal Chemistry

2006;4:17-32

33. Adams, H.A. & Werner, C.

Vom Racemat zum Eutomer: (S)-Ketamin - Renaissance einer Substanz?

Anaesthesist. 1997; 46: 1026-1042

34. Handwerker HO & Kobal G

Psychophysiology of experimentally induced pain.

Physiological Reviews, 1993; 73(3): 639-671.

35. Woolf CJ, Salter MW

Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain
Science, 2000; 288: 1765-1768.

36. Sandkühler J

Learning and memory in pain pathways.
Pain, 2000; 88: 113-118.

37. Sandkühler J

Neurobiologische Grundlagen des Schmerzgedächtnisses.
Psychoneuro, 2005 31: 77-80.

38. Mendell LM

Physiological properties of unmyelinated fiber projections to the spinal
cord. Exp.Neurol. 1966; 16: 316-332.

39. Woolf CJ, Thompson WN

The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-
methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications of postinjury
hypersensit states
Pain, 1991; 44: 293-299

40. Herrero JF, Laird LM, Lopez-Garcia JA

Wind-up of spinal cord neurons and pain sensation; much ado about
something?
Prog Neurobiol, 2000; 61: 169-203

41. Price DD, Hull CD, Buckwald NA

Intracellular responses of dorsal horn cells to cutaneous and sural nerve A
and C fiber stimuli
Exp Neurol 1971; 33: 291-309

42. Woolf CJ

Windup and central sensitization are not equivalent

Pain. 1996; 66(2-3):105-8

43. Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH

Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses.

Pain, 1977; 3: 57-68.

44. Lundberg LE, Jørum E, Holm E, Torebjörk HE

Intra-neural electrical stimulation of cutaneous nociceptive fibres in humans: effects of different pulse patterns on magnitude of pain

Acta Physiol Scand. 1992 Sep;146(1):41-8.

45. Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P & Zbinden AM

The effect of N-Methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study.

Anesth. Analgesia, 1995; 81: 63-68.

46. Koltzenburg M, Handwerker HO.

Differential ability of human cutaneous nociceptors to signal mechanical pain and to produce vasodilatation

J Neurosci. 1994 Mar;14(3 Pt 2):1756-65.

47. Vierck Jr CJ, Cannon RL, Fry G, Maixner W, Whitsel BL

Characteristics of temporal summation of second pain sensations elicited by brief contact of glabrous skin by a preheated thermode.

J Neurophysiol, 1997; 78: 992-1002.

48. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A

Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery.

Acta Anaesthesiol Scand, 1997; 41: 1124-1132.

49. Pedersen JL, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Kehlet H

Hyperalgesia and temporal summation of pain after heat injury in man
Pain. 1998 Feb;74(2-3):189-97.

50. Sandkühler J

Understanding LTP in pain pathways

Mol Pain 2007; 3:9

51. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J, Rosomoff RS

Do Opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review.

Pain Med. 2009; 10(5); 829-839

52. Eide PK

Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective.

European Journal of Pain, 2000; 4: 5-17.

53. Sandkühler J

Schmerzgedächtnis. Entstehung, Vermeidung und Löschung.

Dt Ärztebl, 2001;42:2725-2730

54. Sandkühler J

Learning and memory in pain pathways

Pain, 2000; 88:113-118

55. Mense S

Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize

Schmerz, 2004; 10:225-237

56. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AKP

The cortical representation of pain.

Pain, 1999;79: 105-111.

57. Flor H, Diers M, Birbaumer N

Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. Neuroscience Letters, 2004; 361: 147-150.

58. Flor H, Hermann C

Der kognitiv-behaviorale Ansatz in der Behandlung chronischen Schmerzes. Besler D, Franz D, Kröner-Herwig B& Rehfisch H (Eds.):

Psychologische Schmerztherapie, 5: 589- 591. Heidelberg: Springer.

59. Kleinböhl D, Görtelmeyer R, Bender H-J, Hölzl R

Amatadine sulfate reduces experimental sensitization and pain in chronic back pain patients.

Anesth Analgesia, 2006; 102: 840-847.

60. Kissin I

Preemptive Analgesia: Problems with assessment of clinical significance
Methods Mol. Biol., 2010;617:475-482

61. Bromm B, Scharein E, Vahle-Hinz C

Cortex areas involved in the process of normal and altered pain.

In: J. Sandkühler, B. Bromm und G.F. Gebhart (Hrsg.).

Nervous System Plasticity and Chronic Pain.

Progress in Brain Research, 2000; 129: 289-302.

62. Casey KL

Concepts of pain mechanisms: the contribution of functional imaging of the human brain.

