

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG- EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg

Ärztlicher Leiter des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin:

**Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz**

Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie:

**Prof. Dr. med. Christian Zöllner**

## **„Sensitivierung des Capsaicin- Rezeptors nach Remifentanil- Infusion“**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Anna- Maria Heilek aus Leipzig

Hamburg 2017

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.12.2017**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Alwin E. Goetz**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Max Bockhorn**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Edzard Schwedhelm**

## **1. Einleitung**

- 1.1. Definition Schmerz**
- 1.2. Einteilung von Schmerz**
- 1.3. Schmerzwahrnehmung und nozizeptives System**
- 1.4. Schmerzentstehung und –weiterleitung**
- 1.5. Leitlinien in der Schmerztherapie**
- 1.6. Opioide und deren Wirkmechanismus**
- 1.7. Darstellung des Standes der Forschung**
- 1.8. Arbeitshypothese und Fragestellung**

## **2. Material und Methode**

- 2.1. Beschreibung des Studiendesigns**
- 2.2. Auswahl des Studienkollektivs**
  - 2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien**
  - 2.2.2. Ethik**
- 2.3. Beschreibung der verwendeten Instrumente**
  - 2.3.1. TSA**
  - 2.3.2. VAS und NRS**
  - 2.3.3. Applizierte Substanzen**
    - 2.3.3.1. Remifentanyl**
    - 2.3.3.2. Topische Capsaicin-Applikation**
  - 2.3.4. Materialien zur Applikation**
- 2.4. Durchführung und Datenmanagement**
- 2.5. Statistische Auswertung**

## **3. Ergebnisse**

- 3.1. Probandenkollektiv**
- 3.2. Kälteempfinden**
  - 3.2.1. Kälteempfinden mit Capsaicin**
  - 3.2.2. Kälteempfinden ohne Capsaicin**
- 3.3. Wärmeempfinden**

- 3.3.1. Wärmeempfinden mit Capsaicin
- 3.3.2. Wärmeempfinden ohne Capsaicin
- 3.4. Kälteschmerz
  - 3.4.1. Kälteschmerz mit Capsaicin
  - 3.4.2. Kälteschmerz ohne Capsaicin
- 3.5. Hitzeschmerz
  - 3.5.1. Hitzeschmerz mit Capsaicin
  - 3.5.2. Hitzeschmerz ohne Capsaicin
- 3.6. Subjektives Schmerzempfinden bei vorgegebenem Hitzeschmerz (48°C)
  - 3.6.1. Hitzeschmerz bei 48°C mit Capsaicin
  - 3.6.2. Hitzeschmerz bei 48°C ohne Capsaicin
- 3.7. Subjektives Schmerzempfinden bei vorgegebenem Kälteschmerz (4°C)
  - 3.7.1. Kälteschmerz bei 4°C mit Capsaicin
  - 3.7.2. Kälteschmerz bei 4°C ohne Capsaicin
- 3.8. Zusammenfassung der Ergebnisse

#### **4. Diskussion der Ergebnisse**

- 4.1. Interpretation der Ergebnisse
- 4.2. Einordnung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

#### **5. Zusammenfassung**

- I Abkürzungsverzeichnis
- II Abbildungsverzeichnis
- III Tabellenverzeichnis
- IV Literaturverzeichnis
- V Danksagung
- VI Lebenslauf
- VII Eidesstaatliche Erklärung

#### **1. Einleitung**

## **1.1. Definition Schmerz**

Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller und potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen beschrieben wird. (Definition der International Association for the Study of Pain, IASP 1986.)

## **1.2. Einteilung von Schmerz**

In der Literatur existiert keine verbindliche Einteilung von Schmerz. Es werden unterschiedliche Einteilungen diskutiert. Schmerz wird zum einem nach seinem Entstehungsort, nach seiner Lokalisation, in periphere, zentrale und sympathische Schmerzen eingeteilt werden.

Zum anderen kann Schmerz nach seiner Pathogenese klassifiziert werden. Hierbei wird zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen unterschieden.

### Nozizeptiver Schmerz

Nozizeptive Schmerzen entstehen nach schädigenden Reizen (Irritation oder Schädigung durch zum Beispiel physikalische oder mechanische Reize) auf Körperoberflächen oder im Inneren des Körpers durch Erregung von nozizeptiven Afferenzen in Haut, Muskeln oder Organen. Hier bleiben periphere und zentrale neuronale Strukturen der Schmerzweiterleitung intakt. Die Schmerzweiterleitung erfolgt über schnellleitende, myelinisierte A $\delta$ - Fasern, sowie über langsam leitende, unmyelinisierte C- Fasern. Der Schmerzcharakter, welche durch die A $\delta$ - Fasern vermittelt wird, wird als stechend, einschneidend beschrieben, der der C- Fasern eher als dumpf. Diese Schmerzweiterleitung fungiert als ein wichtiger Schutzmechanismus. So reagiert der Körper bei zu großer Hitze zum Beispiel beim Anfassen einer heißen Herdplatte mit einem nozizeptiven Schmerz. Es folgt nach primärer Reflexverschaltung schon vor der Rückenmarksebene und anschließender zentraler Schmerzverarbeitung eine sofortige Reaktion, in diesem Fall das Zurückziehen der Hand. Des Weiteren erfolgt eine Induktion zellulärer und subzellulärer Prozesse in Neuronen (Kuner et al.

2010), welche in den meisten Fällen reversibel sind. Der nozizeptive Schmerz kann häufig dem direkten Ort der Gewebsschädigung zugeordnet werden.

### Neuropathischer Schmerz

Neuropathischer Schmerz findet seinen Ursprung in einer Schädigung oder Dysfunktion des schmerzleitenden Nervensystems (Gangadhar et al. 2014). Neuropathische Schmerzen entstehen also durch eine direkte Schädigung dieser neuronalen Strukturen. Dieser kann sowohl nach Infektionskrankheiten (z.B. Herpes Zoster), als auch nach mechanischer Beschädigung (z.B. Amputation von Gliedmaßen) oder als Komplikation einer Erkrankung entstehen (Hurley et al. 2013). Neben dieser direkten Schädigung der neuronalen Strukturen kommt es zusätzlich im weiteren Verlauf zu neuroplastischen Veränderungen des Nervensystems, welche meist irreversibel sind. Diese neuroplastischen Veränderungen können des Weiteren mit einer überschießenden Reaktion auf neuronale Reize und nachfolgend mit einer unverhältnismäßigen Verstärkung des Schmerzimpulses und einer daraus resultierenden Schmerzzunahme einhergehen. Es kann demnach nach vollständiger Gewebeheilung zu fortbestehenden neuropathischen Schmerzen kommen. Neuropathische Schmerzen besitzen meist einen brennenden, stark und schnell einschließenden Charakter. Beispiele für periphere neuropathische Krankheitsbilder stellen Phantomschmerzen, postherpetische Neuralgie oder diabetische Polyneuropathie dar.

Eine therapeutische Behandlung dieser Schmerzform stellt sich deutlich schwieriger dar und wird, aufgrund bisher nicht hinreichender Erkenntnisse, in der Literatur viel diskutiert.

Die Übergänge zwischen den unterschiedlichen Schmerzarten sind vor allem bei chronischen Schmerzerkrankungen fließend. Eine strikte Trennung von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen erweist sich als schwierig.

### Akuter und chronischer Schmerz

Akute Schmerzen sind zeitlich limitierte Schmerzen, welche eine Signal- und Warnfunktion haben. Sie dienen der reflektorischen Abwehr von schädlichen Reizen. Dabei gilt, dass der auftretende Schmerz in seiner Intensität häufig in Abhängigkeit der vorliegenden Schädigung steht. Akute Schmerzen sind daher kausal und mittels einer suffizienten analgetischen Therapie meist zufriedenstellend zu therapieren (Gallacchi et al. 2001).

Chronische Schmerzen besitzen keine zeitliche Limitierung und ziehen neben der primär organischen Komponente meist psychoorganische Veränderungen nach sich. Sie stehen häufig nicht mehr in Zusammenhang mit dem Primärereignis und haben demnach ihre Schutz- und Warnfunktion verloren. Die Therapie stellt für gewöhnlich eine Herausforderung dar. Eine multikausale und interdisziplinäre Behandlung mit der Berücksichtigung von psychosozialen Faktoren muss bedacht werden (Gallacchi et al. 2001).

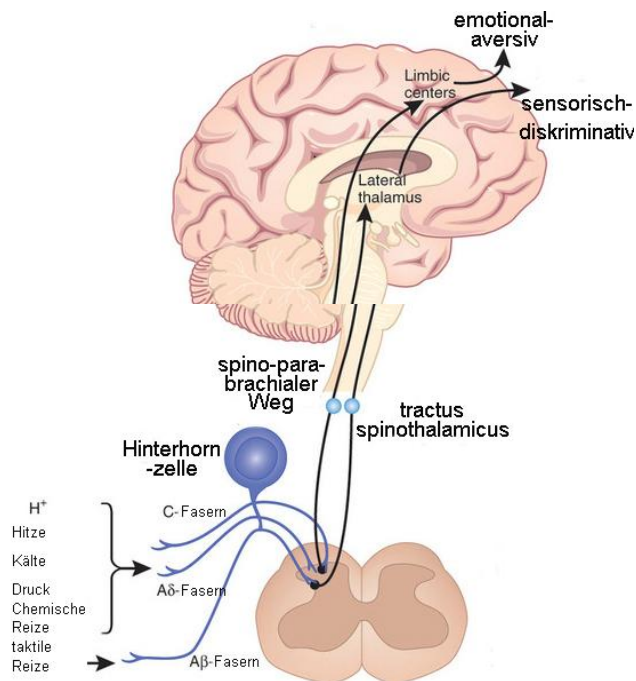
### **1.3. Schmerzwahrnehmung und nozizeptives System**

Die Schmerzwahrnehmung ist eine Sinnesmodalität mit unterschiedlichen Qualitäten, welche als wichtige Warnfunktion unseres Körpers dient. Dabei wird angenommen, dass es sich um eine komplexe Empfindung handelt, die sowohl biologische, psychische, als auch eine soziale Komponente besitzt (Price DD 2000). Die Schmerzwahrnehmung setzt sich dabei aus der Aktivierung des nozizeptiven Systems und dem subjektiven Schmerzempfinden zusammen.

Die Nozizeption beinhaltet dagegen die Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung schädlicher Reize. Nozizeptoren befinden sich ubiquitär in der Haut verteilt. Sie entstammen A $\delta$  - und C- Nervenfasern, welche für die Weiterleitung von Temperatur, Druck, Schmerz und Berührung zuständig sind. Unter Schmerzempfindung versteht man die Schmerzbewertung, welche durch Faktoren wie Stimmung, kognitive Bewertung und gesellschaftliche Vorgaben beeinflusst werden.

### **1.4. Schmerzentstehung und -weiterleitung**

Das Rückenmark (Medulla spinalis) und das Gehirn bilden zusammen das zentrale Nervensystem (ZNS). Dabei stellt das Rückenmark den Teil des zentralen Nervensystems dar, welcher Extremitäten, Rumpf und Teile des Halses mit Hilfe von Spinalnerven mit dem Gehirn verbindet.



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Schmerzweiterleitung (modifiziert nach Kuner R 2010)

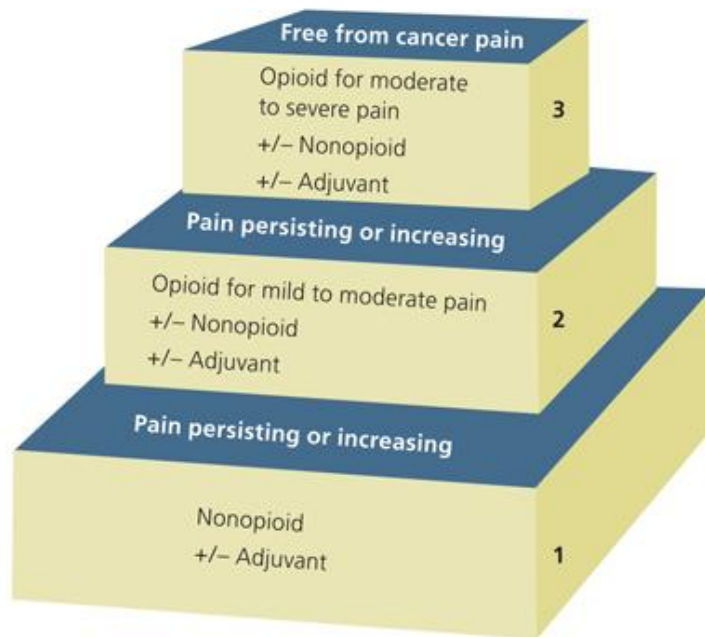
Die Schmerzweiterleitung erfolgt von dem peripheren Nervensystem über das Rückenmark bis in die schmerzverarbeitenden Bereiche des Großhirns. Dabei werden die weiter zu leitenden Informationen über verschiedene Zwischenstationen umgeschaltet und gegebenenfalls moduliert (siehe Abbildung 1, Kuner R 2010). Hierbei findet eine erste Umschaltung im Hinterhorn auf der Rückenmarksebene statt. Über den Tractus spinothalamicus kommt es zur Weiterleitung in den im Zwischenhirn befindlichen Thalamus. Hier erfolgt die Umschaltung auf ein drittes Neuron. Von dort



gelangen die Schmerzafferenzen in das Großhirn, wo sie bewusst wahrgenommen werden. Das Gehirn hat nun die Möglichkeit diese Verschaltungen zu beeinflussen, indem Neurotransmitter, wie Noradrenalin und Serotonin, über lange absteigende Fasern endorphinogene Zwischenneurone aktivieren und diese die Weiterleitung des Schmerzimpulses im Hinterhorn hemmen (Trepel, „Neuroanatomie.“, 3. Auflage, München 2004, S. 81 und 85-87). Weitere inhibitorische Transmitter stellen die endogenen Opiode dar. Sie wirken an  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ - Rezeptoren und ziehen unter anderem mittels Hyperpolarisation postsynaptischer Neurone und einer reduzierten Freisetzung exzitatorischer Transmitter eine verminderte neuronale nozizeptive Aktivität nach sich (Schmidt und Lang 2007). Über diese Mechanismen ist auch die schmerzhemmende Wirkung von Opioiden, wie zum Beispiel Morphin, zu erklären. Sie finden leitliniengerecht täglich Anwendung in der Schmerztherapie.

### **1.5. Leitlinien in der Schmerztherapie**

Die suffiziente Therapie von akuten und chronischen Schmerzen zählt bis heute bei Schmerzpatienten zu den größten Herausforderungen in der Medizin (Azevedo São Leão Ferreira et al. 2006). Eine medikamentöse Schmerztherapie sollte daher nach einfachen und klaren Richtlinien erfolgen. Die World Health Organisation (WHO) erstellte hierfür bereits 1986 (Burton und Cleeland 2001), initial zur Tumorschmerztherapie, ein Therapie- Stufenschema (siehe Abbildung 2), welches bis heute im täglichen Klinikalltag Anwendung findet. Dabei werden verschiedene Analgetikagruppen angewandt und miteinander kombiniert. Je nach Schmerzintensität wird die Therapie mit Stufe 1, den Nicht- Opioiden, wie Paracetamol oder Metamizol begonnen und je nach Schmerzintensität durch schwache oder starke Opiode ergänzt (Burton u. Cleeland 2001). Dabei gilt, dass eventuell auftretende Nebenwirkungen frühzeitig mit Adjuvantien behandelt werden sollten.



**Abbildung 2:** Darstellung modifiziert nach WHO Stufenschema Genf 1986 (Blondell et al. 2013)

## 1.6. Opioide und deren Wirkmechanismus

### Molekulare Mechanismen der Opioidanalgesie

Opium wurde bereits 1804 vom deutschen Apotheker Sertürner aus dem getrockneten Milchsaft der Mohnblume isoliert (Schmitz R 1985). Dabei stellt Morphin das Hauptalkaloid des Opiums dar. Es gilt als das älteste natürliche Opiat und wird in der Schmerztherapie als Relevanzsubstanz angewandt. Synthetisch hergestellte Analgetika, die morphinartige Eigenschaften besitzen, werden dagegen als Opioide bezeichnet.

Bis heute zählen Opioide zu den stärksten Analgetika in der Therapie von akuten und chronischen Schmerzen. Sie vermitteln ihre analgetische Wirkung über spezielle Bindungsstellen (Pert et al. 1973), den Opioidrezeptoren. Opioidrezeptoren befinden sich in peripheren Nervenzellen, sowie in den schmerzleitenden Fasern im Rückenmark und den höheren zentralen Regionen (Pert et al. 1973, Kuhar et al. 1973).

Diese Opioidrezeptoren dienen physiologisch der Bindung von Enkephalinen, Dynorphinen und Met- Enkephalinen (endogene Opiode) zur körpereigenen Modulation von Schmerzreizen.

Der analgetische Effekt von Opioiden entfaltet sich an den drei relevantesten Opioidrezeptoren  $\mu$ ,  $\kappa$  und  $\delta$ , welche spinal, supraspinal und peripher lokalisiert sind. Opioidrezeptoren besitzen sieben hydrophobe transmembranöse Domänen, sowie ein extrazelluläres N- terminales Ende und ein intrazelluläres C- terminales Ende. Die schmerzhemmende Wirkung wird G- Protein (Guanin- nukleotid- bindendes Protein) gekoppelt vermittelt. Bindet ein Opioid an den extrazellulären Anteil des Rezeptors, kommt es intrazellulär zu einer Kopplung an ein membranständiges G- Protein. Dieses spaltet sich anschließend in eine  $\alpha$ - und eine  $\beta/\gamma$ - Untereinheit. Die  $\alpha$ - Untereinheit bindet an Guanin- Triphosphat (GTP) und führt zu einer Hemmung der Adenylatzyklase, die eine intrazelluläre Senkung des cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP)- Spiegels nach sich zieht. Die Membranleitfähigkeit wird herabgesetzt. Des Weiteren kommt es zu einer Hemmung der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter, wie Substanz P und Glutamat. Die  $\beta/\gamma$ - Untereinheit aktiviert einen Kalium- Ausstrom und führt nachfolgend zu einer Schließung spannungsabhängiger Kalzium- Kanäle. Dies hat eine Mindererregung der Zelle zur Folge, sodass nozizeptive Impulse gar nicht oder nur abgeschwächt aus dem Hinterhorn in das zentrale Nervensystem weitergeleitet werden können (Zöllner u. Schäfer 2008). Die pharmakologische Wirkung eines Opioides hängt von der Bindungseigenschaft und der Affinität des Liganden zum Opioidrezeptors ab (Karow u. Lang- Ruth 2011). Im klinischen Alltag zeigt sich häufig eine Abnahme der analgetischen Wirksamkeit unter der Behandlung mit Opioiden.

### Abnahme der Wirksamkeit – mögliche Ursachen

#### Opioidtoleranz

Im Rahmen Opioid gestützter analgetischer Therapien wird eine Toleranzentwicklung nach langfristiger Gabe beobachtet. Diese Opioidtoleranz resultiert in einer Steigerung der Opioiddosis um eine adäquate Analgesie zu erzielen.

Bei der Toleranzentwicklung handelt es sich einerseits um eine pharmakodynamische Toleranz, welche vorrangig auf eine erhöhte Enzymaktivität der Adenylatzyklase

beruht (Freye und Latasch 2003). Zusätzlich existieren weitere unterschiedliche Theorien zur Entstehung einer Toleranz.

Unterschiedliche komplexe molekulare Mechanismen auf zellulärer Ebene wie eine Down- Regulation oder auch eine Desensibilisierung von Opioid- Rezeptoren (Grisel et al. 1996; Mitchel et al. 2000; Alvarez et al. 2001) werden hierbei in Betracht gezogen. Ein weiterer Mechanismus der Toleranzentwicklung und Desensibilisierung stellt die Rezeptorinternalisierung dar. Hierbei kommt es zu einer intrazellulären Rezeptor-Endozytose, sodass eine weitere Bindung des Opioides an den Rezeptor nicht möglich ist (Whistler et al. 1999; Jordan et al. 1996; Harada et al. 1990).

### Opioid- Induzierter Schmerz

Die Opioid- Induzierte Hyperalgesie basiert auf der paradoxen Beobachtung, dass unter Therapie mit Opioiden eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung auf nozizeptive Reize detektiert werden kann. Die Schmerzempfindlichkeit ist hierbei gesteigert (Davis et al. 2007). Opioid- Induzierte Hyperalgesie ist definiert als eine nozizeptive Sensitivierung unter Opioidbehandlung (Lee et al. 2011). Nach dem Absetzen der analgetischen Medikation zeigen die Patienten eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung. Die Hyperalgesie resultiert in einer Abnahme der Schmerzschwelle für schmerzhafte Stimuli und konnte in einzelnen Studien klinisch durch einen gesteigerten Schmerzmittelbedarf oder eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit des Patienten auf nozizeptive Reize gezeigt werden (Fishbain Review 2009). Über die genauen molekularen Mechanismen gibt es einige Hypothesen, eine detaillierte Vorstellung hierzu existiert bis heute nicht. Weiter ist unklar, wann die Hyperalgesie induziert wird, ob bereits während der Gabe des Opioides oder erst im Opioidentzug. Opioidentzug ist definiert als Auftreten von Abstinenzsymptomen nach abruptem Absetzen des Analgetikums. Das Ausmaß der Symptomatik hängt dabei von der Dauer der Einnahme und nicht von der Dosis des Opioides ab (Freye E 2010). Entzugerscheinungen sind durch eine Enthemmung der vegetativen Funktionen gekennzeichnet, sodass betroffene Personen klassische Symptome, wie Tachykardie, Hypertonie, Schwitzen, Tremor und krampfartige Schmerzen in Muskulatur und Interstitium aufweisen. Zudem herrschen unter anderem motorische und innere Unruhe vor. Als weiteres Symptom ist eine überschießende Steigerung der Schmerzempfindlichkeit nach abruptem Absetzen des Opioides beschrieben. Drdla und

Kollegen (2009) gehen davon aus, dass es bei dem „kalten Entzug“, Kalziumionen getriggert, zu einer Langzeit- Potenzierung der synaptischen Erregung in spinalen Bahnen kommt. Diese Langzeit- Potenzierungen sind im Gehirn ursächlich für das Entstehen eines Schmerzgedächtnisses. Gestützt wird die Hypothese durch NMDA- selektive Kalziumionen- Blocker, die in Studien die Entzugssymptomatik linderten beziehungsweise einen Entzug verhinderten. Darüber hinaus ist nicht bekannt, ob die Opioid- Induzierte Hyperalgesie nur während der Langzeitanwendung von Opioiden oder bereits nach einmaliger Gabe auftritt. Einzelne klinische und tierexperimentelle Untersuchungen deuten bereits nach akuter, einmaliger intraoperativer Gabe eines Opioides auf einen vermehrten postoperativen Verbrauch von Opioiden hin. So zeigte eine Studie an 60 Probanden mit hohen intraoperativen Fentanyl- Dosen, dass Patienten nach Intervention mehr Schmerzen und einen höheren Opioidbedarf zur Analgesie aufweisen (Chia et al. 1999). Auch für andere Opiode wurde die Hypothese der Opioid- Induzierten Hyperalgesie untersucht und belegt (Celerier et al. 2006; Colpaert et al.1980, Colpaert u. Fregnac 2001; Laulin et al. 2002, Rauf et al. 2005).

Bei der Entstehung herrschen verschiedene Erklärungsansätze vor. Sicher ist jedoch, dass es zu einer kompensatorischen Hochregulierung des cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) kommt, was eine Aktivierung der Proteinkinase A zur Folge hat (Nestler u. Aghajanian 1997). Dabei spielen molekulare Mechanismen, wie Sensitivierung von Glutamatrezeptoren (Bie u. Pan 2003; Mao J 1995) und TRPV1- Rezeptoren (Spahn et al. 2009) eine entscheidende Rolle. Insgesamt könnte die Opioid- Induzierte Hyperalgesie eine Erklärung für das Nachlassen der therapeutischen Wirkung von Opioiden sein (Chu et al. 2008).

Insgesamt wird die paradoxe Beobachtung einer Opioid- Induzierten Hyperalgesie in der Literatur kontrovers diskutiert.

## **1.7. Darstellung des Standes der Forschung**

### Molekulare Mechanismen der Opioid- Induzierten Hyperalgesie

Die Mechanismen der Opioid- Induzierten Hyperalgesie wurden auf molekularer Ebene in den letzten Jahrzehnten intensiv untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass

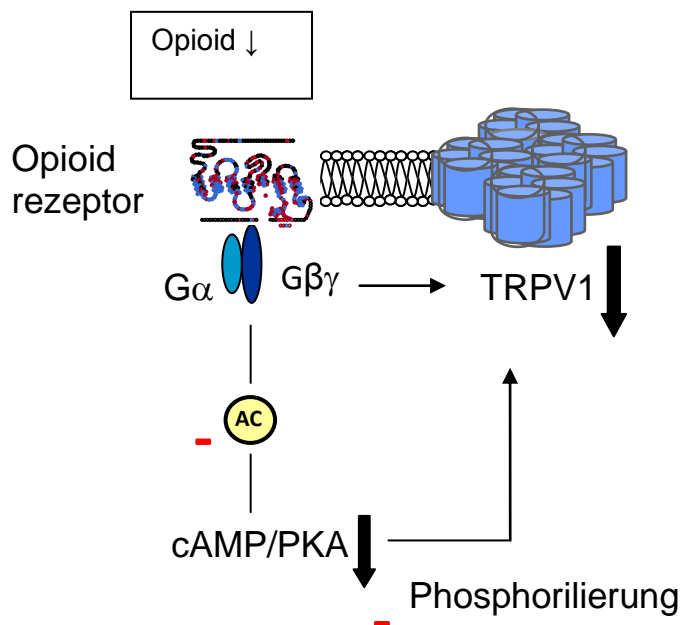
unterschiedliche neuroplastische Veränderungen auf Rezeptor- oder Signal-Transduktionsebene zur Hyperalgesie beitragen können.

Bereits Untersuchungen von Nestler und Kollegen aus dem Jahr 1997 haben gezeigt, dass sich die molekularen Wirkungen der Opiode beim Absetzen des Medikamentes umkehren. Es kommt dabei zu einer kompensatorischen Hochregulation der cAMP mit Aktivierung der Proteinkinase A (Nestler u. Aghajanian 1997). Daraus folgt eine erhöhte Membranleitfähigkeit mit Sensitivierung der Glutamatrezeptoren (Bie u. Pan 2003; Mao et al. 1995). Als ein potenzieller molekularer Mechanismus wurde eine Interaktion mit dem NMDA- Rezeptor beschrieben. Nach Opioid- Exposition kommt es zu einer Aktivierung des NMDA- Rezeptors, der die Entstehung einer Hyperalgesie begünstigt (Angst et al. 2003). Inhibiert man diesen Rezeptor, kann die Opioid- Induzierte Hyperalgesie verringert werden (Trujillo u. Akil 1991; Marek et al. 1991). Mao und Kollegen haben bereits zuvor zeigen können, dass es einen sogenannten „cross- talk“ zwischen den neuronalen Mechanismen bei der Entstehung von Schmerz und Toleranz gibt (Mao et al. 1995, Mao J 1999). Wird außerdem das Glutamattransportsystem gehemmt, steigt die Verfügbarkeit des Glutamats für den NMDA- Rezeptor (Mao et al. 2002). Ein weiterer Mechanismus beschäftigt sich mit der Kalzium regulierten intrazellulären Proteinkinase C. Es wird davon ausgegangen, dass sie eine Verbindung zwischen den zellulären Mechanismen von Toleranz und Opioid- Induzierter Hyperalgesie darstellt (Narita et al. 2001). Insgesamt scheint ein längerfristiger Morphingebrauch eine NMDA- Rezeptor- vermittelte Apoptose in den dorsalen Hinterhörnern bewirken zu können (Mao et al. 2002).

Ein weiterer molekularer Mechanismus bei der Entstehung einer Opioid- Induzierter Hyperalgesie ist die Sensitivierung des Rezeptors aus der Familie der Transient Receptor Potential Kanälen. Insbesondere wird dem Vanilloid- Rezeptor 1 (TRPV 1) eine bedeutende Rolle zugeschrieben. Dieser Vanilloid- Rezeptor wird im peripheren und zentralen Nervensystem unter anderem auf den nozizeptiven C- Fasern exprimiert. Eine Aktivierung kann durch thermische Reize, wie Hitze/Wärme, Protonen sowie chemisch durch Capsaicin, dem Alkaloid der Chillischote (Špicarova et al. 2008) hervorgerufen werden.

So konnten Endres- Becker und Kollegen laborexperimentell zeigen, dass es bei einer Complete Freund Adjuvans (CFA)- Induzierten Inflammation zu einer signifikanten Steigerung von  $\mu$ - und TRPV1- Rezeptoren, welche beide auf der gleichen Population von Neuronen exprimiert sind, in den primär afferenten Spinalganglien kommt. Weiter

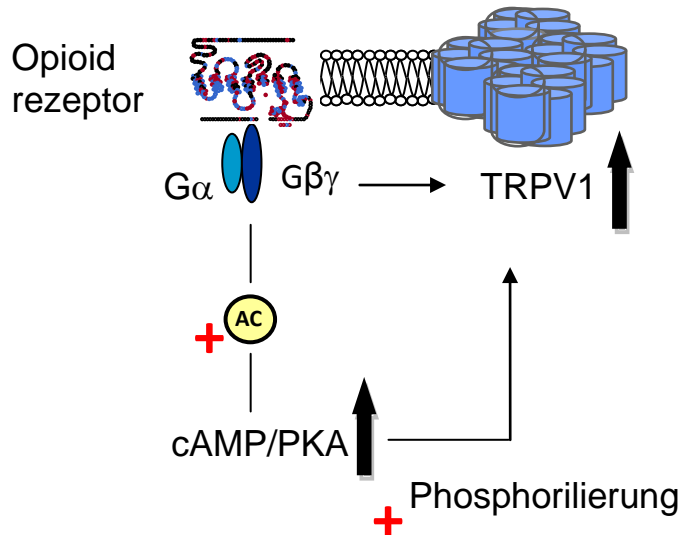
wurde eine Inhibition des TRPV1- Rezeptors durch Morphine nachgewiesen (Endres-Becker et al. 2007). In weiterführenden Studien untersuchten Spahn und Kollegen welche molekularen Grundlagen zu einer Sensitivierung und Resensitivierung des TRPV1- Rezeptors führen können. Hierbei zeigt sich, dass die Proteinkinase Stellglied der Aktivierung und Inaktivierung des TRPV1- Rezeptors ist. So kommt es bei Aktivierung des Opioidrezeptors zu einer Hemmung der Adenylatcyclase, was einen niedrigen cAMP- Spiegel und daraus resultierend eine niedrige Proteinkinase- A Aktivität nach sich zieht. (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Aktivierter Opioidrezeptor: Durch Bindung eines Opioides am Opioidrezeptor kommt es G- Protein- gekoppelt zur einer verminderten Aktivität der Adenylatzyklase und daraus resultierend zu einer Erniedrigung der Proteinkinase- A- Aktivität. Dies zieht eine niedrige TRPV 1- Aktivität nach sich (AC Adenylatcyclase; cAMP cyclisches Adenosinmonophosphat; PKA Proteinkinase A).

Im Gegensatz dazu kommt es beim Opioidentzug zu einer kompensatorischen Hochregulation der cAMP- Produktion, zu einer gesteigerten Proteinkinase A- Aktivität

und nachfolgend zu einer Sensitivierung des TRPV1- Rezeptors (siehe Abbildung 4, Spahn et al. 2013).



**Abbildung 4:** Opioidentzug und TRPV1- Aktivierung: Durch Entzug eines Opioides am Opioidrezeptor kommt es G- Protein- gekoppelt zur einer erhöhten Aktivität der Adenylatzyklase und daraus resultierend zu einer Erhöhung der Proteinkinase- A- Aktivität. Dies zieht eine Sensitivierung TRPV 1-Kanals nach sich (AC Adenylatcyclase; cAMP cyclisches Adenosinmonophosphat; PKA Proteinkinase A).

Neben diesen obengenannten proalgetischen Mechanismen konnte durch die Arbeitsgruppe von Herrn Ferrini demonstriert werden, dass auch eine Störung des deszendierenden Schmerzsystems auf der Ebene spinaler Hinterhornzellen nach Opioid- Gabe besteht. Hierbei kommt es zu einer Störung der Chlorid- Hämostase durch Störung des Kalium- Chlorid- Kotransportes (KCL2), welche eine Hemmung der Wirksamkeit von antinozепtiven Stimuli nach sich zieht (Ferrini et al 2013).



## Opioid- Induzierte Hyperalgesie – tierexperimentelle Untersuchungen

Die laborexperimentellen Daten wurden tierexperimentell untersucht und auf ein Verhaltensmodell an Ratten übertragen. Hier konnte in einem Capsaicin- Induzierten Schmerzmodell nach abklingender Opioidwirkung eine statistisch signifikant verkürzte Reaktionszeit der Rattenpfote auf Hitzereize nachgewiesen werden. Dieser Effekt zeigt eine Dosisabhängigkeit und konnte durch Hinzugabe des Proteinkinase A- Inhibitors H89, sowie des Capsaicin-Antagonisten Capsazepin aufgehoben werden (Spahn et al. 2013).

## Opioid- Induzierte Hyperalgesie nach einmaliger Gabe von Opioiden - Probanden

Hyperalgetische Zustände beim Opioidentzug konnten in einzelnen Probandenstudien bereits nach einmaliger akuter Gabe von Opioiden nachgewiesen werden. Die Quantifizierung der Hyperalgesie erfordert die standardisierte Bestimmung einer Reiz-Antwortkurve. Zu diesen sogenannten quantitativ sensorischen Testmethoden zählen Verfahren zur Bestimmung der taktilen Hyperalgesie (Berührung mit von Frey Haarfilamenten unterschiedlicher Druckstärke) und der thermalen Hyperalgesie (Hitze-/Kältestimuli durch auf der Haut klebende Thermosonden). In Untersuchungen an gesunden Probanden konnten mit Hilfe quantitativer Testmethoden beim Opioidentzug eine Verstärkung und Ausbreitung der Schmerzempfindlichkeit nachgewiesen werden. In einer Untersuchung von Koppert et al (2003) führte die intradermale elektrische Reizung gesunder Haut an Probanden nach dem Ende einer kontinuierlichen Infusion von Remifentanil (0.1µg/kg KG/min) verglichen mit einer Placebogruppe zu einer signifikanten Zunahme des subjektiven Schmerzempfindens. Gleichzeitig führte der Remifentanilentzug zu einer signifikanten Vergrößerung der Flächen sekundärer mechanischer Hyperalgesie.

## Opioid- Induzierte Hyperalgesie nach akuter Gabe von Opioiden – Patienten

Die Opioid- Induzierte Hyperalgesie wird in der gängigen Literatur kontrovers diskutiert. In einem Cochrane Review (Fishbain et al. 2009) wird beschrieben, dass es letztendlich noch keinen Beweis für oder gegen das Vorhandensein der Opioid-

Induzierten Hyperalgesie gibt. Bislang konnte sie nur eindeutig bei gesunden Probanden nachgewiesen werden. Diverse Studien belegen eine Hyperalgesie nach Remifentanilgabe (Chia et al. 1999; Joly et al. 2005; Davis et al. 2007; Crawford et al. 2006; Guinard et al. 2000). So zeigte die Arbeit von Joly et al., dass hohe intraoperative Dosen Remifentanil die Entstehung von sekundärer Hyperalgesie postoperativ begünstigen, diese aber mit Ketamin gemindert werden kann (Joly et al. 2005). Weiter zeigten 2005 Rauf et al., dass Patienten nach einer Bypassoperation mit Remifentanil-Applikation einen gesteigerten Opioidbedarf, verglichen mit einer Kontrollgruppe, postoperativ haben. Im Gegensatz dazu konnten Cortinez et al. keine signifikanten Unterschiede postoperativ nachweisen (Cortinez et al. 2001). Lee et al. verglichen Remifentanil und Stickstoffmonoxid (NO) hinsichtlich ihrer analgetischen Wirkung und konnten ebenfalls zeigen, dass in beiden Untersuchungsgruppe keine signifikanten Unterschiede postoperativ vorherrschen (Lee et al. 2005). Ähnliches untersuchten Welzing et al. bei Kindern. Die intraoperative Gabe von Remifentanil geht in dieser Studie postoperativ mit keiner Hyperalgesie der Patienten einher (Welzing et al. 2013).

### **1.8. Arbeitshypothese und Fragestellung**

In den letzten Jahren wurde die Opioid- Induzierte Hyperalgesie, das heißt die paradoxe Beobachtung einer schmerzverstärkenden Wirkung nach Gabe eines Opioides, sehr intensiv und teilweise auch kontrovers diskutiert. Die genauen molekularen Mechanismen wurden teilweise entschlüsselt und in zahlreichen Veröffentlichungen publiziert. In unserer Arbeitsgruppe konnte labor- und verhaltensexperimentell gezeigt werden, dass der Hitzerezeptor, TRPV1- Rezeptor, eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Opioid- Induzierten Hyperalgesie spielt (Spahn et al. 2013). Die klinische Relevanz dieser gesteigerten Schmerzempfindlichkeit wird derzeit aber höchst kontrovers beurteilt.

Im Rahmen dieser Studie soll nun untersucht werden, ob die labor- und tierexperimentell erworbenen Kenntnisse auch auf den Menschen übertragbar sind. Es soll verifiziert werden, ob es nach einmaliger Opioid- Gabe zu einer Sensitivierung des TRPV1- Rezeptors kommt und diese nach erfolgter Remifentanil- Applikation zu einer Opioid- Induzierten Hyperalgesie führen kann. Weiter soll in dieser Arbeit untersucht werden, welchen subjektiven Stellenwert und damit verbundene klinische Relevanz diese Hyperalgesie hat.

Es soll mittels quantitativ sensorischer Testverfahren (QST) eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung durchgeführt werden. Diese quantitativ sensorischen Testungen werden vor und nach Gabe eines Opioides an gesunden Probanden vorgenommen.

Die Hypothese dieser Untersuchung ist, dass es nach Absetzen des Opioides Remifentanil zu einer subjektiven Zunahme der Schmerzwahrnehmung und einer Verstärkung der Hyperalgesie bei Probanden auf thermische Reize (Kälte/Wärme) kommt.

## **2. Material und Methoden**

Im Rahmen dieser Studie wurden quantitativ sensorische Testungen an gesunden Probanden in einem Capsaicin- Induzierten Schmerzmodell vor, während und nach Remifentanyl- Applikation durchgeführt.

### **2.1. Beschreibung des Studiendesigns**

Das Studiendesign ist einfach verblindet und randomisiert. Es wurde ein Crossover-Design für diese Studie verwendet, um psychische Belastungsfaktoren und variable Schmerzempfindungen als mögliche Fehlerquellen größtenteils ausschließen zu können. Zum Ausschluss eines Gewöhnungseffekts an die Studiensituation, wurden die Probanden mit einem Abstand von mindestens drei Wochen zwischen den Untersuchungen einbestellt. Jeder Proband fungierte sowohl als Untersuchungs- als auch seine eigene Kontrollgruppe.

### **2.2. Auswahl des Studienkollektivs**

In das Studienkollektiv wurden weibliche und männliche, gesunde Probanden, unter Berücksichtigung der Einschluss- und Ausschlusskriterien (siehe 2.2.1) aufgenommen. Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge, vor allem auf dem Campus des Universitätsklinikums. Die Probanden stellten sich freiwillig für die Teilnahme an der Studie zur Verfügung. Dabei konnte die Teilnahme jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen werden. Eine entsprechende Aufwandsentschädigung wurde entrichtet.

Die Studienteilnehmer wurden darüber aufgeklärt, dass eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr am Untersuchungstag untersagt sei.

#### **2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

In das Studienkollektiv wurden gesunde, junge Probanden aufgenommen, die keine Vorerkrankungen vorwiesen. An der Studie nahmen gesunde Probanden, männlich und weiblich, in einem Alter zwischen 18 und 70 Jahren, teil. Eine schriftliche Einwilligung

vor Beginn der Studie musste vorliegen. Bei jedem Probanden wurde vor der Teilnahme eine Anamnese erhoben.

Probanden, die eine chronische Schmerzerkrankung haben oder in den letzten vier Wochen an einer akuten Schmerzerkrankung litten und Schmerzmittel eingenommen haben, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte das Vorhandensein einer schweren somatischen, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung, insbesondere Epilepsie, Schizophrenien oder Manie, sowie Residualzustände neurologischer Erkrankungen in der Vorgeschichte (z.B. zerebrale Ischämie) dar. Probanden, welche eine Überempfindlichkeit gegenüber Capsaicin-Zubereitungen oder Propylenglykol besitzen, oder unter offenen Verletzungen, Entzündungen, Ekzemen oder Infektionen der Haut litten, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte eine Dauermedikation, insbesondere Psychopharmaka oder Antiepileptika dar. Die orale Einnahme von Kontrazeptiva wurde als zulässig angesehen. Eine potenzielle Schwangerschaft stellte ebenso ein Ausschlusskriterium dar. Des Weiteren durften die Probanden weder an einer anderen Medikamentenstudie innerhalb der letzten drei Monate teilgenommen haben, noch durfte eine Abhängigkeit von Drogen, Medikamenten oder Alkohol bestehen.

### 2.2.2. Ethik

Das hier verwendete Studienprotokoll wurde der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg zur Begutachtung vorgelegt und als ethisch unbedenklich eingestuft. Ein positives Ethikvotum (16.06.2010; PV 3333 „Sensitivierung des Capsaicin-Rezeptors nach Remifentanil-Infusion“) lag demnach zu Beginn der Untersuchungen vor.

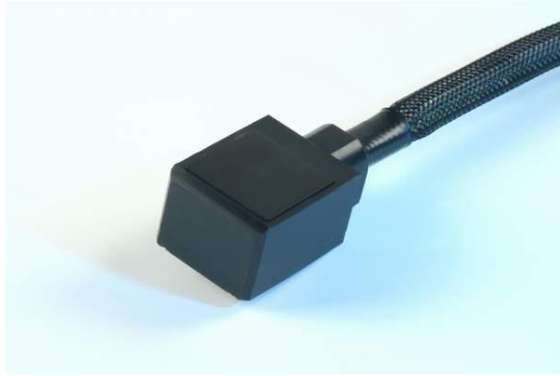
## 2.3. Beschreibung der verwendeten Instrumente

### 2.3.1. TSA II Neuro Sensory Analyser

Die Bestimmung der thermischen Schwellen erfolgt mit dem Thermal Sensory Analyser II (TSA II Medoc Inc., Ramat Ishai, Israel). Der TSA II (siehe Abbildung 5) ist ein computergestütztes Gerät zur quantitativen Erfassung der Funktion von dünn myelinisierten A- Fasern sowie von unmyelinisierten C- Fasern. In einer quantitativ sensorischen Testung wird die Funktion von kurzen und langen Fasern beurteilt (Baron et al. 2017). Dabei werden thermische Reize verwendet und die Erkennungsschwelle für die Wahrnehmung von Wärme (Wärmeempfinden) und Kälte (Kälteempfinden) detektiert. Ebenso wird die Schmerzschwelle für Hitze (Hitzeschmerz) und Kälte (Kälteschmerz) ermittelt. Dies erfolgte über eine 3cmx 3cm große Thermode, welche aus Peltier-Elementen besteht (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 5:** TSA- II Medoc Ltd. Advanced Medical Systems (modifizierte Abbildung nach Firma Medoc Ltd. Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel (<http://www.medoc-web.com>))



**Abbildung 6:** Thermode (modifizierte Abbildung nach Firma Medoc Ltd. Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel (<http://www.medoc-web.com>))

Die Ausgangstemperatur beträgt zu jedem Untersuchungsbeginn 32°C. Der Untersuchende kann von dieser Basistemperatur aus kontinuierliche thermische Stimuli bestimmen, welche der Proband mittels einer STOPP- Taste an einer Computermouse unter- und abbrechen kann.

Somit können geforderte Temperaturempfindungsänderungen und Schwellenwerte subjektiv vom Probanden bestimmt werden. Um thermische, gesundheitliche Schäden abzuwenden, schaltet das Gerät bei Temperaturen  $\leq 0^{\circ}\text{C}$  und Temperaturen  $\geq 50^{\circ}\text{C}$  automatisch ab.

Aus einer bestimmten Anzahl gemessener Werte errechnet der TSA II einen Mittelwert, welchen er in einer Datenbank zum ständigen Aufruf speichert.

Die Bestimmung der thermischen Schwelle mit dem TSA II ist vom „Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS)“ zur Diagnostik neuropathischer Schmerzen als Goldstandardverfahren etabliert worden (Rolke et al. 2006).

### 2.3.2. VAS und NRS

Die Beurteilung der Schmerzintensität erfolgt durch die Verwendung von eindimensionalen Schmerzskaleten. Die Visuelle Analogskala (VAS, siehe Abbildung 7) ist eine häufig in der Schmerztherapie verwendete Skala, die anhand charakteristischer Bilder der Einordnung von subjektiven Empfindungen dient. Dabei kann jedem Bild ein Wert von „0“ bis „10“ zugeordnet werden, wobei „0“ keinen Schmerz und „10“ den

schlimmsten vorstellbaren Schmerz darstellt. Sie findet häufig Anwendung in der Evaluation von Schmerzzuständen bei Kindern.



**Abbildung 7:** Visuelle Analogskala (VAS)

Ein Äquivalent dazu stellt die Numerische Ratingskala (NRS) dar. Sie dient ebenfalls der Quantifizierung von subjektiven Schmerzempfindungen. Im Gegensatz zur VAS kann ein Patient seine Empfindung auf der NRS auf einer Skala von „0“ bis „100“ beschreiben. In der hier beschriebenen Studie determiniert der Proband sein Schmerzempfinden auf einer visuellen Analogskala. Der Untersuchende wandelt den genannten Wert dann in das Äquivalent auf der NRS um.

### 2.3.3. Substanzen, welche in der Studie Anwendung gefunden haben

#### 2.3.3.1. Remifentanyl

##### Wirkungsmechanismus

Remifentanyl ist ein Opioid, welches als reiner  $\mu$ - Agonist fungiert. Dabei kommt es zu einer Aktivierung der regulatorischen Guanosintriphosphat (GTP)- bindenden Proteine. Diese führen über eine Hemmung der Adenylatzyklase zu einer reduzierten cAMP-Synthese, sowie zu einer Aktivierung der Kaliumkanäle, welche die potentialabhängigen Kalziumkanäle hemmen. Dabei hat Remifentanyl eine 200fache Wirkstärke, verglichen



mit Morphin (Karow u Lang- Ruth 2011). Remifentanil besitzt eine geringe Lipophilie, ein geringes Verteilungsvolumen und eine geringe Plasmaproteinbindung. Das Opioid besitzt eine kontext- sensitive Halbwertszeit von drei bis vier Minuten. Nach Beendigung einer kontinuierlichen Gabe kommt es bereits nach drei bis zehn Minuten zum Abfall der Pharmakonzentration auf 50%. Bereits nach 15- 20 Minuten (fünf Halbwertszeiten) sind keine relevant wirksamen Plasmaspiegel vorhanden (Karow u. Lang- Ruth 2011). Der Abbau erfolgt größtenteils extrahepatisch durch unspezifische Gewebs-, Blutesterasen und Esterhydrolyse zu Metaboliten, die renal ausgeschieden werden (Heck u. Fresenius 2004). Eine Dosisanpassung bei Leber und Nierenfunktionseinschränkungen ist nicht notwendig.

### Anwendungsgebiet

Klinische Anwendung findet Remifentanil vor allem im Rahmen der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA), hierbei wird es mit dem Hypnotikum Propofol kombiniert. Die klinische Anwendung von Remifentanil erfolgt kontinuierlich über ein Perfusor-Spritzenpumpensystem. Aufgrund der relativ kurzen kontextsensitiven Halbwertszeit und der dadurch bedingten guten klinischen Steuerbarkeit wird Remifentanil, speziell in der ambulanten Narkoseführung, angewandt.

Remifentanil ist in der Bundesrepublik Deutschland aufgrund seiner Aufführung in der Anlage 3 BtMG ein verkehrsfähiges und verschreibungsfähiges Betäubungsmittel.

### Dosierung

Die in der Studie verwendete Konzentration betrug 0,1 µg/kg Körpergewicht pro Minute. In vorangegangenen Studien konnte diese Konzentration bereits eingesetzt werden und wird als sicher in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen angesehen (siehe zum Beispiel Studien Koppert et al. 2003).

#### 2.3.3.2. Topische Capsaicin- Applikation

Capsaicin ist ein Alkaloid der Chillischote (Caterina et al. 1997), welches aus der Pflanzengattung Capsicum (Paprika) gewonnen wird. Es wird neben der Nahrungsmittelbranche, auch in der lokalen Behandlung von muskuloskelettalen

Schmerzen verwendet. Hierfür stehen verschiedene topische Darreichungsformen zur Verfügung, welche in niedrigen Konzentrationen nicht verschreibungspflichtig sind und frei erworben werden können. Bei der topischen Anwendung kommt es initial zu einem Wärmeempfinden des behandelten Hautareals, zu einer Hypersensibilisierung gegenüber Wärmereizen und meist zu einer leichten Erythembildung, durch eine vermehrte Durchblutung. Diese Wirkungen halten mehrere Stunden an, sind aber im Verlauf von ungefähr 10-12 Stunden vollkommen reversibel.

Im Rahmen dieser Studie wurde eine Capsaicinsalbe zur Anwendung auf der Haut verwendet. Diese Salbe wurde mit einer Konzentration von 0,5% Capsaicin zur topischen Anwendung durch unsere klinikeigene Apotheke bereitgestellt.

#### 2.3.4. Zur Applikation verwendete Materialien

- Handschuhe
- Stauschlauch
- Desinfektionsspray
- Tupfer
- Venenverweilkanüle, Vasofix Braunüle, rosa: 1,1 x 33 mm, G 20
- Pflaster
- Dreiwegehahn
- Braun® Perfusor inklusive Perfusorspritze und Perfusorleitung mit Luer- Lock Anschluss

### **2.4. Durchführung und Datenmanagement**

#### Praktische Ausführung

#### Vorbereitung der Probanden

Die Studienteilnehmer/-innen wurden mit Hilfe von Aushängen rekrutiert. Eine mündliche Aufklärung und eine Erstanamnese erfolgte bereits telefonisch vor der Terminvergabe. Die Aufklärung wurde den Probanden vorab zugesendet mit der Bitte Fragen und Bedenken zu äußern, sowie eine ausreichende Bedenkzeit zu gewährleisten. Die Untersuchung am Probanden erfolgt an zwei Terminen zu jeweils

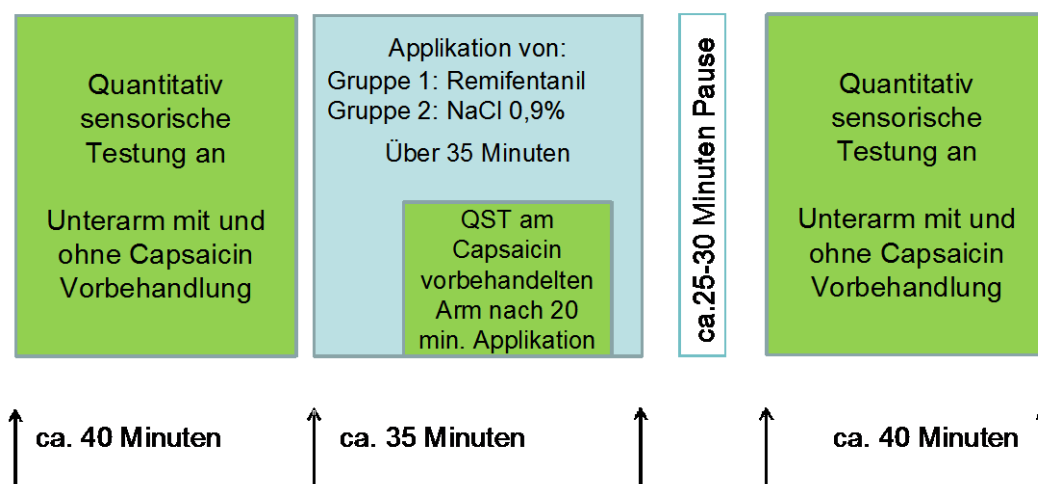
drei Stunden. Zwischen dem ersten und zweiten Untersuchungstag sollte ein Zeitraum von mindestens drei Wochen bestehen, um eventuelle Nachwirkungen des verabreichten Medikamentes sicher ausschließen zu können und einen Gewöhnungseffekt an die Studiensituation zu vermeiden.

Der Studienteilnehmer/-in stellte sich zunächst zum ersten Termin im Universitätsklinikum Eppendorf bei den Untersuchern und der Studienbetreuung vor. Vor Untersuchungsbeginn wurde sichergestellt, dass die Einschlusskriterien erfüllt und keine Ausschlusskriterien vorhanden sind. Es erfolgte ein ausführliches Aufklärungsgespräch, der Untersuchungsablauf wurde dem Probanden erläutert. Die schriftliche Einwilligung der Probanden wurde eingeholt.

Die Untersuchung erfolgte in einem separierten Raum mit konstanter Raumtemperatur. Die Messungen wurden im Liegen in einem herkömmlichen Krankenhausbett durchgeführt. Um eine Überwachung der Herzkreislauffunktion zu gewährleisten wurden den Studienteilnehmern vor Untersuchungsbeginn eine EKG-Ableitung, eine regelmäßige nicht invasive Blutdruckmessung, sowie eine Pulsoxymetrie angelegt. Den Probanden wurden nachfolgend eine klinisch gebräuchliche, intravenöse Verweilkanüle (20G) am Handrücken gelegt, welche sorgfältig fixiert wurde.

Die Untersuchung begann mit einer präzisen Instruktion in den nachfolgenden Untersuchungsablauf. Der Umgang mit den Messgeräten wurde erneut erläutert.

### Untersuchungsablauf

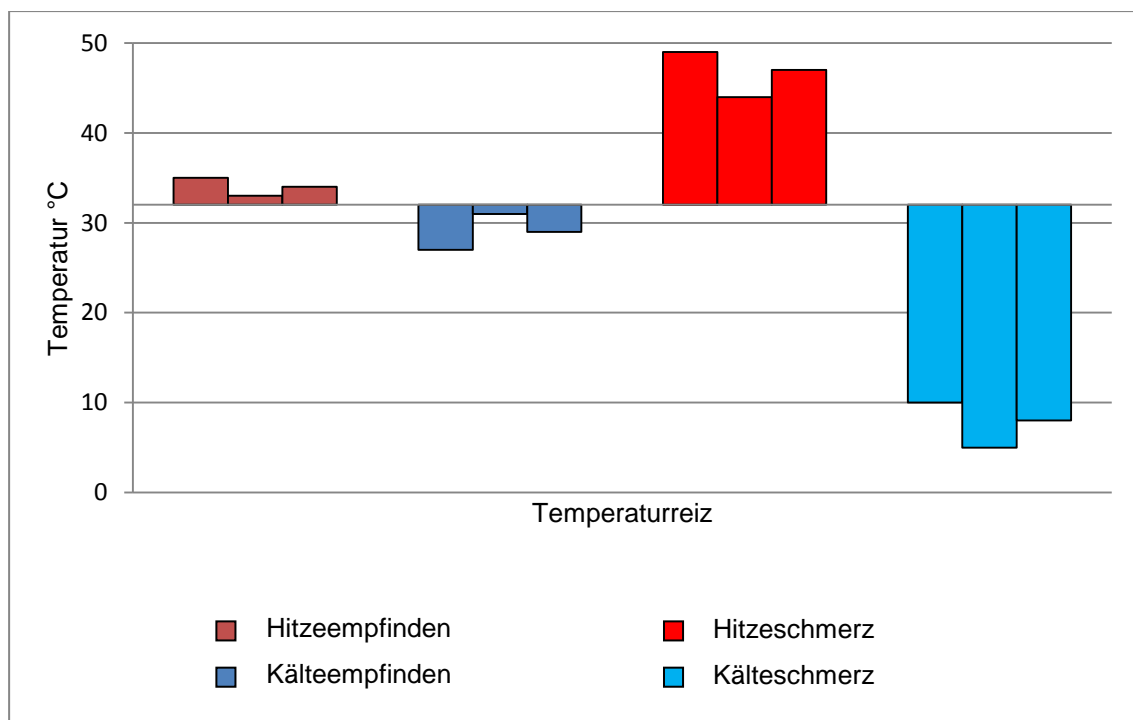


**Abbildung 8:** Schematischer Untersuchungsablauf

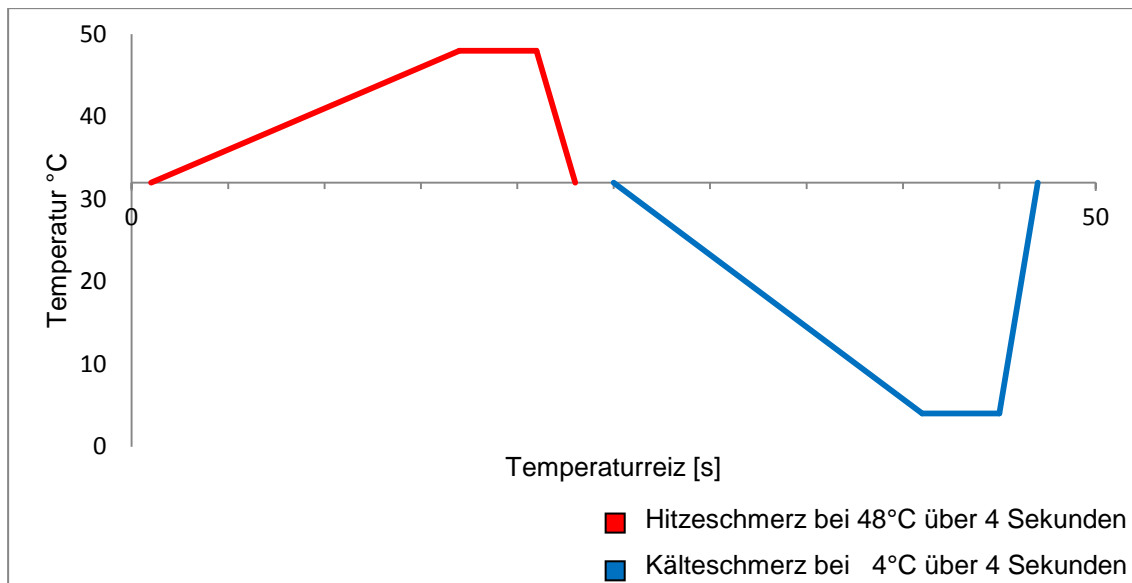
Die thermischen Schwellenwerte werden mittels Grenzwertmethode ermittelt. Dies bedeutet, dass sich kontinuierlich ändernde Stimuli durch das Stopp- Signal des Probanden unterbrochen werden, sobald die geforderte Empfindung eingetreten ist. Zu diesem Zweck wird eine Thermode mit Peltier- Elementen auf die Haut des zu untersuchenden Areals platziert. Die Kontaktfläche der Thermode beträgt circa 3x3 cm. Als zu untersuchendes Hautareal wurde für alle Messungen das Dermatom C6 zwei cm distal der Ellenbeuge festgelegt. Die Basistemperatur der Thermode beträgt zu Beginn jeder Untersuchung 32°C, welche der durchschnittlichen oberflächlichen Hauttemperatur entspricht. Über die Thermode werden kontinuierlich auf- und absteigende Temperaturreize an die Haut übertragen. Durch Drücken einer Stopp-Taste wird die Temperaturveränderung unterbrochen. Aus Sicherheitsgründen liegen die Temperaturen, bei denen das Gerät automatisch abschaltet, bei 50°C und 0°C. Als durchschnittliche Schwelle wird der Mittelwert aus einer bestimmten Anzahl an Tests in einer Datenbank gespeichert. Die praktische Durchführung der Untersuchung beginnt mit einer ausführlichen Erklärung des Testablaufes, sowie einer Probetestung, bis der Proband den Untersuchungsablauf verstanden hat.

Insgesamt wurden fünf identische Messzyklen durchgeführt. Drei Messzyklen an dem linken, mit Capsaicin- vorbehandelten Arm und zwei an dem rechten, nicht vorbehandelten Arm. Begonnen wurde die Untersuchung an dem unbehandelten Arm. Zu Beginn der Untersuchung wurden Detektionsschwellen für Wärme- und Kältereize im Wechsel gemessen. Hierbei erwärmte sich die Thermode von der Basistemperatur 32°C ausgehend mit einer Geschwindigkeit von 0,5°C/s. Der Proband wurde angewiesen den Stimulus sofort zu beenden, sobald er erstmals eine Zunahme der Temperatur empfunden hat. Im Anschluss kühlte sich die Thermode wieder bis zur Ausgangstemperatur von 32°C ab. Dem Probanden wurden insgesamt drei Stimuli für Wärme, sowie drei Stimuli für Kälte dargeboten. Zum Abschluss der thermischen Testung wurde die Wärme- und Kälteschmerzschwelle ermittelt. Die Thermode erwärmte sich erneut mit einer Geschwindigkeit von 0,5°C/s. Der Proband wurde angewiesen „sofort auf die Stopp-Taste zu drücken, sobald zu der Wahrnehmung von Wärme eine zusätzliche schmerzhaft empfundene Empfindung zu verspüren ist“. Im Anschluss kühlte sich die Thermode wieder bis zur Ausgangstemperatur von 32°C ab. In dieser Testung wurden dem Probanden ebenfalls 3 Stimuli für Wärme und anschließend 3 Stimuli für den Kälteschmerz dargeboten (siehe Abbildung 9).

Anschließend erfolgte die Beurteilung des subjektiven Schmerzempfindens. Hierbei wurden dem Probanden vorgegebene Temperaturen für Hitze- und Kälteschmerz (Suprathreshold) appliziert und über 4 Sekunden beibehalten (siehe Abbildung 10). Nach jedem Stimulus hat der Untersuchende nun die Aufgabe die empfundene Schmerzintensität mit Hilfe einer Visuellen Analogskala (VAS) zu bestimmen oder den Test bei Überschreitung der maximalen Schmerzschwelle abubrechen. In diesem Fall wurde dann die Abbruchtemperatur notiert.



**Abbildung 9:** Schematischer Untersuchungsablauf Messzyklus, Temperaturempfinden und -schmerz



**Abbildung 10:** Schematischer Untersuchungsablauf Messzyklus Suprathreshold

Nach Beendigung des ersten Messzyklus wurde 1ml der 0,5%-igen Capsaicinsalbe, das entspricht 5mg Capsaicin, auf das zuvor gekennzeichnete Hautareal des nicht-dominanten, linken Armes, aufgetragen. Nach einer Einwirkdauer von 20 Minuten wurde die Salbe wieder gründlich entfernt.

Der zweite Messzyklus wurde nun entsprechend des ersten Messzyklus am vorbehandelten Hautareal durchgeführt.

Nach Abschluss der bereits zuvor beschriebenen Bestimmung thermodeninduzierter Wärme- und Kältereize an beiden Armen wurde das ultrakurzwirksame Opioid Remifentanyl (Studiengruppe) oder Natriumchlorid (NaCl) 0,9% (Kontrollgruppe) injiziert. Die Substanz wurde mittels einer klinisch gebräuchlichen Dosierpumpe (Perfusor, Firma B. Braun Melsungen AG) appliziert. Mit dieser Spritzenpumpe kann eine genau dosierte intravenöse Dauerbehandlung durchgeführt werden, welche einen konstanten Fluss eines Medikamentes gewährleistet. In dieser Studie wurde eine Dosis von 0,1µg/kg Körpergewicht pro Minute gewählt. Die Infusion erfolgte über 35 Minuten. Unter Kontrollbedingungen wurde anstelle von Remifentanyl zur Herstellung identischer Untersuchungsbedingungen Kochsalzlösung (NaCl) über das Perfusorsystem verabreicht. Die Applikation erfolgte unter strenger Kontrolle der Vitalparameter wie Blutdruck, Puls, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung. Während des

gesamten Beobachtungszeitraums war ein, in der Versorgung vitaler Notfälle trainierter, Anästhesiologe anwesend. Hierdurch wurde gewährleistet, dass opioidspezifische Nebenwirkungen wie Atemdepression, Übelkeit oder Erbrechen sofort erkannt und behandelt werden konnten. In der genannten, subklinischen Dosierung wurden opioidspezifische Nebenwirkungen aber nicht oder nur in sehr geringer Ausprägung erwartet. Wirkungsüberhänge waren aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit des Medikamentes nicht zu erwarten.

Während der Medikamentengabe wurde ein dritter Messzyklus nach 20 Minuten Infusionsdauer im Bereich des mit Capsaicinsalbe vorbehandelten Hautareals durchgeführt.

Nach 35- minütiger Applikation wurde die Medikamentenzufuhr gestoppt und um eine Sicherstellung des Wirkungsverlustes zu gewährleisten eine 25- minütige Pause eingehalten. Abschließend wurde erneut ein Messzyklus zunächst an dem dominanten Arm und nachfolgend an dem nicht- dominanten, mit Capsaicin- vorbehandelten Arm durchgeführt.

Nach Durchführung der Untersuchung wurden die Studienteilnehmer eine Stunde nachbeobachtet. Nach diesem Zeitraum waren keine weiteren Nebenwirkungen zu erwarten. Der Proband wurde bei gutem Allgemeinbefinden entlassen.

Im Abstand von mehr als drei Wochen erfolgte der zweite Untersuchungstag. Dieser gestaltete sich entsprechend des ersten Untersuchungstages.

## **2.5. Statistische Auswertung**

Es handelt sich um eine Studie im Crossover- Design. Jeder Proband dient als seine eigene Kontrolle.

Die im Projekt erhobenen Daten wurden durch die Kollegen (vorrangig Frau A. Daubmann) der Biometrie des Zentrums für Experimentelle Medizin des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg ausgewertet. Dabei handelt es sich um ein gemischtes Modell unter der Berücksichtigung der Messwiederholungen und Abhängigkeitsstruktur innerhalb des Patienten. Maßgeblich hierfür waren die Unterschiede der Mittelwerte, welche unter Verwendung eines Konfidenzintervalls verglichen wurden. Schloß das Konfidenzintervall die Null ein, wurde dies als statistisch signifikanter Unterschied gewertet (Signifikanzniveau 5% bei Verwendung des 95 %-Konfidenzintervalls).

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Probandenkollektiv**

In die Studie wurden 24 Probanden (13 männlich, 11 weiblich) eingeschlossen. Die Probanden wurden ASA 1 klassifiziert und waren zwischen 20 und 42 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug  $26 \pm 4,29$  Jahre. In die Auswertung aufgenommen wurden 20 der 24 Probanden. Ausgeschlossen wurden vier Testpersonen. Ein Proband zeigte keine zuverlässige Antwort auf die thermale Testung. Drei Probanden wurden ausgeschlossen, da sie eine anhaltende Übelkeit als Nebenwirkung auf die Remifentanil- Infusion zeigten. Annähernd alle Probanden gaben während der Applikation von Remifentanil an eine sedierende Wirkung zu verspüren. Diese trat nach circa zehn Minuten der laufenden Infusion auf. Die Probanden waren stets in der Lage Fragen des Studienleiters hinsichtlich Schmerzschwelle und Schmerzempfinden zu beantworten. Die Vitalparameter waren bei allen Probanden altersentsprechend unauffällig. Neben der bereits erwähnten Übelkeit, welche zu einem Drop- out der drei Probanden führte, traten sonst keine unerwünschten Nebenwirkungen unter der Remifentanil- Applikation auf.

Zur Auswertung werden die Daten des nicht- dominanten, mit Capsaicin- behandelten Armes bei Untersuchungs- und Kontrollgruppe verglichen, zudem wird ein weiterer Vergleich zwischen dominanten und nicht- dominanten Arm hergestellt. Ein besonderes Augenmerk soll dabei auf den Vergleich der Hitzeschmerzschwellen und deren subjektive Bewertung mittels visueller Analogskala (VAS) gelegt werden.

Dabei werden die Daten der Messzyklen vor Infusionsgabe, während laufender Infusion und nach 25 minütiger Pause nach Infusionsstopp zur Auswertung herangezogen.

Beginnend mit der Darstellung der Ergebnisse für Kälteempfindung zeigt sich folgendes Bild.



### 3.2. Kälteempfinden

Die Detektionsschwellen für die Kälteempfindung wurde an beiden Armen erhoben. Die Mittelwerte dieser drei Stimuli wurden ausgewertet.

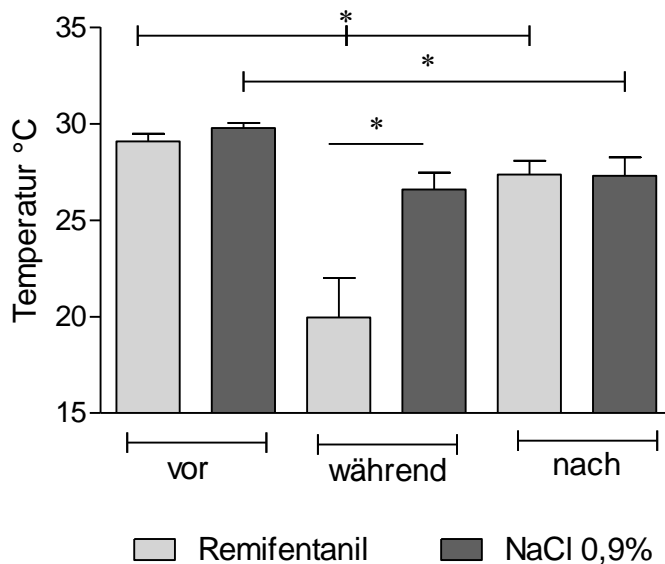
	Temperatur °C vor	Temperatur °C während	Temperatur °C nach
Remifentanil <sup>1</sup>	29,1 ± 0,4	19,9 ± 2,1	27,4 ± 0,7
NaCl <sup>1</sup>	29,8 ± 0,3	26,2 ± 1	27,1 ± 1,1
Remifentanil	29,9 ± 0,3	n.d.	28,1 ± 0,6
NaCl	30,5 ± 0,2	n.d.	28,8 ± 0,4

**Tabelle 1: Kälteempfinden** Angegeben werden die Detektionsschwellen für Kälteempfinden in beiden Gruppen, sowohl am linken, wie auch am rechten Arm (n.d. = nicht detektiert). <sup>1</sup> linker mit Capsaicin vorbehandelter Arm

#### 3.2.1. Kälteempfinden mit Capsaicin

Bei Betrachtung der Ergebnisse des Kälteempfindens mit Capsaicin ergeben sich am linken Arm initial Werte von 29,1 ± 0,4°C (Untersuchungsgruppe) und 29,8 ± 0,3°C (Kontrollgruppe). Unter Remifentanilgabe ist die Detektionsschwelle für Kälteempfinden deutlich abgesenkt. Hier wird ein Mittelwert von 19,9 ± 2,1°C ermittelt, was eine statistische Signifikanz (p=0,02) darstellt. Auch in der Kontrollgruppe kommt es während der Medikamentenapplikation zu einer statistisch signifikanten (p=0,04) Abnahme der Kälteempfindung. Bei der Analyse der Messergebnisse vor, während und nach Remifentanilgabe ergibt sich eine statistische (p=0,049) Signifikanz. Dies ist bei der Kontrollgruppe vor und nach Placeboapplikation ebenfalls, wenn auch abgeschwächt, der Fall (siehe Tabelle 1 und Abb. 12). Während der

Medikamentengabe unterscheiden sich die erhobenen Messdaten beider Gruppen signifikant ( $p=0,03$ ) voneinander.



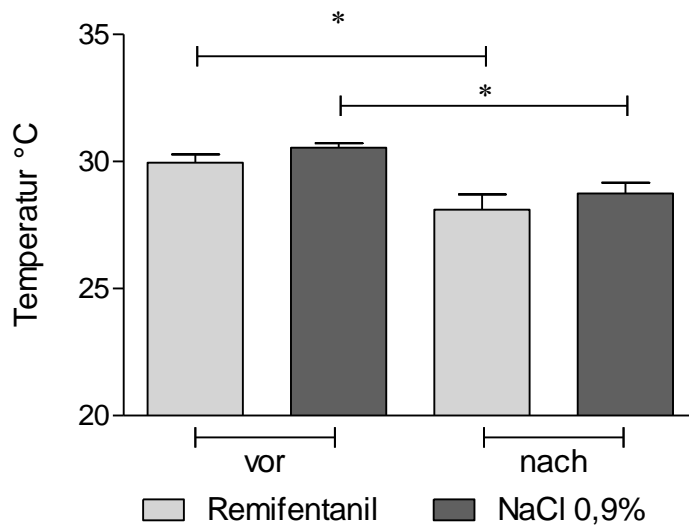
**Abbildung 12:**

### **Kälteempfinden mit Capsaicin**

Vergleich von Kälteempfinden am nicht- dominanten, mit Capsaicin behandelten Arm in Untersuchungs (Remifentanyl)- und Kontrollgruppe (NaCl 0,9%), \* ( $p<0,05$ )

### 3.2.2. Kälteempfinden ohne Capsaicin

Auch am unbehandelten rechten Arm werden zu Beginn jedes Messzyklus Initialwerte für die Detektion einer Temperaturänderung hinsichtlich Kälteempfinden ermittelt. Die Ausgangswerte ähneln denen der Ausgangswerte des mit Capsaicin- behandelten Armes. Für Remifentanyl ergibt sich ein Mittelwert von  $29,9 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$  und für die Kontrollgruppe ein Wert von  $30,5 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ . Post infusionem ist die Temperatur für das Kälteempfinden für beide Gruppen signifikant gesunken. So zeigt sich in der Untersuchungsgruppe ein Endwert von  $28,1 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,04$ ) und in der Kontrollgruppe ein Endwert von  $28,8 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,04$ ). Beide Endwerte verglichen ergeben keine Signifikanz ( $p=0,53$ ).



**Abbildung 13:**

**Kälteempfinden ohne Capsaicin**

Vergleich von Kälteempfinden am dominanten unbehandelten Arm vor und nach Infusion in Untersuchungs (Remifentanyl) - und Kontrollgruppe (NaCl 0,9%),\* ( $p < 0,05$ )

In nachfolgenden Untersuchungen wurden die Unterschiede zwischen Capsaicin-vorbehandeltem und Capsaicin unbehandeltem Arm bei Betrachtung der Wärmeempfindungsdaten detektiert.

**3.3. Wärmeempfinden**

Den Probanden wurden jeweils drei Stimuli ausgehend von der Basistemperatur von 32°C verabreicht. Es wurden die Mittelwerte dieser drei Stimuli für die Auswertung einbezogen.

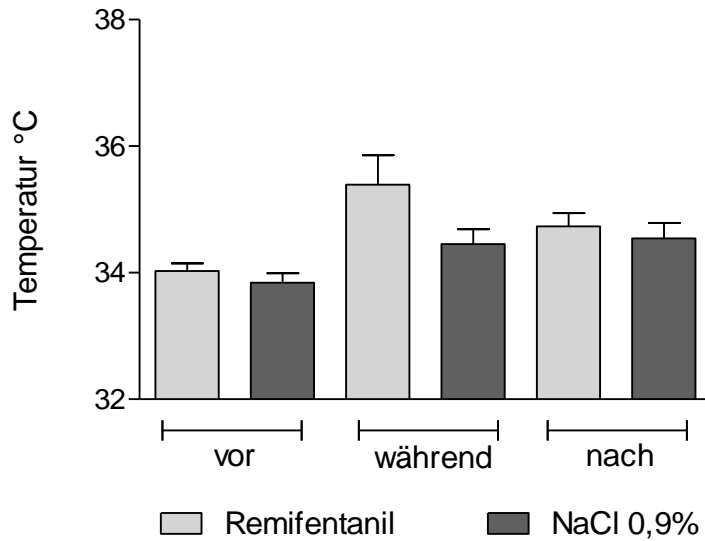
	Temperatur °C vor	Temperatur °C während	Temperatur °C nach
Remifentanil <sup>1</sup>	34,0 ± 0,1	35,4 ± 0,5	34,7 ± 0,2
NaCl li <sup>1</sup>	33,8 ± 0,2	34,6 ± 0,2	34,6 ± 0,2
Remifentanil	33,9 ± 0,1	n.d.	34,9 ± 0,2
NaCl	33,9 ± 0,1	n.d.	34,6 ± 0,2

**Tabelle 2: Wärmeempfinden** Angegeben werden die Detektionsschwellen für Wärmeempfinden in beiden Gruppen, sowohl am linken, wie auch am rechten Arm (n.d. = nicht detektiert). <sup>1</sup> linker mit Capsaicin vorbehandelter Arm

### 3.3.1. Wärmeempfinden mit Capsaicin

Die Temperatur der Wärmeempfindung am linken Arm wurde initial in der Untersuchungsgruppe bei  $34,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$  und in der Kontrollgruppe bei  $33,8 \pm 0,2^\circ\text{C}$  angegeben. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nicht.

Während der Applikation von Remifentanil nahm die Detektionsschwelle vor und während der Messung statistisch nicht signifikant zu ( $34,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$  versus  $35,4 \pm 0,5^\circ\text{C}$  ( $p=0,55$ )). Nach Infusionsstopp kommt es in der Remifentanilgruppe zu einem Absinken der Detektionsschwelle auf  $34,7 \pm 0,2^\circ\text{C}$ . In der Kontrollgruppe erfolgt ein leichtes Ansteigen der Detektionsschwelle auf  $34,6 \pm 0,2^\circ\text{C}$  im Vergleich zu der initialen Messung. Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Behandlung mit Capsaicin und Remifentanil oder Placebo zu keiner signifikanten Veränderung der subjektiven Temperaturwahrnehmung nach Hitzeapplikation führt.



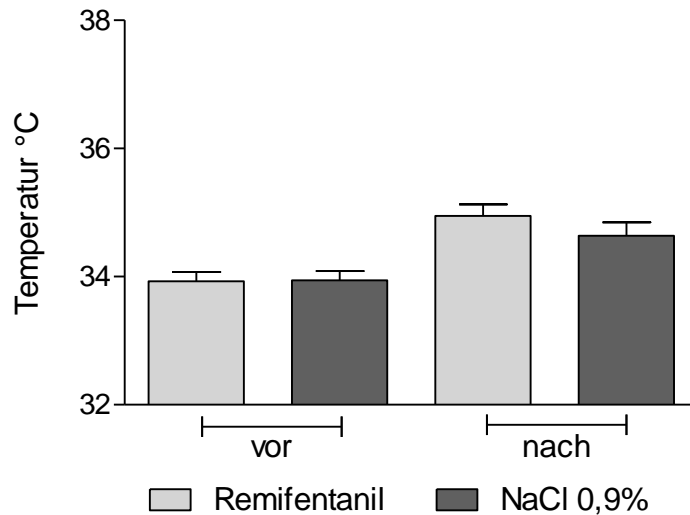
**Abbildung 14:**

### **Wärmeempfinden mit Capsaicin**

Vergleich von Wärmeempfinden am nicht- dominanten, mit Capsaicin behandelten Arm in Untersuchungs (Remifentanyl)- und Kontrollgruppe (NaCl 0,9%)

### 3.3.2. Wärmeempfinden ohne Capsaicin

Am unbehandelten Arm gaben die Probanden vor der Medikamenten-Applikation nahezu identische Werte der Wärmeempfindung an (Remifentanylgruppe:  $33,9 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$  versus Kontrollgruppe:  $33,9 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ ). Nach der Infusion wurde in beiden Gruppen ein Anstieg der Detektionsschwellen verzeichnet (Remifentanylgruppe  $34,9 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,62$ ) versus Kontrollgruppe  $34,6 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,6$ )). Auch hier kann zusammenfassend festgestellt werden, dass am nicht mit Capsaicin behandelten Arm die Gabe von Remifentanyl oder Placebo zu keiner statistisch veränderten Temperaturwahrnehmung führt.



**Abbildung 15:**

**Wärmeempfinden ohne Capsaicin**

Vergleich von Wärmeempfinden am mit Capsaicin- behandelten Arm bei Remifentanyl- und Kontrollgruppe (NaCl 0,9%)

Um Schmerzintensitäten bei Remifentanyl- und Kontrollgruppe vergleichen zu können wurden verschiedene thermische Schmerzreize simuliert. Die folgenden Daten zeigen zunächst die Werte für einen Kälte- induzierten Schmerzreiz sowohl mit Capsaicin, als auch ohne Capsaicin- Behandlung.

**3.4. Kälteschmerz**

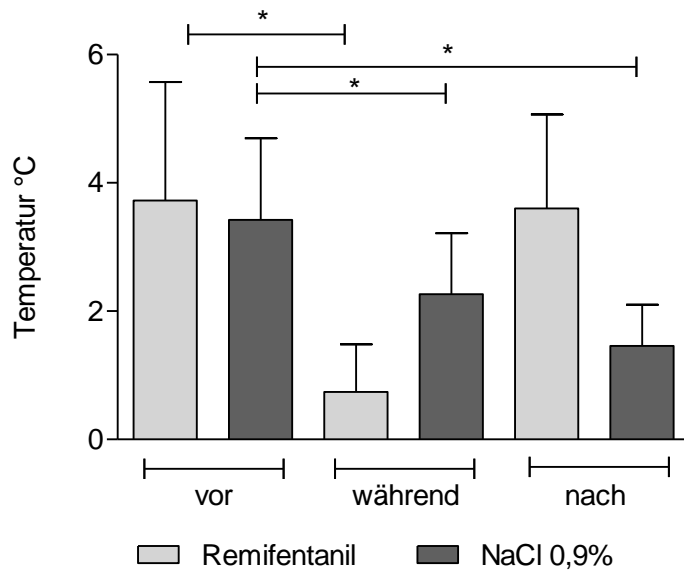
Ausgehend von 32°C wurden den Probanden drei Stimuli zur Detektion der Kälteschmerzschwelle appliziert. Die Mittelwerte aus drei Messungen wurden ausgewertet.

	Temperatur °C vor	Temperatur °C Während	Temperatur °C nach
Remifentanil <sup>1</sup>	3,7 ± 1,8	0,7 ± 0,7	3,6 ± 1,5
NaCl <sup>1</sup>	3,4 ± 1,3	2,1 ± 0,8	1,5 ± 0,6
Remifentanil	4,3 ± 1,4	n.d.	5,7 ± 1,6
NaCl	5,0 ± 1,8	n.d.	3,5 ± 1,4

**Tabelle 3: Kälteschmerz** Angegeben werden die Detektionsschwellen für Kälteschmerz in beiden Gruppen, sowohl am linken, wie auch am rechten Arm (n.d. = nicht detektiert). <sup>1</sup>linker mit Capsaicin vorbehandelter Arm

#### 3.4.1. Kälteschmerz mit Capsaicin

Vor Beginn der jeweiligen Infusion wurde am linken Arm für beide Gruppen ein Initialwert erhoben. Dieser beträgt in der Untersuchungsgruppe  $3,7 \pm 1,8^{\circ}\text{C}$  und in der Kontrollgruppe  $3,4 \pm 1,3^{\circ}\text{C}$ . Während der laufenden Infusion zeigten beide Gruppen eine erniedrigte Kälteschmerzschwelle. So kam es zu einem signifikanten Absinken ( $p=0,02$ ) auf  $0,7 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$  (Untersuchungsgruppe) bzw. ( $p=0,03$ )  $2,1 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$  (Kontrollgruppe). Nach Beendigung der Infusion war in der Untersuchungsgruppe ein erneutes Ansteigen der Schmerzschwelle ( $p=0,02$ ) zu beobachten ( $3,6 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$  Remifentanilgruppe). Dies wies die Kontrollgruppe nicht auf ( $1,5 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$  NaCl 0,9%). Hier unterscheiden sich beide Gruppen in Endpunkt der Messung signifikant. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Capsaicin und Remifentanil oder Placebo zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Kälteschmerzempfindung führt. Nach Beendigung der Behandlung bleibt die Hyperalgesie für Kälte in der Placebogruppe, aber nicht in der Remifentanil vorbehandelten Gruppe, bestehen.



**Abbildung 16:**

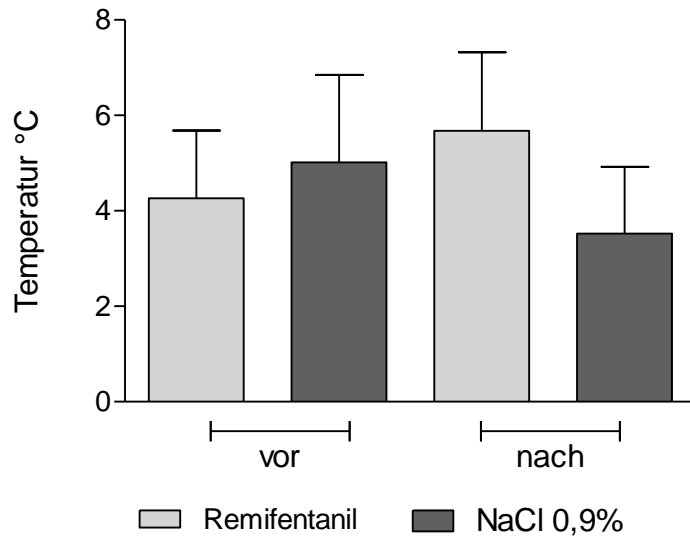
### **Kälteschmerzschwellen mit Capsaicin**

Vergleich von Kälteschmerzschwellen am nicht- dominanten, mit Capsaicin behandelten Arm bei Untersuchungs (Remifentanyl)- und Kontrollgruppe (NaCl 0,9%),\* ( $p < 0,05$ )

### 3.4.2. Kälteschmerz ohne Capsaicin

Im Vergleich dazu ergab sich am nicht- vorbehandelten Arm für die Untersuchungsgruppe ein Initialwert von  $4,3 \pm 1,4^{\circ}\text{C}$  und für die Kontrollgruppe ein Wert von  $5,0 \pm 1,8^{\circ}\text{C}$ . Nach der Behandlung mit Remifentanyl oder Placebo konnte am nicht mit Capsaicin vorbehandelten Arm keine Veränderungen der Schmerzwahrnehmung für Kälte gezeigt werden. Vergleicht man linken und rechten Arm zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen nach Infusion in der Kontrollgruppe ( $p=0,01$ ).





**Abbildung 17:**

**Kälteschmerzschwellen ohne Capsaicin**

Vergleich von Kälteschmerzschwellen am dominanten unbehandelten Arm vor und nach Infusion bei Untersuchungs (Remifentanyl)- und Kontrollgruppe (NaCl 0,9%)

### 3.5. Hitzeschmerz

Bei der Bestimmung der Hitzeschmerzschnellen wurden die Probanden angehalten eine Hitzeschmerzschnelle ausgehend von 32°C zu detektieren. Hier wurden die Mittelwerte aus drei Messungen ausgewertet.

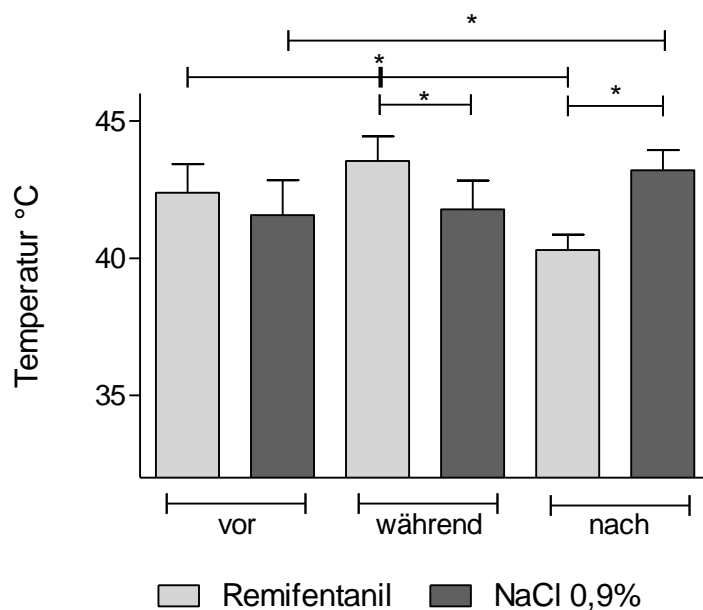
	Temperatur °C vor	Temperatur °C Während	Temperatur °C nach
Remifentanil <sup>1</sup>	42,4 ± 1,0	44,5 ± 0,9	40,8 ± 0,6 *
NaCl <sup>1</sup>	41,6 ± 1,3	41,8 ± 1,1	43,2 ± 0,7
Remifentanil	47,6 ± 0,5	n.d.	47,1 ± 0,6
NaCl	47,2 ± 0,6	n.d.	47 ± 0,6

**Tabelle 4: Hitzeschmerz** Angegeben werden die Detektionsschnellen für Hitzeschmerz in beiden Gruppen, sowohl am linken, wie auch am rechten Arm (n.d. = nicht detektiert). <sup>1</sup>linker mit Capsaicin vorbehandelter Arm, \* (p<0,05)

#### 3.5.1. Hitzeschmerz mit Capsaicin

Bei der Bestimmung der Hitzeschmerzschnellen wurden die Probanden angehalten eine Hitzeschmerzschnelle ausgehend von 32°C zu detektieren. Hier ergab sich in der Remifentanilgruppe initial ein Wert von 42,4 ± 1,0°C- welcher vergleichbar mit der Schmerzschnelle der Kontrollgruppe (41,6 ± 1,3°C) war. Nach 25- minütiger Infusion zeigte sich lediglich in der mit Remifentanil behandelten Gruppe ein statistisch signifikanter Anstieg (p=0,02) der Schmerzschnelle für Hitzereize auf 44,5 ± 0,9°C (Remifentanilgruppe), nicht jedoch in der mit Placebo behandelten Gruppe (Kontrollgruppe 41,8 ± 1,1°C; p=0,37). Nach Beendigung der Behandlung konnte in der mit Remifentanil behandelten Gruppe eine Hyperalgesie durch eine statistisch signifikante Abnahme der thermischen Scherzschnelle für Hitzereize gezeigt werden (44,5 vs. 40,8 °C, p<0,05, Mann Whitney Rank Sum Test), nicht jedoch in der mit

Placebo behandelten Gruppe (41,8 vs 43,2 °C,  $p > 0,05$ , Mann Whitney Rank Sum Test). Nach Infusionsstopp zeigen die Endwerte von Untersuchungs- und Kontrollgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,01$ ) Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Remifentanyl zu einer signifikanten Hyperalgesie auf Hitzereize verglichen mit den vor Beginn der Behandlung erhobenen Daten führt (42,4°C versus 40,8°C,  $p < 0,05$ ). Diese Hyperalgesie konnte nach Behandlung mit NaCl nicht nachgewiesen werden (41,6°C versus 43,2°C)



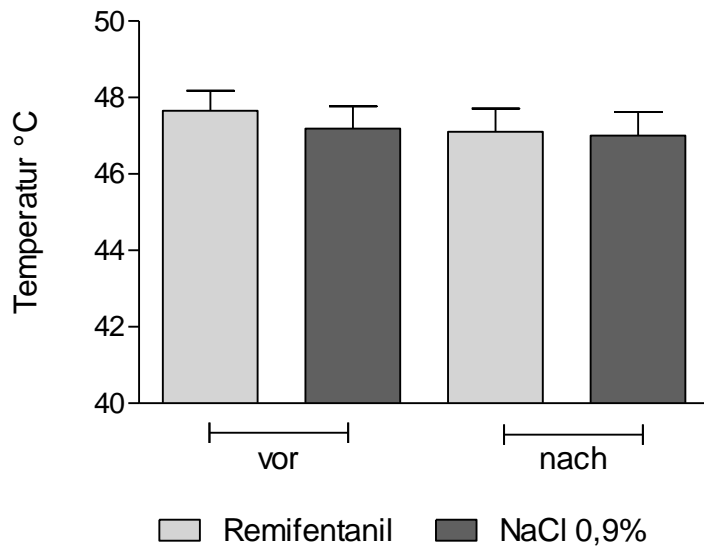
**Abbildung 18:**

### Hitzeschmerzschiwellen mit Capsaicin

Vergleich von Hitzeschmerzschiwellen am nicht- dominanten, mit Capsaicin behandelten Arm bei Untersuchungs (Remifentanyl)- und Kontrollgruppe (NaCl 0,9%), \* ( $p < 0,05$ )

### 3.5.2. Hitzeschmerz ohne Capsaicin

In Abwesenheit der Capsaicinbehandlung waren die Schwellen für thermische Hitzereize signifikant höher als in der Gruppe mit Capsaicinvorbehandlung ( $p < 0,05$ , Test) Sowohl in der mit Remifentanyl als auch mit NaCl vorbehandelten Gruppe kam es zu keiner post infusionem aufgetretenen Hyperalgesie der Probanden auf thermische Schmerzreize ( $p_{\text{Remifentanyl}} > 0,05$ ,  $p_{\text{Placebo}} > 0,05$ ).



**Abbildung 19:**

**Hitzeschmerzschwellen ohne Capsaicin**

Vergleich von Hitzeschmerzschwellen am dominanten unbehandelten Arm vor und nach Infusion bei Untersuchungs (Remifentanyl)- und Kontrollgruppe (NaCl 0,9%)

Um eine Aussagekraft über die subjektive Schmerzwahrnehmung treffen zu können wurden Daten bei vorgegebenen Schmerzreizen erfasst. Beginnend mit dem Hitzeschmerz werden die erhobenen Daten erläutert.

**3.6. Subjektives Schmerzempfinden bei vorgegebenem Hitzeschmerz (48°C)**

Den Studienteilnehmern wurden jeweils vier Stimuli von 48°C dargeboten. Die Intensität dieser viersekündigen Schmerzreize wurde von den Probanden subjektiv auf der visuellen Schmerzskala bewertet. Diese Werte wurden auf die numerische Ratingskala (NRS) übertragen und die Mittelwerte aus den vier Messungen für die Auswertung herangezogen.

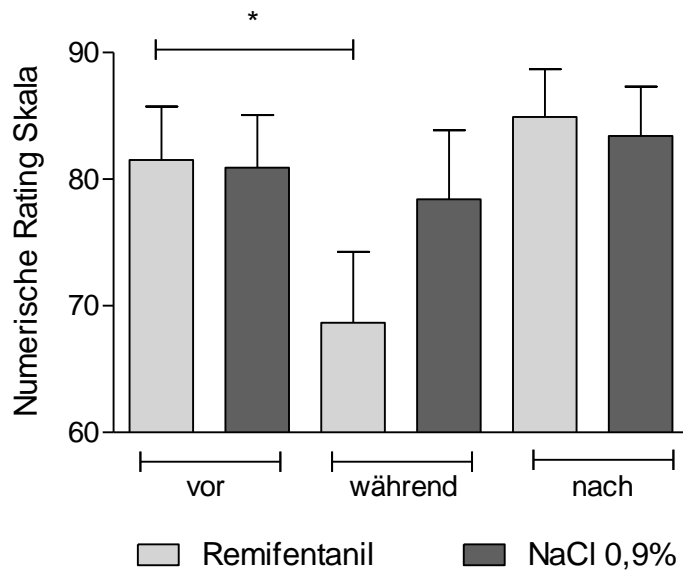
	<b>NRS vor</b>	<b>NRS während</b>	<b>NRS nach</b>
Remifentanyl <sup>1</sup>	81,5 ± 4,2	68,7 ± 5,6	84,9 ± 3,8
NaCl <sup>1</sup>	80,9 ± 4,2	78,4 ± 5,4	83,4 ± 3,9
Remifentanyl	45,5 ± 5,6	n.d.	53,9 ± 5,9
NaCl	50,5 ± 5,7	n.d.	58,2 ± 5,5

**Tabelle 5: Hitzeschmerz bei 48°C** Angegeben wird das subjektive Schmerzempfinden mit Hilfe der NRS in beiden Gruppen, sowohl am linken, wie auch am rechten Arm (n.d. = nicht detektiert). <sup>1</sup>linker mit Capsaicin vorbehandelter Arm

### 3.6.1. Hitzeschmerz bei 48°C mit Capsaicin

In der Remifentanylgruppe wurde initial ein NRS- Wert von 81,5 ± 4,2, in der Kontrollgruppe ein NRS- Wert von 80,9 ± 4,2 detektiert. Während der Medikamentenapplikation kam es in der Remifentanylgruppe zu einem Absinken der Schmerzempfindung auf einen NRS-Wert von 68,7 ± 5,6. Hierbei handelt es sich um eine signifikante ( $p < 0,05$ ) Schmerzreduktion. Diese konnte in der Kontrollgruppe bei einem NRS- Wert von 78,4 ± 5,4 ( $p = 0,6$ ) nicht nachgewiesen werden. Post infusionem konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den erhobenen NRS-Werten aufgezeigt werden (Remifentanyl NRS= 84,9 ± 3,8; NaCl 0,9% NRS= 83,4 ± 3,9,  $p = 0,56$ ).

In der Remifentanyl-Gruppe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der subjektiven Schmerzwahrnehmung durch die Behandlung mit Remifentanyl. Dieser Unterschied konnte in der mit NaCl behandelten Gruppe nicht nachgewiesen werden (siehe auch Abbildung 20).



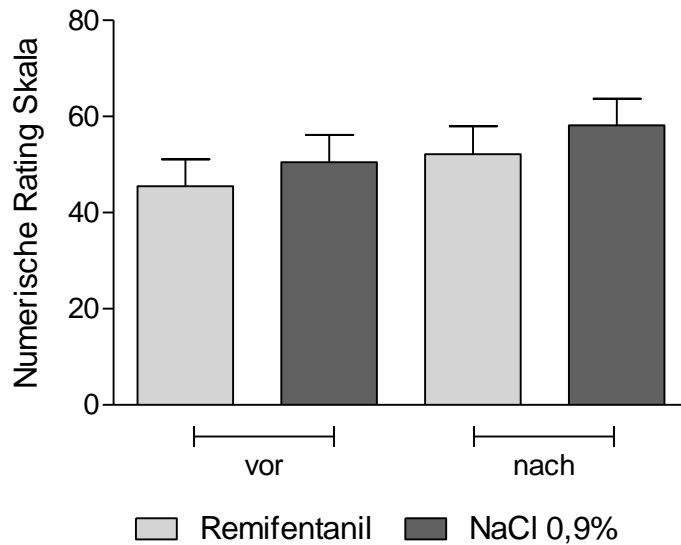
**Abbildung 20:**

**Suprathreshold- Test bei 48°C mit Capsaicin**

Vergleich des subjektiven Schmerzempfindens bei 48°C am nicht-dominanten, mit Capsaicin vorbehandelten Arm bei Untersuchungs (Remifentanyl)- und Kontrollgruppe (NaCl 0,9%)

3.6.2. Hitzeschmerz bei 48°C ohne Capsaicin

Am rechten, unbehandelten Arm war in beiden Gruppen eine deutlich geringere Schmerzintensität bei 48°C zu beobachten. In der Remifentanylgruppe wurden initiale NRS-Werte von  $45,5 \pm 5,6$  angegeben. In der Kontrollgruppe waren diese mit einem NRS-Wert von  $50,5 \pm 5,7$  etwas höher. Auch nach Infusionsstopp waren im Vergleich zum Capsaicin- vorbehandelten Arm in beiden Gruppen geringere Schmerzintensitäten nachweisbar (Remifentanylgruppe NRS=  $53,9 \pm 5,9$ ; Kochsalzgruppe NRS=  $58,2 \pm 5,5$ ), welche verglichen mit dem Initialwert keine statistische Signifikanz aufweisen ( $p=0,62$ )



**Abbildung 21:**

**Suprathreshold- Test bei 48°C ohne Capsaicin**

Vergleich des subjektiven Schmerzempfindens bei 48°C am dominanten, unbehandelten Arm vor und nach Infusion bei Untersuchungs (Remifentanyl)- und Kontrollgruppe (NaCl 0,9%)

Ebenfalls wurden Daten für die subjektive Schmerzempfindung bei vorgegebenen Kälteschmerz erhoben. Die folgende Erläuterung betrachtet zunächst den vorbehandelten mit Capsaicin versorgten Arm.

**3.7. Subjektives Schmerzempfinden bei vorgegebenem Kälteschmerz (4°C)**

Ähnlich dem Suprathreshold- Test bei 48°C wurden den Studienteilnehmern hier ein Kälteschmerz von 4°C über vier Sekunden appliziert. Die Intensität dieser viersekündigen Schmerzreize wurde von den Probanden subjektiv auf der visuellen Schmerzskala bewertet. Diese Werte wurden auf die numerische Ratingskala (NRS) übertragen und die Mittelwerte aus den vier Messungen für die Auswertung herangezogen.

	<b>NRS vor</b>	<b>NRS während</b>	<b>NRS nach</b>
Remifentanil <sup>1</sup>	35,8 ± 4,7	15 ± 3,5	26,7 ± 4,0
NaCl <sup>1</sup>	33,3 ± 4,3	27,4 ± 3,9	33,3 ± 4,9
Remifentanil	39,9 ± 4,3	n.d.	33,9 ± 3,9
NaCl	43,9 ± 4,4	n.d.	40,4 ± 4,7

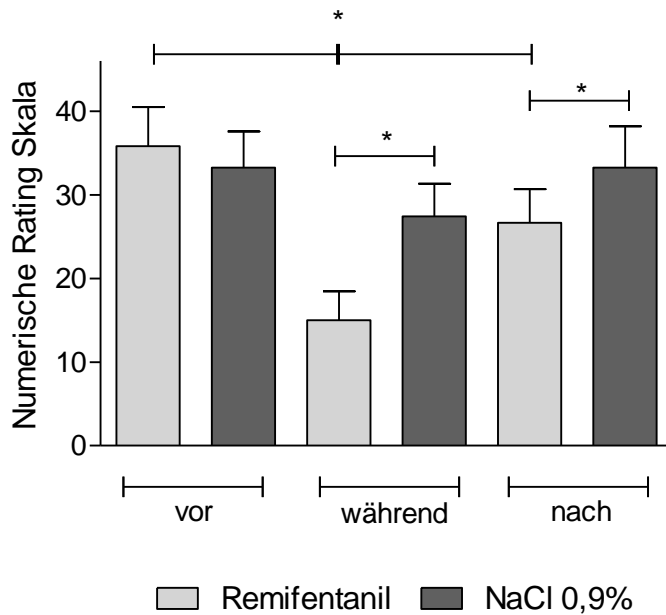
**Tabelle 6: Kälteschmerz bei 4°C** Angegeben wird das subjektive Schmerzempfinden mit Hilfe der NRS in beiden Gruppen, sowohl am linken, wie auch am rechten Arm (n.d. = nicht detektiert). <sup>1</sup>linker mit Capsaicin vorbehandelter Arm

### 3.7.1. Kälteschmerz bei 4°C mit Capsaicin

In der Remifentanil-Gruppe wurde ein Initialwert von NRS= 35,8 ± 4,7 und in der Kontrollgruppe ein NRS-Wert von 33,3 ± 4,3 erhoben. Die Gabe von Remifentanil führte zu einer signifikanten Abnahme der subjektiven Schmerzwahrnehmung (p=0,01), die Gabe eines Placebos dagegen nicht.

Nach Beendigung der Medikamentenzufuhr zeigten sich in der Remifentanilgruppe eine signifikant niedrigere subjektive Schmerzwahrnehmung (p=0,03) verglichen mit der Placebogruppe (p=0,36)





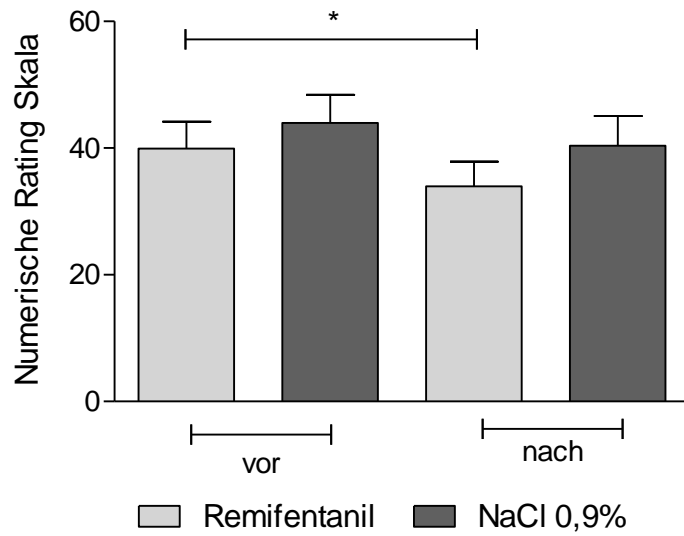
**Abbildung 22:**

**Suprathreshold- Test bei 4°C mit Capsaicin**

Vergleich des subjektiven Schmerzempfindens bei 4°C am nicht-dominanten, mit Capsaicin vorbehandelten Arm bei Untersuchungs (Remifentanyl)- und Kontrollgruppe (NaCl 0,9%)

3.7.2. Kälteschmerz bei 4°C ohne Capsaicin

Im Vergleich zum Capsaicin- vorbehandelten Arm zeigte sich am rechten Arm bereits initial eine höhere Schmerzwahrnehmung, sowohl der Remifentanylgruppe mit einem NRS- Wert von  $39,9 \pm 4,3$ , als auch und in der Kontrollgruppe mit einem NRS- Wert von  $43,9 \pm 4,4$ . Nach Beendigung der Infusion waren im Vergleich zum linken Arm weiterhin erhöhte NRS-Werte zu beobachten. In der Remifentanylgruppe wurde ein NRS- Wert von  $33,9 \pm 3,9$  detektiert ( $p=0,01$ ), in der Kontrollgruppe ein NRS- Wert von  $40,4 \pm 4,7$  ( $p=0,58$ ). Allein die Untersuchungsgruppe zeigte ein signifikantes Absinken der Schmerzintensität nach Remifentanylinfusion. In den Endpunkten konnten keine statistisch relevanten Unterschiede demonstriert werden ( $p=0,3$ ).



**Abbildung 23:**

**Suprathreshold- Test bei 4°C ohne Capsaicin**

Vergleich des subjektiven Schmerzempfinden bei 4°C am dominanten, unbehandelten Arm vor und nach Infusion bei Untersuchungs (Remifentanyl)- und Kontrollgruppe (NaCl 0,9%)

### 3.8. Zusammenfassung der Ergebnisse

	Opioid Remifentanyl	Placebo NaCl
<b>Kälteempfinden</b>		
mit Capsaicin	-	-
ohne Capsaicin	-	-
<b>Wärmeempfinden</b>		
mit Capsaicin	-	-
ohne Capsaicin	-	-
<b>Kälteschmerz</b>		
mit Capsaicin	-	-
ohne Capsaicin	-	-
<b>Hitzeschmerz</b>		
mit Capsaicin	+	-
ohne Capsaicin	-	-
<b>Subjektives Schmerzempfinden 48°C</b>		
mit Capsaicin	-	-
ohne Capsaicin	-	-
<b>Subjektives Schmerzempfinden 4°C</b>		
mit Capsaicin	-	-
ohne Capsaicin	-	-

#### Abbildung 24:

#### Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse mit Darstellung einer statistisch signifikanten Hyperalgesie nach Opioidentzug (+) oder keiner statistisch signifikanten Hyperalgesie (-). Interessanterweise zeigten die Probanden, im Gegensatz zur Applikation eines Hitzeschmerzes, beim subjektiven Schmerzempfinden keine statistisch signifikante Zunahme der Schmerzwahrnehmung.

## **4. Diskussion der Ergebnisse**

### **4.1. Interpretation der Ergebnisse**

Eine pronozizeptive Wirkung von Opioiden konnte in labor- und tierexperimentellen Arbeiten vielfach gezeigt werden. Wie bereits zuvor beschrieben wurden verschiedene molekulare Mechanismen für dieses Phänomen nachgewiesen. Als ein potenzieller molekularer Mechanismus wurde laborexperimentell demonstriert, dass es nach Gabe eines Opioides zu einer Sensitivierung des Hitzerezeptors transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) kommt und nachfolgend in tierexperimentellen Studien zu einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit der Tiere (Spahn et al. 2013). Der TRPV1-Rezeptor befindet sich ubiquitär im peripheren und zentralen Nervensystem und wird in den Nozizeptoren mit dem  $\mu$ - Opioid-Rezeptor co- exprimiert (Endres-Becker et al. 2007).

Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass die bislang erhobenen laborexperimentellen Daten der Hyperalgesie bei Opioidentzug auch bei gesunden Probanden nachzuweisen sind.

Die Bedeutung dieses Phänomens im klinischen Alltag ist bis heute nicht abschließend geklärt. Einzelne Studien an Probanden und Patienten haben teilweise widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Während die überwiegende Anzahl an Untersuchungen mit gesunden Probanden einen eindeutigen Hinweis auf eine verstärkte Schmerzwahrnehmung nach Abklingen der analgetischen Wirksamkeit von Opioiden ergeben haben (Koppert et al. 2003; Angst et al. 2003; Laulin et al. 2002), konnte diese Beobachtung bei Patienten, die intraoperativ mit Opioiden behandelt wurden, in der postoperativen Phase nicht nachgewiesen werden (Cortinez et al.,2001; Lee et al. 2005). Die vorliegende Studie soll zeigen, ob bereits der kurzzeitige und einmalige Einsatz von Opioiden mit einer Hyperalgesie nach Absetzen des Medikamentes einhergeht. Hierfür wurde ein Capsaicin- induziertes Schmerzmodell gewählt.

Weiter soll in dieser Arbeit untersucht werden, welchen subjektiven Stellenwert und damit verbundene klinische Relevanz diese Hyperalgesie hat.

Für die Untersuchung an diesem Capsaicin- induzierten Schmerzmodell wurden quantitativ sensorische Testmethoden gewählt. Im Rahmen dieser Testungen wurden

thermische Empfindungs- und Schmerzschwellen ermittelt. Des Weiteren wurde die Veränderung des subjektiven Schmerzempfindens untersucht. Aufgrund der günstigen pharmakologischen Eigenschaften wurde als Opioid Remifentanil gewählt. Es besitzt eine kurze kontextsensitive Halbwertszeit (Minto et al. 1997) und bietet daraus resultierend eine gute Steuerbarkeit.

Beginnend mit der Messung der Empfindungsveränderungen sollten die Probanden den Umgang mit Untersuchungsmethode und Thermode verinnerlichen. Hier zeigte sich, dass das verwendete Studienmodell schnell verstanden und effektiv angewandt werden konnte. Des Weiteren konnten abnorme Temperaturempfindlichkeiten, wie zum Beispiel Allodynien detektiert werden, welche jedoch nicht auftraten.

Im Capsaicin- induzierten Schmerzmodell konnte nach dem Absetzen des Opioides sowohl bei dem mit Capsaicin- behandelten Arm als auch auf der Capsaicin- unbehandelten Seite keine signifikante Hyperalgesie für Wärmeempfinden nach Remifentanil- Applikation gezeigt werden. In der Untersuchungsreihe Hitzeschmerz konnte dagegen am mit Capsaicin behandelten Arm eine deutlich gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Hitze und eine damit verbundene signifikant niedrigere Schmerzschwelle demonstriert werden. Die Herabsetzung der Schmerzschwelle ist ein Hinweis für eine Hyperalgesie, die bereits nach einmaliger Gabe auftreten kann.

Während der Remifentanilgabe konnte aufgrund der analgetischen Wirksamkeit des Opioides eine Abnahme dieser Capsaicin- vermittelten Hyperalgesie gezeigt werden. In der Kontrollgruppe zeigte sich dieser Effekt nicht. Nach Beendigung der Remifentanil- oder NaCl- Applikation hingegen kam es ausschließlich in der Remifentanilgruppe zu einer, verglichen mit den Ausgangswerten, deutlichen Hyperalgesie der Probanden bei der Anwendung schmerzhafter Hitzereize. In der Kontrollgruppe war dieses Phänomen nicht zu beobachten. Hier zeigten sich auch nach Beendigung der Infusion weiter steigende Temperaturen für Wärmeempfindung und Hitzeschmerz. Die Probanden zeigten eine Habituation auf die applizierten thermischen Reize.

Weiter zeigt sich die Beobachtung, dass Remifentanil und Capsaicin einen Einfluss auf die Wahrnehmung von Kältereizen im Sinne von Kälteschmerz haben. Die Probanden der Untersuchungsgruppe zeigten während laufender Infusion eine deutlich herabgesetzte Schmerzschwelle. Auch subjektiv haben die Probanden der

Remifentanilgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere Kälteempfindung und damit verbundenen Kälteschmerz. Einen Erklärungsansatz hierfür könnte eine Interaktion mit weiteren Rezeptoren der Familie der TRP- Kanäle darstellen. So wird beschrieben, dass der TRPM8- Rezeptor mitverantwortlich in Detektion und Verarbeitung von Kältestimuli ist. Auch der TRPA1- Rezeptor, welcher auf sensorischen Neuronen in rund der Hälfte der Fälle mit TRPV1- Rezeptoren coexprimiert wird (Gentry et al. 2010) scheint modulierende Funktion auf das Empfinden von Kältestimuli zu haben. Eine kürzlich veröffentlichte Studie an Ratten zeigt, dass ein Kältestimulus nach Capsaicin- Injektion in seiner Schmerzhaftigkeit abnimmt und nach Gabe von TRPA1- Rezeptorantagonisten und TRPV1- Rezeptorantagonisten deutlich zunehmend ist (Honda et al. 2014). Ob dies jedoch der einzige modulierende Faktor auf Kälteantwort ist wird kontrovers diskutiert.

Zusammengefasst zeigen die Probanden der Remifentanil- Gruppe im Capsaicin-induzierten Schmerzmodell eine Hyperalgesie nach einmaliger Gabe und Beendigung der Opioidzufuhr. Für die Kontrollgruppe konnte dieses Phänomen nicht gezeigt werden. Es konnte demonstriert werden, dass die zuvor labor- und tierexperimentell erhobenen Daten auch auf den Menschen übertragbar sind. Bei den mit Capsaicin vorbehandelten Probanden war der Effekt der Hyperalgesie am ausgeprägtesten. Wie tierexperimentelle Untersuchungen gezeigt haben, ist dies auf die Eingangs beschriebene Phosphorylierung und Sensitivierung des TRPV1- Rezeptors zurückzuführen. Es bleibt deshalb zu vermuten, dass auch unter klinischen Bedingungen das Absetzen von Opioiden zu einer Zunahme der Schmerzwahrnehmung, insbesondere bei Vorbehandlung mit dem TRPV1- Agonisten Capsaicin, und damit verbundenen Hyperalgesie auf thermische Reize führt.

Um die beobachteten Effekte weiter zu spezifizieren, wurden die Untersuchungen auf das subjektive Schmerzempfinden der Probanden ausgedehnt (Thermisches Schmerzempfinden, Suprathresholds). Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass die subjektive Schmerzempfindung der Probanden sowohl für Hitze als auch für Kälte durch eine vorangegangene Opioidbehandlung nicht gesteigert werden kann. Es kann postuliert werden, dass die vereinzelt beobachtete Abnahme der Schmerzschwelle am ehesten auf eine Habituation, d.h. eine Abnahme der Schmerzwahrnehmung durch repetitive Stimuli, zurück zu führen ist (Jepma et al. 2014).

Bei detaillierter Betrachtung des subjektiven Schmerzempfindens für Kälte (Suprathreshold) bei 4°C zeigt sich, wie auch bei den absoluten Werten, dass der vorgegebene Kälteschmerz ein niedrigeres subjektives Schmerzempfinden bei den Probanden hervorruft. Die Capsaicin Behandlung führt zu einer Abnahme der Schmerzschwelle für Kältereize. Dies könnte auf den Cross-Talk von TRPV1-Ionenkanälen mit Mitgliedern der TRP-Ionenkanäle, die an der Thermotransduktion schmerzhafter Kältereize beteiligt sind, zurück zu führen sein. In experimentellen Studien anderer Arbeitsgruppen konnte gezeigt werden, dass die TRPV1 Aktivierung zur Desensitivierung dieser Ionenkanäle führen kann (Numazaki et al. 2003; Spahn V et al. 2009). Probanden, die mit Capsaicin vorbehandelt wurden, reagieren auf Kältereize durch eine TRPV1 vermittelte Desensitivierung der Kälterezeptoren, deshalb unempfindlicher auf Kältereize. Auch nach Beendigung der Applikation des Opioides kommt es zu keiner Hyperalgesie auf Kältereize sondern zu einer Abnahme der Schmerzschwelle für persistierende Kälteschmerzreize.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Gabe von Remifentanil in unserem Capsaicin-induzierten Schmerzmodell zu einer Hyperalgesie bei den Probanden auf thermische Hitzeschmerzreize führt. Das subjektive Schmerzempfinden der Probanden beim Hitzeschmerz bleibt hiervon jedoch unberührt. Interessanterweise konnten diese Hyperalgesie bei schmerzhaften Kältereizen nicht nachgewiesen werden. Die Untersuchung legt eine Beteiligung des TRPV1-Rezeptors (Hitzerezeptor) an der Opioid-Induzierten Hyperalgesie nahe.

#### **4.2. Einordnung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand**

Die Opioid-Induzierte Hyperalgesie wird bis heute in der Literatur kontrovers diskutiert. Fishbain fasst 2009 den aktuellen Literaturstand in seinem Cochrane Review mit der Aussage zusammen, dass es letztendlich noch keinen Beweis für oder gegen das Vorhandensein der Opioid-Induzierten Hyperalgesie gibt. Sicher ist wohl nur, dass sie bei gesunden Probanden nachweisbar ist. Betrachtet man vorhandene Studien einzeln, ergibt sich weiter ein inhomogenes Bild. Diverse Studien belegen eine Hyperalgesie zu einem definierten Zeitpunkt nach Remifentanilgabe (Chia et al. 1999, Joly et al. 2005, Davis et al. 2007, Crawford et al. 2006, Guinard et al. 2000). So zeigen Joly et al in einer Studie mit 65 Probanden, dass hohe intraoperative Dosen Remifentanil die Entstehung von sekundärer Hyperalgesie postoperativ begünstigen, diese aber mit

Ketamin gemindert werden kann (Joly et al. 2005). Rauf et al. zeigten 2005, dass Patienten nach einer Operation am Herzen mit Remifentanil- Applikation einen gesteigerten Opioidbedarf, verglichen mit einer Kontrollgruppe, postoperativ haben. Dagegen können Cortinez et al. im Vergleich von Remifentanil- lastiger Narkose und Sevofluran- lastiger Narkose keine signifikanten Unterschiede postoperativ nachweisen (Cortinez et al. 2001). Lee und Kollegen verglichen 2005 Remifentanil und Stickstoffmonoxid (NO) hinsichtlich ihrer analgetischen Wirkung und konnten ebenfalls zeigen, dass in beiden Untersuchungsgruppen keine signifikanten Unterschiede postoperativ vorherrschen (Lee et al. 2005).

In unserer Untersuchung konnten wir zeigen, dass bereits die einmalige Gabe eines Opioids mit einer Hyperalgesie nach Hitzeschmerzapplikation, aber nicht bei der Stimulation mit Kälteschmerz, einhergeht. Interessanterweise war dies nur durch die Verwendung quantitativer sensorischer Testverfahren (QST) nachweisbar. Das subjektive Schmerzempfinden dieser Probanden war hiervon nicht beeinträchtigt. Der Grund für diesen Unterschied bleibt unklar. Eine Limitation der Untersuchung ist sicherlich, dass die Untersuchung ausschließlich an gesunden jungen Probanden durchgeführt wurde. Eine Übertragung der gewonnenen Ergebnisse in den klinischen Alltag ist sicherlich unzulässig. Diese Diskrepanz zwischen Proband und Patient ist auch in der Literatur beschrieben (Wilder- Smith u. Arendt- Nielsen 2006). So ist davon auszugehen, dass ein postoperativ empfundener Schmerz nicht mit Schmerzinduktionen klinischer Studien vergleichbar ist. Eine weitere Limitation liegt in der Dosisabhängigkeit des Effektes der Hyperalgesie. In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine höhere Dosis des jeweils verwendeten Opioides mit einer stärkeren Hyperalgesie einhergeht. In der vorliegenden Studie wurde der Dosiseffekt hierbei nicht berücksichtigt.

Um einen Therapieansatz in der Opioid- Induzierten Hyperalgesie zu etablieren, muss hinreichend geklärt werden, welche Rezeptoren und/oder Signalkaskaden für die Entstehung einer Opioid- Induzierten Hyperalgesie verantwortlich sind. Die Arbeitsgruppe um Koppert und Kollegen hat in diversen laborexperimentellen und klinischen Studien gezeigt, dass dem N- Methyl-D- Aspartat (NMDA)- Rezeptor bei der Entstehung einer Hyperalgesie eine Rolle zugeschrieben werden muss (Angst MS 2006, Lee et al. 2011). So zeigt unter anderem eine Studie an zehn Probanden, dass eine Remifentanil- Induzierte Hyperalgesie mit dem NMDA- Rezeptor- Antagonisten S-



Ketamin gemindert werden kann und dient als Beweis, dass das NMDA- Rezeptor-System bei der Entstehung einer Hyperalgesie involviert ist (Angst et al. 2003). Neben dem NMDA- Rezeptor scheint der TRPV1- Rezeptor eine wichtige und viel bedeutende Rolle in der Entstehung der Opioid- Induzierten Hyperalgesie zu spielen. Bereits 1997 charakterisierten Caterina und Kollegen den TRPV1- Rezeptor als Rezeptor, der unter anderem mittels Hitze und Capsaicin sensorische Neurone aktiviert, um toxische Reize an das ZNS zu leiten. Er dient somit als Verarbeitungswerkzeug zur Detektion von schmerzhaften, thermalen Reizen (Caterina et al. 1997). Dies als Grundlage, führten Caterina und Kollegen weiterführende Studien durch und konnten 2000 zeigen, dass TRPV1- knock out Mäuse eine verminderte Sensibilität hinsichtlich Entzündungsschmerz aufweisen und unempfindlicher auf Capsaicin- Induzierten Hitzeschmerz reagieren (Caterina et al. 2000). Somit war ein Beweis geschaffen, dass der TRPV1- Rezeptor eine bedeutende Rolle in der Hitze- und Capsaicin- Induzierten Schmerzentstehung einnehmen muss. Wie in unserer Untersuchung gezeigt, spielt der TRPV1- Rezeptor eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Opioid- Induzierten Hyperalgesie. Die Blockade dieses Ionenkanals könnte ein potentiell therapeutisches Target darstellen, mit dem auch die durch Opioide vermittelte Hyperalgesie gehemmt werden kann.

In Zusammenschau mit den molekularen Ergebnissen von Spahn und Kollegen bei denen  $\mu$ - Rezeptoren transferierte Zellen mit Remifentanyl inkubiert und anschließend ausgewaschen wurden, zeigte sich, dass sich eine gesteigerte cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP)- Aktivität nachweisen lässt, was wiederum eine Überaktivität des TRPV1- Rezeptors zur Folge hatte (Spahn et al. 2013).

Auf unsere Studie übertragen, lässt sich demnach eine Capsaicin vermittelte Opioid-Induzierte Hyperalgesie durch Sensitivierung des TRPV1- Rezeptors erstmals an Probanden nachweisen.

Um den aktuellen Wissensstand klinisch zu etablieren wird die Therapie der Opioid-Induzierten Hyperalgesie mittels Rezeptorantagonisten diskutiert. Dabei sollten diese die protektive Eigenschaft des TRPV1- Rezeptors, vor Hyperthermie und Verbrennungen zu schützen, nicht mindern (Szolcsányi und Printér 2013).

Hierzu bestehen bereits Studien, die eine positive Wirkung von TRPV1- Rezeptor-Antagonisten bestätigten. So zeigten Wu und Kollegen 2008, dass der Rezeptorantagonist AMG 0347 eine Capsaicin- Induzierte Hyperalgesie abmildern kann. Aber auch NMDA- Rezeptor- Antagonisten stehen weiterhin im Blickpunkt der Wissenschaft. Für sie liegt aktuell jedoch keine eindeutige Studienlage vor. Einerseits zeigen Veröffentlichungen eine Wirkung von NMDA- Rezeptor- Antagonisten (Joly et al. 2005), andere wiederum widerlegen diese Ergebnisse (Luginbühl et al. 2003). Auch Therapieansätze mit Clonidin ( $\alpha$ 2- Agonist) (Koppert et al. 2003) oder die Kombination und/oder Wechsel von Opioiden (Koppert W 2007) zeigen positive Auswirkungen auf das Verhindern einer Opioid- Induzierten Hyperalgesie. Ebenso konnte in einer MRT- Studie gezeigt werden, dass eine Hyperalgesie mit Nichtsteroiden Antirheumatika (NSAR) befriedigend therapiert werden kann (Herrndobler et al. 2009.) Unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse, die keine Zunahme der Hyperalgesie beim subjektiven Schmerzempfinden der Patienten zeigt, ist die Bedeutung dieser Hyperalgesie nach kurzzeitiger Anwendung von Opioiden eher zu vernachlässigen. Aus Angst vor einer Hyperalgesie durch Opioide darf dieses Medikament den Patienten sicherlich nicht vorenthalten werden.

## 5. Zusammenfassung

Opioide stellen bis heute die mit Abstand potentesten Medikamente in der Therapie von Schmerzen dar.

Sie stehen im Verdacht eine Opioid- Induzierte Hyperalgesie zu verursachen, was den behandelnden Ärzten und Patienten mehr Schmerz nach abruptem Absetzen suggeriert. Um dieser vermehrten Schmerzempfindung entgegenwirken zu können, muss geklärt werden, welche Rezeptoren und damit verbundenen Signalkaskaden zur Entstehung einer Opioid- Induzierten Hyperalgesie führen. Hierbei gibt's es verschiedene Ansatzpunkte. In der vorliegenden Arbeit konnten wir erstmals zeigen, dass die Capsaicin- vermittelte Sensitivierung des TRPV1- Rezeptors auch bei Probanden mit einer stärkeren Hyperalgesie nach Opioidgabe auf schmerzhafte Hitzereize einhergeht. Subjektiv nehmen die Probanden diesen thermischen Reiz aber nicht als stärker schmerzhaft wahr. Interessanterweise konnte auf Kältereize keine Verstärkung der Hyperalgesie nach Opioidgabe gezeigt werden. Dies unterstreicht die herausragende Bedeutung des TRPV1- Rezeptors für die Entstehung der durch Opioide vermittelten Hyperalgesie.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass die molekular und tierexperimentell erworbenen Kenntnisse hinsichtlich der Mitbeteiligung des TRPV1- Rezeptors bei der Entstehung einer Hyperalgesie klinisch auf den Menschen übertragbar sind und eine signifikante Hyperalgesie beim Hitzeschmerz nach Remifentanilgabe nachgewiesen werden kann.

Die Sensitivierung des TRPV1- Rezeptors spielt somit eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Opioid- Induzierten Hyperalgesie. Da es zu keiner Veränderung der subjektiven Schmerzwahrnehmung bei Hitzereiz kommt, ist die klinische Bedeutung dieser Beobachtung zum jetzigen Zeitpunkt nicht klar. In weiterführenden Untersuchungen an Patienten muss die Bedeutung dieser Hyperalgesie nach der Gabe von Opioiden weiter diskutiert werden.

## **I. Abkürzungsverzeichnis**

ASA	American Society of Anesthesiologists
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CFA	Complete Freund Adjuvans
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
DFNS	Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii (und weitere)
G	Gauge (Einheit der Kanülengröße)
G- Protein	Guaninnukleotid- bindendes Protein
GTP	Guanosintriphosphat
K <sup>+</sup>	Kalium
li	links
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
n.d.	nicht detektiert
NMDA	N- Methyl-D- Aspartat
NRS	numerische Ratingskala
OIH	Opioid- Induzierte Hyperalgesie
p- Wert	probability- value (Signifikanzwert)
PKA	Proteinkinase A
QST	Quantitativ sensorische Testung
re	rechts
S	Seite
sog.	sogenannt
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
TRPV 1	transient receptor potential vanilloid 1
TSA II	Quantitative Neurosensory Analyzer

VAS	visuelle Analogskala
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## II. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Schematische Schmerzweiterleitung (Kuner R 2010)
- Abb. 2:** modifiziertes WHO Stufenschema (Blondell et al. 2013)
- Abb. 3:** Durch Opioid aktivierter Opioidrezeptor
- Abb. 4:** Opioidentzug und TRPV1- Aktivierung
- Abb. 5:** TSA- II Medoc Ltd. Advanced Medical Systems
- Abb. 6:** Thermode
- Abb. 7:** Visuelle Analogskala (VAS)
- Abb. 8:** Schematischer Untersuchungsablauf
- Abb. 9:** Schematischer Untersuchungsablauf Messzyklus Temperaturempfinden und -schmerz
- Abb. 10:** Schematischer Untersuchungsablauf Messzyklus Suprathreshold
- Abb. 11:** Schematische Darstellung der Untersuchungszeitpunkte
- Abb. 12:** Kälteempfinden mit Capsaicin
- Abb. 13:** Kälteempfinden ohne Capsaicin
- Abb. 14:** Wärmeempfinden mit Capsaicin
- Abb. 15:** Wärmeempfinden ohne Capsaicin
- Abb. 16:** Kälteschmerzschwellen mit Capsaicin
- Abb. 17:** Kälteschmerzschwellen ohne Capsaicin
- Abb. 18:** Hitzeschmerzschwellen mit Capsaicin
- Abb. 19:** Hitzeschmerzschwellen ohne Capsaicin
- Abb. 20:** Suprathreshold- Test bei 48°C mit Capsaicin
- Abb. 21:** Suprathreshold- Test bei 48°C ohne Capsaicin
- Abb. 22:** Suprathreshold- Test bei 4°C mit Capsaicin
- Abb. 23:** Suprathreshold- Test bei 4°C ohne Capsaicin
- Abb. 24:** Zusammenfassung der Ergebnisse

### **III. Tabellenverzeichnis**

- Tab. 1:** Kälteempfinden
- Tab. 2:** Wärmeempfinden
- Tab. 3:** Kälteschmerz
- Tab. 4:** Hitzeschmerz
- Tab. 5:** Hitzeschmerz bei 48°C
- Tab. 6:** Hitzeschmerz bei 4°C

#### IV. Literaturverzeichnis

- Alvarez V, Arttamangkul S, Williams JT (2001) A RAVE about opioid withdrawal. *Neuron* **32**: 761-3.
- Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M (2003) Short-term infusion of the  $\mu$ -opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* **106**: 49-57.
- Angst MS, Clark JD (2006) Opioid- induced Hyperalgesia: A qualitative systemic review. *Anesthesiology* **104**: 570-587.
- Azevedo São Leão Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Teixeira M (2006) The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer* **14**(11): 1086-93.
- Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, Finnerup NB, Haanpää M, Hansson P, Hüllemann P, Jensen TS, Freynagen R, Kennedy JF, Magerl W, Mainka T, Reimer M, Rice ASC et al. (2017) Peripheral neuropathic pain: a mechanism- related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* **158**(2): 261–272
- Bie B, Pan ZZ (2003) Presynaptic mechanism for anti- analgetic and anti- hyperalgesic actions on kappa- opioid receptors. *J Neurosci* **23**: 7262- 7268.
- Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM (2013) Pharmacologic Therapy for Acute Pain. *Am Fam Physician.* **87**(11): 766-772.
- Burton AW, Cleeland CS (2001) Cancer pain: progress since the WHO Guidelines. *Pain Practice* **1**(3): 236–242



- Caterina MJ, Schumacher A, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D (1997) The capsaicin receptor: a heat- activated ion channel in the pain pathway. *Nature* **389** (6653): 816- 824
- Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR, Koltzenburg M, Basbaum AI and Julius D (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* **288** (5464): 306-313.
- Caterina MJ (2007) Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **292**(1): R64-76.
- Celerier E, Gonzalez JR, Maldonado R, Cabañero D, Puig MM (2006) Opioid- induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology* **104**: 546-555.
- Chen L, Malarick C, Seefeld L, Wang S, Houghton M, Mao J (2009) Altered quantitative sensory testing outcome in subjects with opioid therapy. *Pain* **143**(1-2): 65- 70.
- Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST (1999) Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth.* **46**: 872-877.
- Chu LF, Angst MS, Clark D (2008) Opioid- induced hyperalgesia in humans: molecular mechanism and clinical consideration. *Clin J Pain* **24**: 479- 496.
- Colpaert FC, Niemegeers CJ, Janssen PA, Maroli AN (1980) The effects of prior fentanyl administration and of pain on fentanyl analgesia: tolerance to and enhancement of narcotic analgesia. *J Pharmacol Exp Ther* **213**: 418- 424.
- Colpaert FC, Fregnac Y (2001) Paradoxical signal transduction in neurobiological systems. *Mol Neurobiol* **24**: 145- 168.

- Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M (2001) No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anesthesia. *Br J Anaesth* **87**(6): 866-9.
- Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, Howard A, Naser B (2006) Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanil for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg* **102**: 1662- 1667.
- Davis MP, Shaiova LA, Angst MS (2007) When opioids cause pain. *J Clin Oncol* **25** (28): 4497- 4498.
- Drdla R, Gassner M, Gingl E, Sandkühler J (2009) Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal. *Science*; **325** (5937): 207-10.
- Endres-Becker J, Heppenstall PA, Mousa SA, Labuz D, Oksche A, Schäfer M, Stein C, Zöllner C (2007) Mu-opioid receptor activation modulates transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) currents in sensory neurons in a model of inflammatory pain. *Mol Pharmacol* **71**(1): 12-8.
- Fishbain DA, Cole B, Lewis J, Gao J, Steel-Rosomoff R (2009) Do Opioids Induce Hyperalgesia in Humans? An Evidence-Based Structured Review. *Pain Med* **10** (5): 829- 839.
- Ferrini F, Trang T, Mattioli TA, Laffray S, Del'Guidice T, Lorenzo LE, Castonguay A, Doyon N, Zhang W, Godin AG, Mohr D, Beggs S, Vandal K, Beaulieu JM, Cahill CM, Salter MW, De Koninck Y (2013) Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl<sup>-</sup> homeostasis. *Nat Neurosci* **16**(2): 183-92.
- Gangadhar M, Mishra R, Sriram D, Yogeeswari P (2014) Future Directions in the Treatment of Neuropathic Pain: A Review on Various Therapeutic Targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets* **13**(1): 63-81.

- Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M (2000) Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphin requirement. *Anesthesiology* **93**: 409- 417.
- Grisel JE, Watkins LR, Maier SF (1996) Associative and non-associative mechanisms of morphine analgesic tolerance are neurochemically distinct in the rat spinal cord. *Psychopharmacology* **128**: 248-55.
- Harada H et al. (1990) Phosphorylated  $\mu$ -opioid receptor purified from rat brains lacks functional coupling with Gi1, GTP-binding protein in reconstituted lipid vesicles. *Neurosci Lett* **113**: 47-49
- Herrndobler F, Koppert W, Ringler R, Maihöfner C (2009) Modulation of cortical pain processing by cyclooxygenase inhibition: a functional MRI study. *Pain* **23**(2): 134- 44.
- Hurley RW, Adams MC, Benzon HT (2013) Neuropathic pain: treatment guidelines and updates. *Curr Opin Anaesthesiol.* **26**(5): 580-7.
- Jepma M, Jones M, Wagner TD (2014) The dynamics of pain: Evidence for simultaneous site-specific habituation and site-nonspecific sensitization in thermal pain. *Pain* **15**(7): 734-746.
- Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M (2005) Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* **103**: 147-55.
- Jordan B, Devi LA. (1996) Molecular mechanism of opioid receptor signal transduction. Recent advances in opioid pharmacology. *Br J Anaesth* **81**: 12-19.
- Koppert W, Sittl R, Scheuber K; Alsheimer M, Schmelz M, Schuttler J (2003) Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S- Ketamine and clonidine in humans: *Anesthesiology* **99**: 152-159.

- Koppert W (2005) Opioid- induced analgesia and hyperalgesia. *Pain* **19**(5): 386-90, 392-394.
- Koppert W (2007) Opioid induced hyperalgesia- Pathophysiology and clinical relevance. *Acute Pain* **9**: 21-34.
- Kuhar MJ, Pert CB, Snyder SH (1973) Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature* **245**(5428): 447-50.
- Kuner R (2010) Central mechanism of pathological pain. *Nat Med.* **16** (11):1258-66.
- Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB Rivat C, Chauvin M, Simonnet G (2002) The role of ketamine in preventing fentanil- induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* **94**: 1263- 1269.
- Lee LH, Irwin MG, Lui SK (2005) Intraoperative remifentanil- infusion does not increase postoperative opioid consumption compared with 70% nitrous oxide. *Anesthesiology* **102**: 398- 402.
- Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L (2011) A comprehensive review of opioid- induced hyperalgesia. *Pain Physician* **14**(2): 145-61.
- Low Y, Clarke CF, Huh BK (2012) Opioid- induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanism and management. *Singapore Med J* **53**(3): 357-60.
- Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen- Felix S, Arendt- Nielsen L, Curatolo M (2003) Modulation of remifentanil- induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small- dose ketamine in humans. *Anesth Analg* **96**: 726- 732.
- Magerl, W; Fuchs, P; Meyer R, Treede R-D (2001) Role of capsaicin- insensitive nociceptors in cutaneous pain and secondary hyperalgesia. *Brain* **124**: 1754-1764.

- Mao J, Price DD, Mayer DJ (1995) Experimental mononeuropathy reduces the anti-nociceptive effects of morphine: Implications for common intracellular mechanism involved in morphine tolerance and pain. *Pain* **61**: 353-364.
- Mao J, Price DD, Mayer DJ (1995) Mechanism of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* **62**: 259-274.
- Mao J (1999) NMDA and opioid receptors: Their interactions in anti-nociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Rev* **30**: 289-304.
- Mao J, Sung B, Ru-Rong J, Grewo L (2002) Neuronal apoptosis associated with morphine tolerance: Evidence for an opioid-induced neurotoxic mechanism. *J Neurosci* **22**: 7650-7661.
- Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G (2002) Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: Implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. *J Neurosci* **22**: 8312-8323.
- Marek P, Ben Eliyahu S, Gold M, Liebeskind JC (1991) Excitatory amino acid antagonists (kynurenic and MK-801) attenuate the development of morphine tolerance in the rat. *Brain Research* **547**: 77-81.
- Minto CF, Schnider TW, Shafer SL (1997) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology*, **86**: 24-33.
- Mitchell JM, Basbaum AI, Fields HL (2000) A locus and mechanism of action for associative morphine tolerance. *Nat. Neurosci* **3**: 47-53
- Narita M, Mizoguchi H, Nagase H, Suzuki T, Tseng LF (2001) Involvement of spinal protein kinase C gamma in the attenuation of opioid-mu-receptor mediated G-protein activity after chronic intrathecal administration of [D-Ala<sup>2</sup>, N-Mephe<sup>4</sup>, Gly-OI<sup>5</sup>] enkephalin. *J Neurosci* **21**: 3715-3720.

- Nestler EJ, Aghajanian GK (1997) Molecular and cellular basis of addiction. *Science* **278**: 58-63.
- Pert CB, Snyder SH (1973) Opiate receptor:demonstration in nervous tissue. *Science* **179**: 1011-1014.
- Pert CB, Pasternak G, Snyder SH (1973) Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain. *Science* **182**(4119): 1359- 1361.
- Price DD (2000) Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* **288**(5472):1769-72.
- Rauf K, Vohra A, Fernandez- Jimenez P, O’Keeffe N, Forrest M (2005) Remifentanil infusion in association with fentanyl- popofol anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery: Effects on morphine requirement and postoperative analgesia. *Br J Anaesth* **95**: 611- 5.
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD et al. (2006) Quantitative Sensory Testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standarized Protocol and Reference Values, *Pain* **123**(3): 231-243
- Schmitz R (1985) Friedrich Wilhelm Sertuner and the discovery of morphine. *Pharm Hist* **27**: 61-74.
- Silverman S (2009) Opioid Induced Hyperalgesia: Clinical Implications for the Pain Practitioner. *Pain Physician* **12**: 679-684.
- Spahn V, Fischer O, Endres-Becker J, Schäfer M, Stein C, Zöllner C (2013) Opioid withdrawal increases transient receptor potential vanilloid 1 activity in a protein kinase A-dependent manner. *Pain* **154**(4): 598-608.
- Szolcsányi J, Pintér E (2013) Transient receptor potential vanilloid 1 as a therapeutic target in analgesia. *Expert Opin Ther Targets* **17**(6): 641-57.

- Špicarova D, Paleček J (2008) The Role Of Spinal Cord Vanilloid (TRPV1) Receptors In Pain Modulation. *Physiol. Res.* **57** Suppl 3: 69-77.
- Stanton- Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P (1995) Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* **63**: 127-133
- Tawfic QA; Faris AS; Date RR (2013) The Dilemma of Opioid- Induced Hyperalgesia and Tolerance in Chronic Opioid Therapy *Sultan Qaboos Univ Med J.* **13**(1): 185-187.
- Numazaki M, Tominaga T, Takeuchi K, Murayama N, Toyooka H, Tominaga M (2003) Structural determinant of TRPV 1 desensitization interacts with calmodulin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **100**(13): 8002–8006.
- Trujillo KA, Akil H (1991) Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* **251**: 85-87.
- Welzing L; Link F; Junghaenel S, Oberthuer A, Harnischmacher U, Stuetzer H, Roth B (2013) Remifentanil- Induced Tolerance, Withdrawal or Hyperalgesia in Infants: A Randomized Controlled Trial. RAPIP Trial: Remifentanil- Based Analgesia an Sedation of Paediatric Intensive Care Patients. *Neonatology* **104**(1): 34-41.
- Wilder- Smith OH, Arendt- Nielsen L (2006) Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology* **104**: 601-607.
- Whistler JI et al.(1999) Functional dissociation of  $\mu$ -opioid receptor signaling and endocytosis: implications for the opiate tolerance and addiction. *Neuron* **23**: 737-746.
- Wu C, Gavva NR, Brennan TJ (2008) Effect of AMG 0347, a transient receptor potential type V1 receptor antagonist, and morphine on pain behavior after plantar incision. *Anesthesiology* **108**(6): 1100-1108.

Wu Y, Liu Y, Hou P, Yan Z, Kong W, Liu B, Li X, Yao J, Zhang Y, Qin F, Ding J (2013) TRPV1 Channels Are Functionally Coupled with BK(mSlo1) Channels in Rat Dorsal Root Ganglion (DRG) Neurons. *PloS One* **8**(10): e78203.

Zoellner C, Schäfer M (2008) Opioids in anesthesia. *Anaesthesist* **57**: 729-742.

Zoellner C (2010) Do opioids induce hyperalgesia? *Anaesthesist*. Nov;**59**(11):983-6, 988-93.

Zylicz Z, Twycross R (2008) Opioid- induced hyperalgesia may be more frequent than previously thought. *J Clin Oncol* **26**: 1564; author reply 1565.

Freye E „Opiode in der Medizin“, 8. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg 2010, S. 81

Freye E und Latasch L Toleranzentwicklung unter Opioidgabe- Molekulare Mechanismen und klinische Bedeutung. „Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther“ (Jan 2003), Band 38, Nr. 1, S. 14-26

Gallacchi G und Pilger B, „Schmerzkompodium, Schmerzen verstehen und behandeln“ 1. Auflage, G.- Thieme- Verlag, Stuttgart 2001, S. 72-78

Heck M und Fresenius M, „Repetitorium Anästhesiologie“, 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin/ Heidelberg 2004, S. 42

Karow T und Lang- Roth R, „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“, 19. Auflage, Thomas Karow (Verlag), Pulheim 2011, S. 445 und S. 508

Schmidt RF und Lang F, „Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie“, 30. Auflage, Springer Verlag Heidelberg 2007, S. 335

Trepel M, „Neuroanatomie.“, 3. Auflage, Urban& Fischer, München 2004, S. 81 und 85-87



## V. Danksagung

Mein großer Dank gilt Prof. A. E. Goetz und Prof. C. Zöllner. Beide haben mir ermöglicht, dieses großartige Thema zu untersuchen und mich über die vielen Jahre in jeglicher Form außerordentlich unterstützt. Alle Phasen dieser Arbeit wurden von beiden energisch, professionell und warmherzig begleitet.

Weiter möchte ich Dr. Iris Eichler meinen großen Dank für die vielen Stunden in der Datensammlung, als auch in der Auswertung aussprechen. Ich bin sehr dankbar für die viele Zeit, die sie für Korrekturlesen oder einfache Motivation aufgewendet hat.

Zudem möchte ich mich herzlich bei Frau Daubmann für die Auswertung der statistischen Daten, wie auch für die wiederholten Beratungsgespräche bedanken.

Ich danke allen freiwilligen Probanden für die tolle Mitarbeit und Zuverlässigkeit.

Mein tiefer Dank gilt meinen Eltern Eva und Gerald Heilek, meinem Bruder Stefan Heilek und meinem besten Freund Florian Butz. Sie haben mich stets geduldig unterstützt, mich angetrieben und ausdauernd Mut zugesprochen. Sie haben mir in jeder Situation mit Rat und Tag liebevoll beigestanden. Dafür danke ich Euch aus tiefstem Herzen.

## VI. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

## **VII. Eidesstaatliche Erklärung**

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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

**Unterschrift: .....**