In: J. Sandkühler, B. Bromm und G.F. Gebhart (Hrsg.).

Nervous System Plasticity and Chronic Pain.

Progress in Brain Research, 2000; 129: 277-287.

63. Schaible HG, Schmidt RF.

Nozizeption und Schmerz

in: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.).

Physiologie des Menschen. 27. Auflage. 1997 Springer Berlin: 236-249.

64. Moller IW, Hjortso E, Kratz T, Wandall E, Kehlet H

The modifying effect of spinal anesthesia in intra- and postoperative adrenocortical and hyperglycemic response to surgery

Acta Anaesthesiol Scan, 1984;28: 266-269

65. Moller IW, Rem J, Brandt MR, Kehlet H

Effect of posttraumatic epidural analgesia in the cortisol and hyperglycemic response to surgery

Acta Anaesthesiol Scan, 1982;26:56-58

66. Mense S

Pathophysiology of low back pain and the transition to the chronic state-experimental data and new concepts

Schmerz 2001; 15(6): 413-7

67. Mense S

Nociception from skeletal muscle in relation to muscle pain.

Pain, 1993; 54: 241-289.

68. Lethem J, Slade PD, Troup JDG, Bentley G

Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception

Behav. Res. Ther., 1983;21(4): 401-408.

69. Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N

Extensive reorganisation of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients

Neurosci Lett., 1997; 224 (1): 5-8

70. Mense S, Hoheisel U, Kaske A, Reinert A

Muscle pain: basic mechanisms and clinical correlates.

In: T.S. Jensen JA, Turner and Z Wiesenfeld-Hallin (Eds.)

Progress in Pain Research and Management. 1997, Vol. 8. Proceedings of the 8th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, WA.

71. Vos BP, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G

Changes in neuronal activities in the two ventral posterior medial thalamic nuclei in an experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve.

Somatosens Mot Res, 2000;17: 109-122.

72. Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G

Experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve: changes in neuronal activities in the somatosensory cortices corresponding to the infraorbital nerve.

Exp Brain Res, 1999; 126: 383-398.

73. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu, WC, Steffener J, Natelson BH

Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia.

J Rheumatol, 2004; 31: 364-378

74. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ

Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain.

Arthritis Rheum. ,2004 ;50: 613-623.

75. Golenhofen K

Basislehrbuch Physiologie, Urban&Fischer, 4. Auflage 2006, 465-466

76. Hogan Q

Epidural catheter tip position and distribution of injectate ecaluated by computer tomography.

Anesthesiology, 1999;90(4); 964-70

77. Xie H, Wang X, Liu G, Wang G

Analgesic effects and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously

Clin J Pain 2003;19;317-22

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Standl für die Bereitstellung des spannenden Themas dieser Dissertationsschrift.

Meine größte Dankbarkeit gebührt PD Dr. med Andre Gottschalk, der mit seiner endlosen Geduld und immer konstruktiven Kritik einen sehr hohen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit hat.

Meiner Frau Simone danke ich sehr für die Liebe und die tägliche Unterstützung bei meiner Arbeit und der Erstellung der Doktorarbeit sowie meinen Eltern für das große Vertrauen in mich und die Unterstützung während meines Studiums.

Lebenslauf

Name: Enno Vattig, geb. Steinacker

Geburtstag/-ort: 07. 11. 1977 in Leverkusen

Familienstand: verheiratet, 1 Sohn

Staatsangehörigkeit: deutsch

1984-1988 Grundschule in Leverkusen

1988-1997 Freiherr-vom-Stein-Gymnasium in Leverkusen,

Juni 1997 Abitur

01/98-01/99 Zivildienst im Rettungsdienst des DRK Harburg-Land als
Rettungshelfer/-sanitäter

01/99-07/99 Ausbildung zum Rettungsassistenten beim ASB-Hamburg

07/99-12/06 Tätigkeit in der Notfallrettung als Rettungsassistent beim
DRK Harburg-Land und auf dem NAW und ITW des ASB-
Hamburg

10/99-12/06 Studium der Humanmedizin an der Universitätsklinik
Hamburg-Eppendorf

01/07-12/09 Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie und
Intensivmedizin, Albertinen-Krankenhaus, Hamburg
(Chefarzt: Prof. Dr. med. J.Rathgeber)

seit 01/10 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-
Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. med. A.E. Goetz)

04/01-02/05 Tätigkeit als Dozent in Berufsfachschulen und
Weiterbildungseinrichtungen für Rettungsdienstpersonal,
Physiotherapeuten und Pharmakologische Referenten

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: