

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Direktor Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Opioidinduzierte Hyperalgesie Bedeutung und klinische Relevanz nach operativen Eingriffen

Dissertation

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

vorgelegt von:

Bettina Wenzl
aus Zwiesel

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 22.02.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Christian Zöllner

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Maximilian Bockhorn

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Schmerz und Anwendungsgebiete von Opioiden	5
1.2 Opioidinduzierte Hyperalgesie	6
1.2.1 Nozizeption	7
1.2.2 Opioidrezeptor	8
1.2.1 Pronozizeptive Mechanismen	9
1.2.2 Aktuelle Studienlage in der klinischen Forschung	12
1.3 Ziel der Studie	15
2. Patienten und Methoden	16
2.1 Auswahl der Patienten	16
2.2 Ablauf der Studie	17
2.3 Messmethoden – QST	18
2.3.1 Thermische Wahrnehmung	18
2.3.2 Mechanische Wahrnehmung	23
2.4 Narkoseführung	25
2.5 Statistische Auswertung	27
3. Ergebnisse	29
3.1 Demographische Daten der Stichprobe und Daten zur Operation	31
3.2 Ergebnisse der Schmerzevaluation	33
3.2.1 Schmerzquantifizierung nach der numerischen Ratingskala	33
3.2.2 Postoperativer Analgetikaverbrauch	34
3.2.3 Kälte- und Wärmedetektionsschwellen	35
3.2.4 Kälteschmerz und überschwellige Schmerzreize	37
3.2.5 Hitzeschmerz und überschwellige Schmerzreize	39
3.2.6 Mechanische Schmerzschwelle und Allodynie	41

4. Diskussion	44
4.1 Diskussion der Ergebnisse	45
4.1.1 Narkoseführung	45
4.1.2 Erklärungsansatz anhand molekularer Mechanismen	47
4.2 Diskussion der Methoden	49
4.2.1 Untersuchungsmethoden	49
4.2.2 Schmerzwahrnehmung	52
4.2.3 Patientenkollektiv	53
4.2.4 Perioperative Medikation	54
4.2.5 Limitationen	55
4.3 Ausblick	56
5. Zusammenfassung	58
6. Zusatzverzeichnisse	60
6.1 Abkürzungsverzeichnis	60
6.2 Abbildungsverzeichnis	62
6.3 Tabellenverzeichnis	63
7. Literaturverzeichnis	64
8. Danksagung	76
9. Lebenslauf	77
10. Eidesstattliche Erklärung	78

1. Einleitung

1.1 Schmerz und Anwendungsgebiete von Opioiden

„Ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verbunden ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (Merskey & Bogduk, 1994). Die Definition für Schmerz der „International Association for the Study of Pain“ (IASP) macht deutlich, dass Schmerz eine subjektive und schwer zu quantifizierende Empfindung ist.

Es wird zwischen akuten und chronischen Schmerzen unterschieden (Treede et al., 2015). Der akute Schmerz ist eine physiologische Funktion des Körpers, die vor Schädigung warnt. Chronischer Schmerz kann Ausdruck einer dauerhaften Reizung von Gewebe sein oder nach einem akuten Schmerzereignis entstehen und persistieren, auch wenn kein Gewebedefekt mehr besteht.

Opioide spielen bei der Therapie akuter Schmerzen eine zentrale Rolle und sind ein unverzichtbarer Bestandteil jeder Allgemeinanästhesie (Bovill et al., 1984). Des Weiteren sind sie in der postoperativen Versorgung von Patienten neben regionalanästhesiologischen Verfahren und Nicht-Opioidanalgetika ein wichtiger Therapiebaustein (Wu & Raja, 2011). Schon ab mittelstarken postoperativen oder posttraumatischen Schmerzen wird zusätzlich zu Nicht-Opioidanalgetika der Einsatz von Opioidanalgetika empfohlen (Laubenthal & Neugebauer, 2009).

Ein weiterer wichtiger Einsatzbereich für Opioide sind tumorbedingte Schmerzen (Caraceni et al., 2012), jedoch auch bei der Behandlung chronischer nicht-tumorbedingter Schmerzen werden Opioidanalgetika eingesetzt. Die Prävalenz von chronischen Schmerzen liegt in der europäischen Bevölkerung zwischen 19 und 37%, wie Befragungen zwischen 2003 und 2010 zeigten (Breivik et al., 2006, 2013). Die S3-Leitlinie zur „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ empfiehlt für einige Krankheitsbilder zwar eine Therapie mit Opioiden, welche jedoch nur zeitlich begrenzt stattfinden sollte (AWMF-Online, 2014). Häufig werden Opioide chronisch Kranken aber trotz mangelnder Langzeitwirkung dauerhaft verordnet (Ballantyne & Mao, 2003). Generell werden in der Therapie von chronisch Schmerzkranken immer mehr Opioide eingesetzt (Schubert et al., 2013). Vom Jahr 2000 bis 2010 erhöhte sich

die Zahl der verordneten opioidhaltigen Präparate für Patienten, die nicht an einer Tumorerkrankung litten, laut einer auf Daten der Krankenkassen (AOK Hessen und Kassenärztliche Vereinigung Hessen) basierenden Studie um 37% auf 4,53% der Versicherten. Die deutsche Schmerzgesellschaft empfiehlt jedoch eine multimodale Therapie, die den Einsatz von Opioiden nur kurzfristig vorsieht (AWMF-Online, 2014), da eine unkritische Anwendung von Opioiden erhebliche negative Folgen mit sich bringen kann (Dhalla et al., 2011). Ein Beispiel hierfür ist die derzeitige „Opioid Krise“ in den Vereinigten Staaten von Amerika: Aufgrund des äußerst breiten und großzügigen Einsatz von Opioiden zur Therapie akuter und chronischer Schmerzen resultierte eine beispiellose Zahl opioidabhängiger Patienten in der Normalbevölkerung (American Society of Addiction Medicine, 2016; Gostin et al., 2017), sodass sich die Regierung im Oktober 2017 genötigt sah, den nationalen Gesundheitsnotstand auszurufen (whitehouse.gov, 2017).

Durch die Einnahme von Opioiden kann es, neben der exzellenten analgetischen Wirkung, auch zu einer Reihe unerwünschter Wirkungen kommen (AWMF-Online, 2014; Zöllner & Schäfer, 2008). Neben der gefürchteten Atemdepression können Obstipation, Übelkeit, Müdigkeit, Juckreiz und Veränderungen der humoralen Immunantwort auftreten (Plein & Rittner, 2018). Schon nach kurzer Anwendung, beispielsweise nach operativen Eingriffen, besteht postoperativ die Gefahr eines chronischen Opioid-Gebrauchs durch den Patienten (Sun et al., 2016). Auch die Beobachtung, dass es nach wiederholter Applikation von Opioiden zu einer Abnahme der Wirksamkeit, einer Opioidtoleranz, kommt, ist ein weithin bekanntes und klinisch höchst relevantes Problem. In den zurückliegenden Jahren wurde ein neues Phänomen im Zusammenhang mit der Gabe von Opioiden bei Patienten intensiv diskutiert: Die paradoxe Beobachtung, dass nach dem Absetzen von Opioiden eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit, die sogenannte *Opioidinduzierte Hyperalgesie* (OIH), beim Patienten nachweisbar ist.

1.2 Opioidinduzierte Hyperalgesie

Neben der analgetischen Wirksamkeit von Opioiden konnte die paradoxe Beobachtung gemacht werden, dass Opiode beim Entzug oder nach Abnahme der analgetischen Wirksamkeit zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit des Patienten führen. Dieses Phänomen wird als opioidinduzierte Hyperalgesie (OIH) bezeichnet (Angst & Clark, 2006). Leider ist dieser Begriff irreführend, suggeriert

er doch, dass Opioide generell zu einer Hyperalgesie beim Patienten führen. Die in Studien gemessene Hyperalgesie ist aber erst nach dem Abklingen der analgetischen Wirksamkeit des Opioids nachweisbar.

In den letzten Jahren konnte eine OIH in mehreren Studien sowohl an Patienten als auch an gesunden Probanden nachgewiesen werden (Fletcher & Martinez, 2014). Bei der OIH werden schmerzhaft Reize nach dem Abklingen der Opioidwirkung als unangenehmer wahrgenommen, als dies vor der Therapie der Fall war (Angst & Clark, 2006; S. H. Kim et al., 2014). Die OIH muss jedoch von der *Opioidtoleranz* unterschieden werden (Vinik & Kissin, 1998). Bei der Opioidtoleranz kommt es nicht zu einer höheren Sensibilität gegenüber schmerzhaften Reizen, sondern bei längerer Gabe, zu einer Abnahme der Wirksamkeit.

Die multimodalen Mechanismen der OIH sind vielschichtig und wurden in den letzten Jahren intensiv untersucht (Roeckel et al., 2016). Um die Mechanismen der OIH zu verstehen, ist es wichtig die Entstehung und Weiterleitung von Schmerzen sowie die molekulare Wirkungsweise von Opioiden zu beleuchten.

1.2.1 Nozizeption

An der Wahrnehmung von Schmerz sind Nervenfasern beteiligt, die mit freien Nervenendigungen enden (Basbaum et al., 2009; R. F. Schmidt et al., 2005). An den Rezeptoren der Nervenendigungen findet die Transduktion statt, also die Umwandlung von thermischen oder mechanischen Reizen in elektrische Potentiale, die Sprache des Nervensystems. Zwei Typen von Nervenfasern leiten Schmerzinformation. Die „schnellen“ Fasern, die den ersten Schmerz vermitteln, sind mitteldicke und myelinisierte *A δ -Fasern*, die wiederum in zwei Typen aufgeteilt werden. *A δ Typ I-Fasern* (HTM, high threshold mechanical nociceptors) reagieren bei mechanischen und chemischen Reizen, aber auch bei hohen Temperaturen über 50°C. Sie können ebenso bei schwächeren Stimuli aktiviert werden, wenn zusätzlich eine Verletzung oder Reizung des Gewebes vorliegt. *Typ II-Fasern* haben niedrigere Schwellen für Hitze und sind verantwortlich für den „ersten“, gut lokalisierbaren Schmerz. Die mechanischen Schmerzschwellen sind hier jedoch höher.

Die langsameren polymodalen *C-Fasern* sind unmyelinisiert und dünn und vermitteln den „späten“ schlecht zu lokalisierenden Schmerz (mechanischer Schmerz sowie Hitzeschmerz) (Basbaum et al., 2009; R. Schmidt et al., 1995).

Außerdem gibt es ruhende Nozizeptoren („silent nociceptors“), die erst aktiv werden, wenn sie durch chemische Triggersubstanzen wie Capsaicin oder Gewebeverletzung stimuliert wurden. Diese können dann ebenfalls zur Hyperalgesie beitragen.

Temperatur- und mechanische Reize aktivieren Ionenkanalrezeptoren vor allem aus der Familie der *TRP-Rezeptoren* (Transient Receptor Potential, TRP) (Venkatachalam & Montell, 2007). Es kommt zum Einstrom von positiv geladenen Ionen in die Zelle und so zur Depolarisation.

Ein gut untersuchtes Beispiel aus dieser Rezeptorfamilie ist der *TRPV1* (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), auch als Vanilloid- oder Capsaicin-Rezeptor bezeichnet, der auf A δ Typ II- sowie C-Fasern exprimiert wird. Er ist verantwortlich für Hitzeempfinden ab Temperaturen von über 43°C, wird aber ebenfalls durch Capsaicin, einem Vanilloid aus der Chilischote, aktiviert (Caterina et al., 1997; Szallasi et al., 2007).

Im Gegensatz hierzu wird der Kältesensor *TRPM8* (Transient Receptor Potential Melastatin 8) (Venkatachalam & Montell, 2007) durch Kälte ab 23°C, aber auch durch Menthol aktiviert (Peier et al., 2002).

Wie bereits beschrieben, werden schmerzhaft mechanische Reize sowohl durch A δ - als auch durch C-Fasern über freie Nervenendigungen vermittelt (Basbaum et al., 2009). Untersuchungen weisen darauf hin, dass hierbei neben TRP-Kanälen auch zweiporige Kaliumkanäle (KCNK) sowie säureempfindliche Protonenkanäle (ASIC) eine Rolle spielen.

1.2.2 Opioidrezeptor

Opioide hemmen im peripheren und zentralen Nervengewebe die Weiterleitung von elektrischen Signalen, welche durch schmerzhaft Reize ausgelöst werden. Opioidrezeptoren sind membranständig und an ein G-Protein gekoppelt (Al-Hasani Ream & Bruchas Michael R., 2011; Connor & Christie, 1999). Es werden drei verschiedene Subtypen unterschieden: κ -, δ - und μ -Opioidrezeptoren. Die im klinischen Alltag verwendeten Opioide binden fast ausnahmslos mit hoher Affinität

am μ -Opioidrezeptor. Bindet ein Opioid an einem dieser Rezeptoren, kommt es intrazellulär zur Spaltung des G-Proteines in eine α - und eine $\beta\gamma$ -Untereinheit. Dadurch werden verschiedene intrazelluläre second messenger Systeme aktiviert, die zur Inhibition der Schmerzweiterleitung führen (Al-Hasani Ream & Bruchas Michael R., 2011; Koppert, 2005; Zöllner, 2010). Die α -Untereinheit hemmt intrazellulär die Adenylatzyklase wodurch die cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) Konzentration absinkt. Es kommt außerdem zu einer Aktivierung von Kaliumkanälen und einem konsekutiven Kaliumausstrom. Die $\beta\gamma$ -Untereinheit bewirkt eine Inhibition von Calciumkanälen und so ein Absinken der intrazellulären Calciumkonzentration. Diese Mechanismen führen zu einer Hyperpolarisierung der Zellmembran mit nachfolgender Unterbrechung der Schmerzweiterleitung.

Neben diesen antinozizeptiven Eigenschaften kommt es ebenfalls zu einer Hochregulation von pronozizeptiven Vorgängen, die nach Beendigung der Opioidzufuhr auftreten und so die Mechanismen der opioidinduzierten Hyperalgesie erklären können (Simonnet & Rivat, 2003).

1.2.1 Pronozizeptive Mechanismen

Eine anschauliche Erklärung für das Phänomen der OIH bietet eine Theorie aus der Psychologie, die „opponent process theory“ (Simonnet & Rivat, 2003; Solomon & Corbit, 1974). Sie besagt, dass ein positiver Prozess (die analgetische Wirkung von Opioiden) immer auch einen negativen Prozess (eine Hyperalgesie) in Gang setzt. Diese Gegenregulation tritt allerdings nicht zeitgleich mit dem positiven Effekt, sondern zeitverzögert ein und wird mit der Zeit stärker. Die tatsächliche Wirkung von Opioiden ist demnach eine Kombination beider Effekte. Direkt nach der Applikation von Opioiden überwiegt der positive analgetische Effekt. Nach Abklingen der analgetischen Wirkung wird der negative Effekt, die hyperalgetische Wirkung, stärker und führt beim Patienten zu einer stärkeren Hyperalgesie als vor Beginn der analgetischen Therapie mit Opioiden.

Roeckel et al. beschreiben darüber hinaus eine Vielzahl von molekularen Mechanismen, die eine vermehrte Hyperalgesie beim Entzug von Opioiden erklären können (Roeckel et al., 2016).

Ein möglicher Mechanismus bei der Entstehung der OIH ist eine Aktivierung des *N-methyl-D-Aspartat-(NMDA-)* Rezeptors (Célèrier et al., 1999). Der NMDA-

Rezeptor ist ein Bestandteil des pronozizeptiven glutaminergen Systems. Es handelt sich dabei um einen Kationenkanal, der bei hyperpolarisierten Zellen durch ein extrazelluläres Magnesiumion geblockt und somit inaktiv ist (R. F. Schmidt et al., 2005). Erst bei einem positiven Membranpotential (beispielsweise durch wiederholte Schmerzreize) löst sich das Magnesiumion, der Rezeptor wird aktiv und wirkt als „Verstärker“ für nachfolgende Reize. NMDA-Rezeptoren sind somit ein wesentlicher Bestandteil der *Langzeitpotenzierung*, einem neuronalen Lernprozess. Bei der Langzeitpotenzierung handelt es sich um eine Form synaptischer Plastizität, bei der eine Synapse für einen gewissen Zeitraum deutlich stärkere elektrische Signale als sonst generieren kann (Sandkühler, 2000). Es kann sich dadurch ein sogenanntes „Schmerzgedächtnis“ bilden, was dann zu chronischen Schmerzen führt. Es wird vermutet, dass schon nach einmaliger Opioidgabe die NMDA-vermittelte Langzeitpotenzierung zu einer OIH führen kann (Drdla et al., 2009).

Sowohl NMDA-Rezeptoragonisten als auch repetitiv verabreichte μ -Rezeptoragonisten selber bewirken außerdem eine *Aktivierung der Proteinkinase C (PKC)*. Die PKC-vermittelte Phosphorylierung von Proteinen führt als negative Rückkoppelung zur Desensibilisierung von μ -Opioidrezeptoren und zur Sensitivierung von NMDA-Rezeptoren (Johnson et al., 2006; Koppert, 2005; Zhao et al., 2012). Diese Effekte verstärken den pronozizeptiven Effekt weiter.

In klinischen Studien konnte unter anderem ein Zusammenhang von NMDA-rezeptorgesteuerten Prozessen mit der OIH gezeigt werden. Die Blockade von NMDA-Rezeptoren durch den NMDA-Antagonist Ketamin kann während, und insbesondere auch nach der Zufuhr von Opioiden, eine Hyperalgesie verhindern (Joly et al., 2005; Koppert et al., 2003). Es konnte in diesen Arbeiten aber nicht gezeigt werden, dass der antinozizeptive Effekt des Ketamins spezifisch für die OIH ist. Insofern ist die Aussagekraft der Studien hinsichtlich der therapeutischen Möglichkeiten der Therapie der OIH deutlich eingeschränkt.

In anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung des μ -Opioidrezeptors auch mit neuroplastischen Veränderungen am *TRPM8* einhergeht. (Basbaum et al., 2009; Venkatachalam & Montell, 2007). Die Arbeitsgruppe um Shapovalov konnte im Zellmodell eine μ -Opioidrezeptor-vermittelte Internalisierung von TRPM8 zeigen, welche zum analgetischen Effekt

von Opioiden beitragen könnte (Shapovalov et al., 2013). Nach Beendigung der Opioidwirkung bei Mäusen mit dem Antagonisten Naloxon kam es zu einer Hochregulation von TRPM8. Passend dazu zeigten TRPM8-/- knockout Mäuse weniger Kältehyperalgesie nach Morphingabe und anschließender Antagonisierung durch Naloxon als Wildtypmäuse. Dies lässt vermuten, dass die Hochregulation der TRPM8-Expression nach Beendigung der Opioidzufuhr zur thermischen Hyperalgesie führt.

Ähnliches trifft für den hitzesensiblen *TRPV1* zu (Endres-Becker et al., 2007). Untersuchungen zufolge kann die Gabe von Opioiden eine deutliche Abnahme von TRPV1 auf Hinterhornanglienzellen bewirken. Dies könnte eine Erklärung für die analgetische Wirkung von Opioiden beim Hitzeschmerz sein. Die Arbeitsgruppe unserer Klinik um Spahn konnte im Zellversuch eine deutliche Hochregulation von TRPV1 beim Entzündungsschmerz auf Spinalganglien- sowie humanen Nierenstammzellen nachweisen (Spahn et al., 2013). Opiode hemmen die TRPV1-vermittelte Hyperalgesie. Beim Entzug von Opioiden konnte in elektrophysiologischen Untersuchungen ein verstärktes Aktionspotential an neuronalen Zellen gezeigt werden. Grund für die erhöhte Aktivität des Ionenkanals ist eine durch den Opioidentzug induzierte verstärkte Phosphorylierung des TRPV1. Tierexperimentell konnte in dieser Untersuchung weiter gezeigt werden, dass die Zunahme der TRPV1-Aktivität beim Opioidentzug mit einer vermehrten Hyperalgesie nach Hitzereiz einhergeht.

Klinisch relevant könnte der 5-Hydroxytryptamine Type 3 (*5-HT 3*) *Rezeptor* sein, dessen Funktionen vielfältig sind (Liang et al., 2011). Neben der Vermittlung von Übelkeit und Erbrechen ist er auch in der Verarbeitung von Schmerzen wichtig und moduliert durch absteigende serotoninerge Bahnen die Schmerzempfindung. Eine Blockade, zum Beispiel durch das in der Klinik zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit verwendete Ondansetron, konnte in Tierversuchen eine OIH verhindern und sogar rückgängig machen (Honkavaara, 1995).

Weitere Erklärungsansätze für ein erhöhtes Schmerzempfinden nach Opioidtherapie beinhalten genetische Polymorphismen des μ -Opioidrezeptor, die Chlorid-Homöostase, die Serin/Threonin Kinase mTOR (mammalian target of rapamycin) und der EphrinB Rezeptor, die mit der Entstehung der opioidinduzierten Hyperalgesie in Verbindung stehen (Roedel et al., 2016).

Auch Geschlecht, Abbauprodukte von Opioiden, applizierte Menge (Roedel et al., 2016) und die Methode des Entzugs des Opioids (Comelon et al., 2016) beeinflussen die OIH.

Durch eine längere Opioidapplikation werden von *Mikrogliazellen und Astrozyten* proinflammatorische Zytokine und Chemokine freigesetzt (Parsadaniantz et al., 2015). Dadurch werden neuroinflammatorische Prozesse in Gang gesetzt. Des Weiteren erhöht sich die Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt, wodurch es zu einer Sensibilisierung vor allem auf Rückenmarksebene und damit zur OIH kommt.

Ein weiterer systematischer Erklärungsansatz, der OIH, ist das System der *deszendierenden Schmerzhemmung* (Sprenger et al., 2018). Durch akuten Opioidentzug kommt es sowohl im Gehirn als auch auf Rückenmarksebene zu einer veränderten Aktivierung in Arealen der Schmerzverarbeitung und -hemmung. Bei gesunden Probanden konnte mittels funktioneller Magnetresonanztomographie nach Remifentanilinfusion eine deutlich höhere Aktivität in Arealen der Schmerzverarbeitung und –hemmung (hintere Insularegion, Thalamus, Amygdala, rostrale ventromediale Medulla, Nucleus cuneiformis, Periaquäduktales Grau) durch Schmerzreize induziert werden als vor Opioidexposition oder bei der Kontrollgruppe.

1.2.2 Aktuelle Studienlage in der klinischen Forschung

Die paradoxe Beobachtung, dass sich nach dem Abklingen der analgetischen Wirksamkeit von Opioiden eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit zeigen kann, wurde erstmals im 19. Jahrhundert beschrieben (Allbutt, 1870). So vermutete Clifford Allbutt 1870 in einer Abhandlung über Opioidabusus, dass durch subkutan verabreichtes Morphin Schmerzen hervorgerufen werden können.

Jedoch erst in den letzten Jahren ist das Phänomen der OIH vermehrt Gegenstand der Forschung geworden. Klinische Studien an gesunden Probanden belegen die Existenz der OIH. Die Bedeutung der klinischen Relevanz wird bis heute kontrovers diskutiert (Fletcher & Martinez, 2014).

Studien mit gesunden Probanden

Die Forschungsgruppe um Koppert konnte bei Probanden zeigen, dass das Schmerzempfinden und die Hyperalgesieareale bei transdermal verabreichten elektrischen Reizen nach dem Abklingen einer vorher niedrigdosierten Remifentanil Gabe (0,1µg/kg/min) verglichen mit einer Placebogruppe zunahmen (Koppert et al. 2003). Lenz et al. verabreichten gesunden Probanden Remifentanil mit einer Plasmakonzentration von 1 bis 2,5 ng/ml und zeigten, verglichen mit Probanden der Placebogruppe, eine höhere Kälteschmerzempfindlichkeit in der Remifentanilgruppe nach Ende der Wirkung des Opioids (Lenz et al., 2011). Die Arbeitsgruppe um Comelon fand heraus, dass die Methode, wie die Gabe von Remifentanil bei gesunden Probanden beendet wird, einen Einfluss auf die Entwicklung einer opioidinduzierten Hyperalgesie haben kann (Comelon et al. 2016). Bei freiwilligen Probanden, die entweder Remifentanil als TCI („target controlled infusion“) (2,5ng/ml) oder ein Placebo erhielten, wurde die Schmerzempfindlichkeit mittels Kälte- und Hitzeschmerzschwellentests verglichen. Bei einem Teil der Remifentanilgruppe wurde die Opioidzufuhr abrupt gestoppt, bei dem anderen Teil langsam ausgeschlichen (Reduktion um 0,6ng/ml alle 5min). Es zeigte sich bei allen Probanden eine erhöhte Kälteempfindlichkeit nach Remifentanilgabe, jedoch nur bei den Probanden, bei denen die Infusion nicht ausgeschlichen wurde, eine erhöhte Hitzeempfindlichkeit.

Auch für Fentanyl gibt es eine Studie mit gesunden Probanden, die Hinweise auf eine OIH liefert (Mauermann et al. 2015). Freiwillige Probanden, die hohe Dosen Fentanyl (10µg/kg) erhielten, hatten verglichen mit der Niedrigdosisgruppe (1µg/kg) eine verminderte Schmerzschwelle für Kälte.

Patienten-Studien

Die klinische Relevanz der OIH wurde vielfach an Patienten untersucht, die sich Operationen in Allgemeinanästhesie unterzogen. Postoperativ wurde der Analgetikabedarf sowie Schmerzen als Hinweis auf eine OIH gewertet.

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften und der daraus resultierenden guten Steuerbarkeit wurde in vielen Studien das Opioid *Remifentanil* zur intraoperativen Analgesie verwendet.

Die Arbeitsgruppe um Joly fand heraus, dass Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen, die intraoperativ neben Sevofluran hohe Dosen Remifentanil ($0,4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) erhielten, postoperativ einen höheren Morphinbedarf hatten als Patienten in der Niedrigdosisgruppe ($0,05\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (Joly et al., 2005). Auch Guignard et al. fanden signifikante Unterschiede beim postoperativen Opioidbedarf und dem Schmerzaufkommen von Patienten nach abdominalchirurgischen Eingriffen zugunsten der Patientengruppe, die eine desfluranbasierte Narkose mit geringen Dosen Remifentanil erhielten ($0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ versus $0,3 \pm 0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (Guignard et al., 2000). Die Arbeitsgruppe um Hansen verglich bei abdominalen Eingriffen Patienten mit remifentanilbasierten ($0,4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) balancierten Anästhesien mit einer Placebogruppe (Hansen et al., 2005). Analgetisch waren alle Patienten mit einer Periduralanästhesie versorgt. Hinsichtlich Schmerzstärke oder Analgetikabedarf zeigte sich hier jedoch postoperativ kein Unterschied. Auch Cortínez et al. konnten bei Patientinnen mit offenen gynäkologischen Eingriffen, die neben Lachgas eine sevofluran- beziehungsweise remifentanilbasierte ($0,25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) Narkose mit wenig Sevofluran erhielten, weder einen Unterschied im postoperativen Analgetikabedarf noch in der Stärke der Schmerzen feststellen (Cortínez et al., 2001). Untersuchungen bei Kindern zeigten auch heterogene Ergebnisse (S. Kim et al., 2013; Welzing et al., 2013).

Für *Fentanyl* liegen ebenfalls einige Studien vor. Sowohl bei intravenöser (Chia et al., 1999; Xuerong et al., 2008) als auch bei intrathekaler Applikation (Carvalho et al., 2012; Cooper et al., 1997) wurde ein gesteigerter postoperativer Analgetikabedarf beschrieben.

Studien, in denen ein Zusammenhang von intraoperativer Gabe von *Sufentanil* und OIH untersucht wurde, gibt es wenige. Fechner et al. beschreiben bei koronaren Bypassoperationen für die Sufentanil-Niedrigdosisgruppe verglichen mit der Hochdosisgruppe einen geringeren postoperativen Opioidbedarf und weniger Schmerzen (Fechner et al., 2013).

Eine Metaanalyse von Fletcher und Martinez aus dem Jahr 2014 kam zu dem Ergebnis, dass eine OIH bis zu 24 Stunden nach chirurgischen Eingriffen, bei denen Opioide verabreicht wurden, auftritt und meist mit einer geringen Erhöhung der Schmerzsensibilität einhergeht (Fletcher & Martinez, 2014). Die OIH werde vor

allem durch hohe Dosen von Remifentanil verursacht. Ein Einfluss anderer Opiode auf eine OIH lässt sich aufgrund der wenigen Studien nicht abschließend beurteilen.

1.3 Ziel der Studie

Trotz einiger Publikationen, die auf die Existenz der OIH hindeuten, ist immer noch unklar welche Rolle die Dosierung der allein intraoperativ verabreichten Opiode spielt. Da Opiode fester Bestandteil jeder Allgemeinanästhesie sind, ist es wichtig das Ausmaß der Nebenwirkungen zu kennen. So können in Zukunft Präventionsmaßnahmen und Möglichkeiten Opiode einzusparen entwickelt werden. In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob die zeitliche Ausdehnung und Stärke der Ausprägung der OIH sowie das subjektive Schmerzempfinden der Patienten durch die verabreichte Menge an Opioiden beeinflusst wird. Es werden Patienten nach Augenoperationen in Vollnarkose untersucht, die intraoperativ verschiedene Dosierungen des Opioids Remifentanil erhalten. Diese Eingriffe sind in der Regel mit geringen postoperativen Schmerzen verbunden, sodass nach der intraoperativen Gabe von Remifentanil postoperativ nur sehr selten eine Medikation mit anderen Opioiden nötig ist (Gerbershagen et al., 2013). So kann bei den Untersuchungen mittels quantitativer sensorischer Testung (QST) der Effekt des rein intraoperativ verwendeten Remifentanils gezielt untersucht werden. Ein Einfluss von anderen postoperativ verabreichten Opioiden wird somit weitgehend vermieden. Ob eine Hyperalgesie besteht, sollen mechanische und thermische Schmerzschwellentestungen wenige Stunden und einen Tag nach Opioidexposition zeigen. Ob und wie sehr die Teilnehmer durch die OIH subjektiv beeinträchtigt sind, soll mit überschwelligem Wärme- und Kältereizen gezeigt werden. Ebenfalls soll die Menge der postoperativ notwendigen Analgetika und Schmerzen anhand der numerischen Ratingskala (NRS) evaluiert werden.

Hypothese: Höhere Dosen intraoperativ verabreichter Opiode verändern die postoperative Schmerzschwelle im Sinne einer Hyperalgesie bezüglich thermischer und mechanischer Reize stärker als niedrigere Dosen. Dies wird vom Patienten auch subjektiv wahrgenommen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Auswahl der Patienten

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg 2015 (Bearbeitungsnummer: PV 4804) genehmigt.

Die Rekrutierung und erste Untersuchung der Patienten erfolgte im Zeitraum von März bis September 2017 sowie von März bis Mai 2018 in der prästationären Aufnahme und auf den Stationen der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Rahmen des anästhesiologischen Prämedikationsgesprächs. Patienten, bei denen ein operativer Eingriff am Auge in Vollnarkose durchgeführt werden sollte und die Interesse an der Teilnahme an unserer klinischen Studie zeigten, wurden nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Dafür gaben alle Teilnehmer nach detaillierter Aufklärung über den Studienablauf und der Erläuterung aller geplanten Tests durch einen Arzt ihre schriftliche Einwilligung für die Teilnahme an der Studie.

Patienten über 18 Jahre, mit guten Deutschkenntnissen, männlichen und weiblichen Geschlechts, die ihre schriftliche Einwilligung in die Untersuchung gaben und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren

- chronische Schmerzerkrankungen
- eine akute Schmerzerkrankung oder Allgemeinanästhesie in den letzten vier Wochen
- offene Verletzungen, Entzündungen oder Infektionen der Haut sowie Ekzeme, durch die die Messung beeinträchtigt werden könnte
- eine Dauermedikation mit Psychopharmaka, Neuroleptika oder Antiepileptika
- eine schwere somatische, neurologische oder psychiatrische Erkrankung
- Diabetes mellitus
- Residualzustände neurologischer Erkrankungen in der Vorgeschichte
- Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit.

Es erfolgte eine genaue Anamnese bezüglich Vorerkrankungen, akuter oder chronischer Schmerzen und Noxen (Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit) sowie Medikation und Häufigkeit der Einnahme von Analgetika. Die Teilnehmer wurden mit der numerischen Ratingskala vertraut gemacht, indem erklärt wurde, dass ein Wert von „0“ für Schmerzfreiheit, „10“ für den schlimmsten vorstellbaren Schmerz steht. Eventuelle aktuelle Schmerzen wurden evaluiert. Außerdem wurden Größe und Gewicht des Patienten erfragt.

Als individuelle Abbruchkriterien (drop-out) für die Studienteilnehmer wurden nicht tolerierbare unerwünschte Wirkungen, Verletzung des Studienprotokolls, sekundäres Auftreten eines Ausschlusskriteriums oder einer Erkrankung während des Versuches und andere Gründe, die die Gesundheit des Probanden bei einer weiteren Teilnahme an der Studie gefährden, sowie Entziehen der Einwilligungserklärung durch den Patienten, definiert.

2.2 Ablauf der Studie

Die Studie gliedert sich in eine präoperative (QST1) und zwei postoperative Phasen (QST2 und QST3) (Abbildung 1).

Die präoperative Untersuchung (QST1) wurde in der prästationären Aufnahme in einem ruhigen Raum oder bei bereits stationären Patienten im Patientenzimmer durchgeführt. Es wurde bei allen Untersuchungen darauf geachtet, dass der Patient sich in einer ruhigen Umgebung mit wenig Außenreizen befindet, um eine eventuelle Ablenkung zu vermeiden. Es kann davon ausgegangen werden, dass auch wenn einige Tage zwischen den Untersuchungen liegen, die Messungen gut reproduzierbar sind, wie eine Untersuchung zur Bestimmung thermischer Schmerzschwellen zeigte (Wasner & Brock, 2008).

Die Narkose erfolgte, nach einem gemäß der Studie modifizierten, hausinternen Standard (siehe auch Kapitel Narkoseführung 2.4). Vom narkoseführenden Anästhesisten und dem Personal im Aufwachraum wurden die genauen Mengen der verabreichten Medikamente sowie Schmerzen nach NRS nach dem Aufwachen und vor Entlassung aus dem Aufwachraum dokumentiert.

Die erste postoperative Untersuchung (QST2) wurde nach Ende der Zeit im Aufwachraum durchgeführt. Sie fand im Patientenzimmer auf der Station beim bereits wachen und adäquaten Patienten statt.

Am Tag nach der Narkose fand die zweite postoperative Untersuchung (QST3) ebenfalls im Patientenzimmer statt.

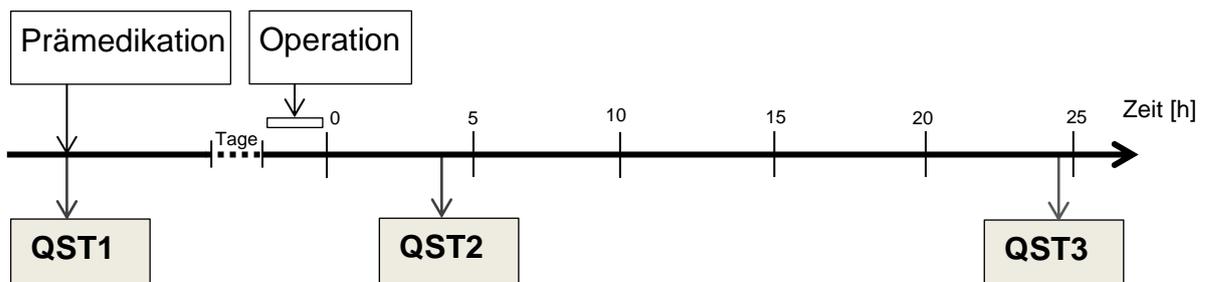


Abbildung 1 Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs

Abkürzung: h: Stunden

2.3 Messmethoden – QST

Die Untersuchungen wurden modifiziert nach den Empfehlungen der quantitativen sensorischen Testung des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz zur Schmerzschwellenbestimmung durchgeführt (Rolke et al., 2010, 2006). Wir beschränkten uns auf das Testen thermischer Reize und mechanischer Wahrnehmung von Nadelstichreizen (Pinprick).

Als Untersuchungsareal wurde der volare proximale linke Unterarm gewählt.

2.3.1 Thermische Wahrnehmung

Zur Testung der thermischen Wahrnehmung wurde der Thermal Sensory Analyzer (TSA) II von Medoc Inc. (Ramat Ishai, Israel) benutzt (Abbildung 2a). Es handelt sich dabei um ein computergestütztes Gerät, welches mit einer 3x3 cm großen CE-zertifizierten Thermode (TSA-II Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel CE-0473CE) mit Peltier-Element (elektrothermischer Wandler) verbunden ist (Abbildung 2b).

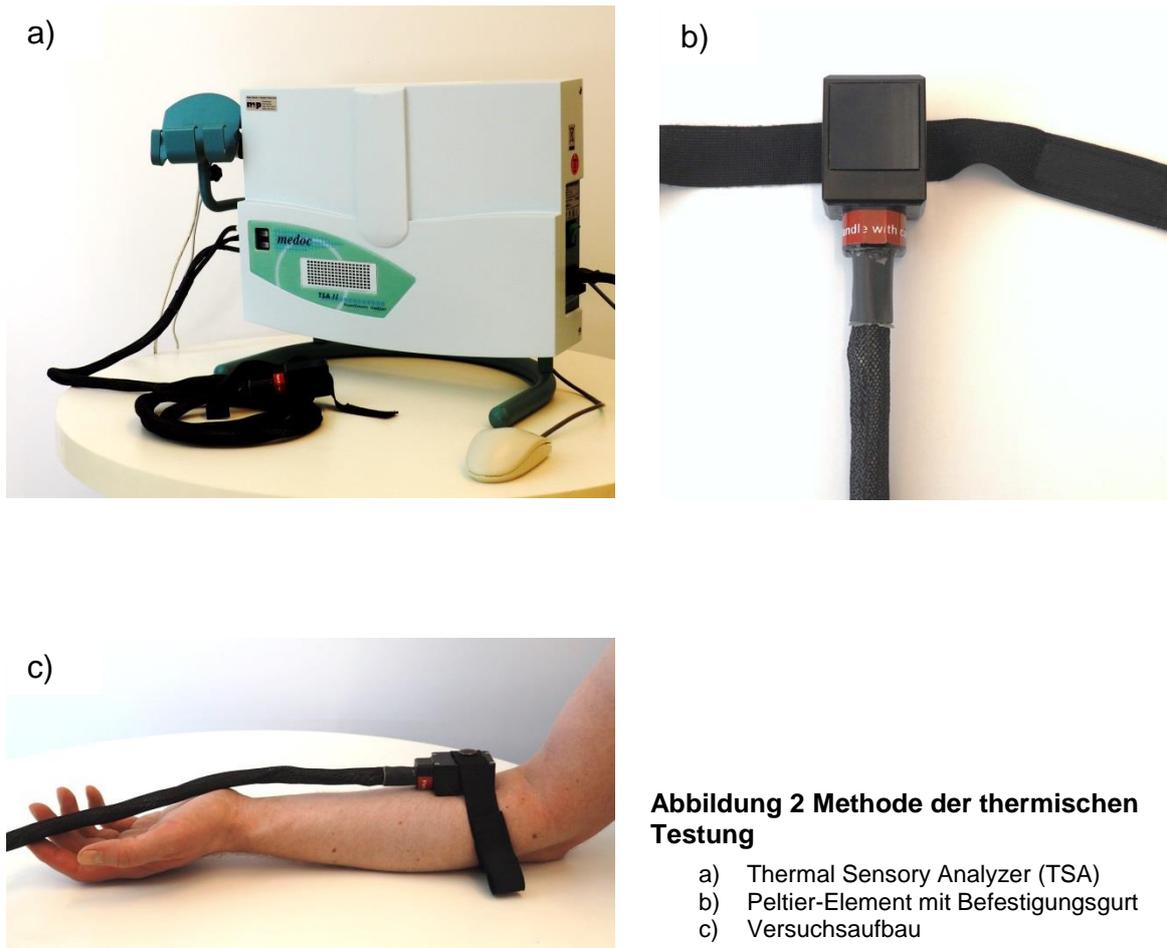


Abbildung 2 Methode der thermischen Testung

- a) Thermal Sensory Analyzer (TSA)
- b) Peltier-Element mit Befestigungsgurt
- c) Versuchsaufbau

Die Thermode wurde mit einem Band am linken volaren proximalen Unterarm des Patienten befestigt (Abbildung 2c). In der rechten Hand hielten die Patienten eine Computermaus. Die Teilnehmer wurden jeweils nach einem standardisierten Text instruiert.

Zunächst wurden die Schwellen für Temperaturerkennung ermittelt. Die Anleitung erfolgte beim Kälte- beziehungsweise Wärmedetektionsschwellentest mit folgendem Text:

„Die Thermode wird sich abkühlen beziehungsweise erwärmen. Sobald Sie merken, dass sich die Temperatur ändert, es kälter beziehungsweise wärmer wird, drücken sie eine der Tasten auf der Computermaus.“

Die Temperatur der Thermode im Ruhezustand beträgt 32°C. Ausgehend davon wurde als erstes die *Kälteerkennungsschwelle* (CDT= cold detection threshold) untersucht (Abbildung 3a). Die Thermode kühlte sich in dem Versuch vom

Ausgangswert sukzessive um 1°C pro Sekunde ab. Sobald der Patient ein Abnehmen der Temperatur erkannte, wurde vom ihm eine Taste betätigt. Der Test wurde vier Mal wiederholt und der Mittelwert der vier Werte als Schwellenwert definiert. Zwischen den einzelnen Durchgängen kehrte die Thermode immer wieder zur Ausgangstemperatur zurück und kühlte sich nach fünf Sekunden Pause erneut ab. Nach dem gleichen Muster wurde die *Wärmedetektionsschwelle* (*WDT=* warm detection threshold) ermittelt.

Zur Detektion der *Kälte-* beziehungsweise *Hitzeschmerzschwelle* (*CPT=* cold pain threshold, *HPT=* heat pain threshold) wurde der Patient wieder wie folgt standardisiert instruiert:

„Es wird nun wieder kalt/warm werden. Bitte betätigen Sie die Taste noch nicht, wenn Sie merken, dass sich die Temperatur ändert, sondern erst dann, wenn zu dem Gefühl von Kälte oder Wärme noch ein weiteres Gefühl wie „Brennen“, „Stechen“, „Bohren“ oder „Ziehen“ dazukommt, sich das Gefühl also ändert.“

Das Hinzukommen einer weiteren Empfindung ist als Zeichen der Aktivierung des nozizeptiven Systems zu werten (Rolke et al., 2010). Zur Ermittlung der Schmerzschwellen wurde mit der Kälteschwelle begonnen. Hierfür wurden jeweils drei Tests mit zehn Sekunden Pause und einer Temperaturänderung von 1°C pro Sekunde durchgeführt. Zwischen den Durchgängen kehrte die Thermode wieder zur Ausgangstemperatur von 32°C zurück. Ebenso wurde die Wärmeschmerzschwelle ermittelt. Der Mittelwert aus drei Durchgängen wurde als Kälte- beziehungsweise Hitzeschmerzschwelle definiert. Die minimal zu erreichende Temperatur der Thermode ist 0°C, die maximale 50°C, sodass eine thermische Schädigung der Haut ausgeschlossen ist.

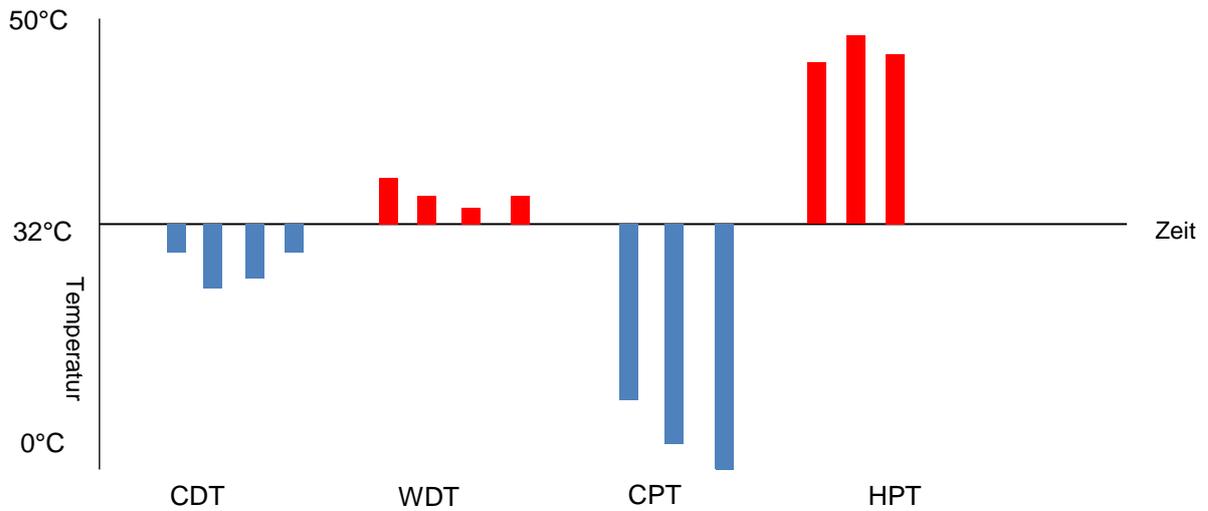
Des Weiteren wurde ein Test zu *überschwelligen thermischen Reizen* (Suprathreshold) durchgeführt, welcher der subjektiven Schmerzbewertung der Probanden dient. Die Testung erfolgte auch hier für Kälte, *Suprathreshold Cold (STC)* und Hitze, *Suprathreshold Heat (STH)* (Abbildung 3b). Die Teilnehmer erhielten erneut eine Anweisung:

„Die Thermode wird sich jetzt auf ein bestimmtes Temperaturlevel abkühlen/erwärmen, für vier Sekunden auf dem Level bleiben und sich dann wieder erwärmen/abkühlen. Im Anschluss sollten Sie anhand der numerischen Schmerzskala von „0“ bis „10“ einschätzen, wie unangenehm diese

Temperaturveränderung für Sie war. Sollte es für Sie sehr unangenehm werden, können Sie den Versuch jederzeit mit der Betätigung einer Taste auf der Computermaus abbrechen.“

Bei der Testung zu überschwelligen Kältereizen kühlte sich die Thermode um 3°C pro Sekunde bis auf eine Temperatur von 6°C ab und erwärmte sich nach vier Sekunden wieder auf den Ausgangswert von 32°C. Der nächste Durchgang startete nach einer Pause von jeweils vier bis sechs Sekunden. Der Mittelwert des nach jedem der drei Durchgänge vom Patienten genannten Schmerzlevels nach NRS wurde gebildet. Für die überschwelligen Wärmereize erwärmte sich die Thermode um 3°C pro Sekunde auf eine Temperatur von 46°C und kehrte ebenfalls nach vier bis sechs Sekunden auf eine Temperatur von 32°C zurück.

a) Detektionsschwelle und Schmerzschwelle



b) Überschwellige Reize

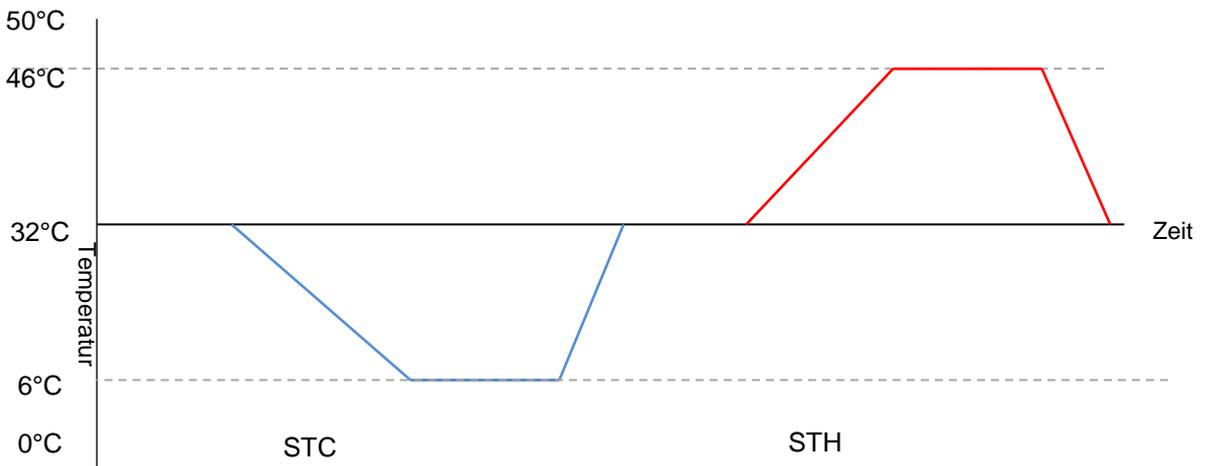


Abbildung 3 Schematische Darstellung der thermischen Testungen

- a) Messung der Wärme- und der Kälteerkennungsschwelle (4 Stimuli, CDT und WDT) und des Hitze- und Kälteschmerzes (3 Stimuli, CPT und HPT).
 - b) Beurteilung des subjektiven Schmerzempfindens mit Vorgabe eines Kältereizes (6°C) und eines Wärmereizes (46°C) mit nachfolgender subjektiver Bewertung des Stimulus mittels numerischer Ratingskala. Jeweils 3 solcher Reize wurden zur Bestimmung von Kälteschmerz und Hitzeschmerz bestimmt.
- Abkürzungen: CDT: Cold Detection Threshold; WDT: Warm Detection Threshold; CPT: Cold Pain Threshold; HPT: Heat Pain Threshold; STC: Suprathreshold Cold; STH: Suprathreshold Heat

2.3.2 Mechanische Wahrnehmung

Die *mechanische Schmerzsensitivität* und die *dynamische mechanische Allodynie* gehören zu den Reiz-Antwort Funktionen, die Rückschlüsse auf Hypo- oder Hyperalgesie zulassen (Ziegler et al., 1999). Zur Bestimmung wurden Nadelreizstimulatoren, „The Pinprick“ der Firma MRC Systems, verwendet, mit denen man standardisiert sieben Stimulusintensitäten auf die Haut aufbringen kann (Abbildung 4 a, c). Mit einer flachen Kontaktfläche von 0,25mm Durchmesser wurden so im rechten Winkel zum Unterarm 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512mN auf die Haut des linken volaren proximalen Unterarms aufgebracht. Es wurde dabei darauf geachtet, dass nur der Nadelreizstimulator, nicht das Führungsrohr, die Haut des Patienten berührt und dass die Reize jeweils zweimal für eine Sekunde mit einer weichen Bewegung aufgebracht wurden. Es wurden außerdem für leichte Berührungsreize ein Pinsel (BR, 200- 400mN), ein Wattebausch (WB, 3mN) und ein auf einem Plastikstreifen fixiertes Wattestäbchen (QT, 100mN) benutzt (Abbildung 4b). Diese Stimuli wurden in einer festgelegten Reihenfolge jeweils fünf Mal verwendet (Tabelle 1). Die Patienten wurden aufgefordert, die Stimuli nach der numerischen Ratingskala von „0“ bis „10“ einzuordnen.

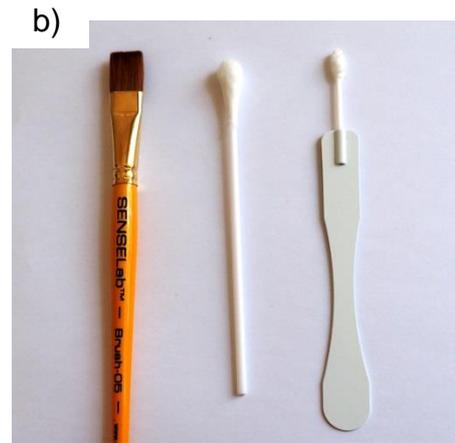


Abbildung 4 Methode der mechanischen Schmerztestung

- a) Nadelreizstimulatoren (Pinprick) in verschiedenen Reizstärken
- b) von rechts: Pinsel, Wattebausch, Q-Tip
- c) Versuchsaufbau

Tabelle 1 Dokumentation mechanischen Schmerzsensibilität

128		CW		32		256		BR	
CW		256		128		8		32	
32		128		BR		CW		16	
256		8		CW		QT		128	
BR		32		16		128		512	
8		QT		256		64		CW	
16		BR		512		32		64	
QT		64		8		512		256	
512		16		64		BR		QT	
64		512		QT		16		8	

Ablauf der mechanischen Schmerztestung mittels Nadelreizstimulatoren nach dargestelltem Schema, jeweils fünf Wiederholungen pro Intensität
Pinprick in mN; BR: Pinsel ; QT: Q-Tip; CW: Wattebausch

2.4 Narkoseführung

Alle Allgemeinanästhesien wurden als totale intravenöse Anästhesie (TIVA) geführt. Die Patienten erhielten nach Klinikstandard keine medikamentöse Prämedikation.

Als Opioid wurde der μ -Rezeptor Agonist *Remifentanil* gewählt. Es wird intraoperativ kontinuierlich über eine Spritzenpumpe verabreicht. Remifentanil ist ein 4-Anilinopiperidin-Derivat, welches nach intravenöser Applikation bedingt durch seine Ester-Seitenkette durch unspezifische Gewebs- und Plasmaesterasen ultraschnell abgebaut wird (Glass et al., 1993; Kapila et al., 1995; Zöllner & Schäfer, 2008). Selbst bei renalen oder hepatischen Funktionsstörungen und nach längerer Administration von Remifentanil ist der Einfluss auf die Dauer der Elimination gering, die kontextsensitive Halbwertszeit bleibt linearstabil. Wird die Zufuhr von Remifentanil gestoppt, halbiert sich nach sechs bis 14 Minuten seine Konzentration im Blut. Durch die sehr schnelle Elimination können postoperative Opioidüberhänge vermieden und eine sehr gute Steuerbarkeit garantiert werden.

Bei der Dosierung ist zu beachten, dass sich die pharmakokinetischen Eigenschaften bei adipösen Patienten nicht von denen Normalgewichtiger unterscheiden (Edgan, 1998). Deshalb soll als Grundlage für die zu verabreichende Menge die fettfreie Körpermasse, das Lean-Body-Weight (LBW, Magergewicht) genutzt werden. In der vorliegenden Studie wurde das LBW nach den Formeln nach Janmahastian berechnet (siehe unten) (Janmahastian et al., 2005). Sie ermitteln einen Näherungswert für das Magergewicht und unterscheiden dabei zwischen den Geschlechtern. Durch die Verwendung des angepassten Gewichts sollten Überdosierungen bei adipösen Patienten vermieden werden und möglichst gleiche Plasmakonzentration des Medikaments bei adipösen und normalgewichtigen Patienten erzielt werden (Ingrande & Lemmens, 2010).

$$\text{Männer: } \frac{9270 \times KG}{6680 + 216 \times BMI} \quad \text{Frauen: } \frac{9270 \times KG}{8780 + 244 \times BMI}$$

(Abkürzungen: KG: Körpergewicht; BMI: Body Mass Index)

Die Berechnung des BMI erfolgte nach der Formel der WHO (World Health Organisation) (WHO, 2006):

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$$

Die Teilnehmer wurden zufällig auf zwei Gruppen verteilt. In der Gruppe 0,2 erhielten die Patienten 0,2µg/kg/min Remifentanyl, in der Gruppe 0,5 entsprechend 0,5µg/kg/min.

Zur Narkoseeinleitung wurde über einen Perfusor Remifentanyl (Ultiva®, Aspen Germany) mit der den Studienteilnehmern zugeordneten Konzentration kontinuierlich verabreicht. Wenn die Opioidwirkung (Nausea oder tiefe langsame Atmung) eintrat, wurde die Einleitungs-dosis Propofol (Propofol-®Lipuro 10 mg/ml, Braun) in einer Dosierung von 1-2mg/kg nach realem Körpergewicht als Bolus appliziert. Die Sicherung des Atemwegs erfolgte mittels Larynxmaske, in wenigen Fällen erhielten die Patienten eine Intubationsnarkose und dafür 0,1-0,2mg/kgKG Mivacurium (Mivacron® 2mg/ml, Aspen Germany) als Muskelrelaxans. Zur Narkoseaufrechterhaltung erhielten die Patienten weiter Remifentanyl nach randomisierter Dosis und Propofol über eine Spritzenpumpe. Die Infusionsmenge von Propofol wurde auf Basis des realen Körpergewichts berechnet. Remifentanyl wurde nach dem Magergewicht, dem Lean Body Mass (LBM) dosiert (Ingrande & Lemmens, 2010; Janmahasatian et al., 2005).

Zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV, postoperative nausea and vomiting) wurde bei Narkoseeinleitung Dexamethason 4mg (Fortecortin® 4mg/ml, Merkserono GmbH) und bei positiver PONV Anamnese Dimenhydrinat 62mg (Vomex®) verabreicht. Bei Übelkeit oder Erbrechen im Aufwachraum bekamen die Patienten zusätzlich Ondansetron 4mg (Ondansetron®, Hameln Pharma plus). Klagten die Patienten postoperativ über Schmerzen von „1“ bis „3“ auf der numerischen Ratingskala wurde 1g Novalgin verabreicht, ab „4“ 3,75mg Piritramid bis zur Schmerzfreiheit. Bei postoperativem Shivering erhielten die Patienten 25mg Pethidin. Die Dokumentation erfolgte im Narkoseprotokoll und auf einem dem Narkoseprotokoll beiliegenden Bogen, auf dem sowohl die Zuordnung zu den Gruppen (0,2 oder 0,5) als auch die zu verwendenden Gewichtsangaben vermerkt waren.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 23 für Windows und mit der freundlichen Unterstützung von Frau Dipl.-Stat. Anne Daubmann vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Die Berechnung der Fallzahl basiert auf den geschätzten Werten für das subjektive Schmerzempfinden der Patienten auf der visuellen Analogskala (VAS) von „0“ bis „100“ vor und nach Gabe von Opioiden. Bei einem mittleren VAS von „1“ vor Gabe von Opioiden versus „4“ nach Gabe von Opioiden und einer Standardabweichung von 3 ergibt sich bei einer Power von 0,8 und einem alpha von 0,05 eine Anzahl von 37 Patienten pro Gruppe. Unter der Annahme einer Drop-out-Rate von 20% wäre eine Fallzahl von 45 erforderlich. In die Studie wurden insgesamt 100 Patienten eingeschlossen, jedoch wurde nur bei 80 Patienten das subjektive Schmerzempfinden getestet. In die statistische Auswertung konnten schließlich 87 (mechanische Reize) beziehungsweise 75 Patienten (thermische Reize) eingeschlossen werden. Die VAS („0“ bis „100“) ist in Relation gleichzusetzen mit der numerischen Ratingskala von „0“ bis „10“.

Die Berechnung von Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD) (in dieser Arbeit angegeben als $MW \pm SD$) beziehungsweise Häufigkeiten in Prozent erfolgte im ersten Schritt.

Zur Analyse der Daten aus den QST-Messungen wurde eine Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) durchgeführt, in welcher der Einfluss der Remifentanildosierung auf den Unterschied der Ergebnisse der postoperativen QST-Messungen zu den Ausgangswerten (QST1) gezeigt werden konnte (Field, 2016). In der ANCOVA wurden die Differenzen zum Ausgangswert untersucht. Zu den Vorteilen einer ANCOVA zählt unter anderem, dass durch das Einbeziehen einer Kovariate „Confounder“ eliminiert werden können. Aufgrund der hohen interpersonellen Variabilität der QST-Messwerte wurde die erste Messung (präoperativ, QST1) als Kovariate eingefügt. Voraussetzung für das Durchführen einer Kovarianzanalyse ist eine Normalverteilung, beziehungsweise eine eingipfelige Verteilung und eine Varianzhomogenität der Werte.

Falls die Daten keine Normalverteilung, sondern eine zweigipfelige Verteilung aufwiesen, wie es bei den NRS-Werten zu erwarten war, wurde der Cochran-Armitage-Test angewandt.

Es wird ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt, sodass p-Werte unter 0,05 als statistisch signifikant gelten. Des Weiteren werden in dieser Arbeit 95%-Konfidenzintervalle (95% KI) angegeben.

3. Ergebnisse

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Rahmen der Prämedikationsvisite in der prästationären Aufnahme der Klinik für Augenheilkunde 100 Patienten eingeschlossen, randomisiert und untersucht (1.QST-Messung) (Abbildung 5). Bei vier Patienten wurde die geplante Operation abgesagt und bei drei Patienten kam es zu einer Verletzung des Studienprotokolls: Ein Patient erhielt statt Remifentanyl intraoperativ Sufentanyl, zwei Patienten erhielten nicht die vorgesehene Menge an Remifentanyl. 44 Patienten wurde 0,2µg/kg/min Remifentanyl, 49 0,5µg/kg/min verabreicht. Die zweite QST-Messung wurde bei 90 Probanden durchgeführt, da ein Patient die Untersuchung verweigerte und bei zwei Patienten durch das Verschulden der Untersucher keine Untersuchung durchgeführt wurde. Die dritte Messung konnte, aufgrund einer vorzeitigen Entlassung, bei zwei weiteren Patienten nicht stattfinden. Von einem Patienten fehlten die perioperativen Daten. Für die Auswertung der thermischen Reize wurden 12 weitere Patienten ausgeschlossen, bei denen keine überschwelligen Reize bestimmt werden konnten.

Die statistische Auswertung der thermischen Reize erfolgte bei 75 Patienten, die der mechanischen Schmerzschwellen bei 87 Patienten.

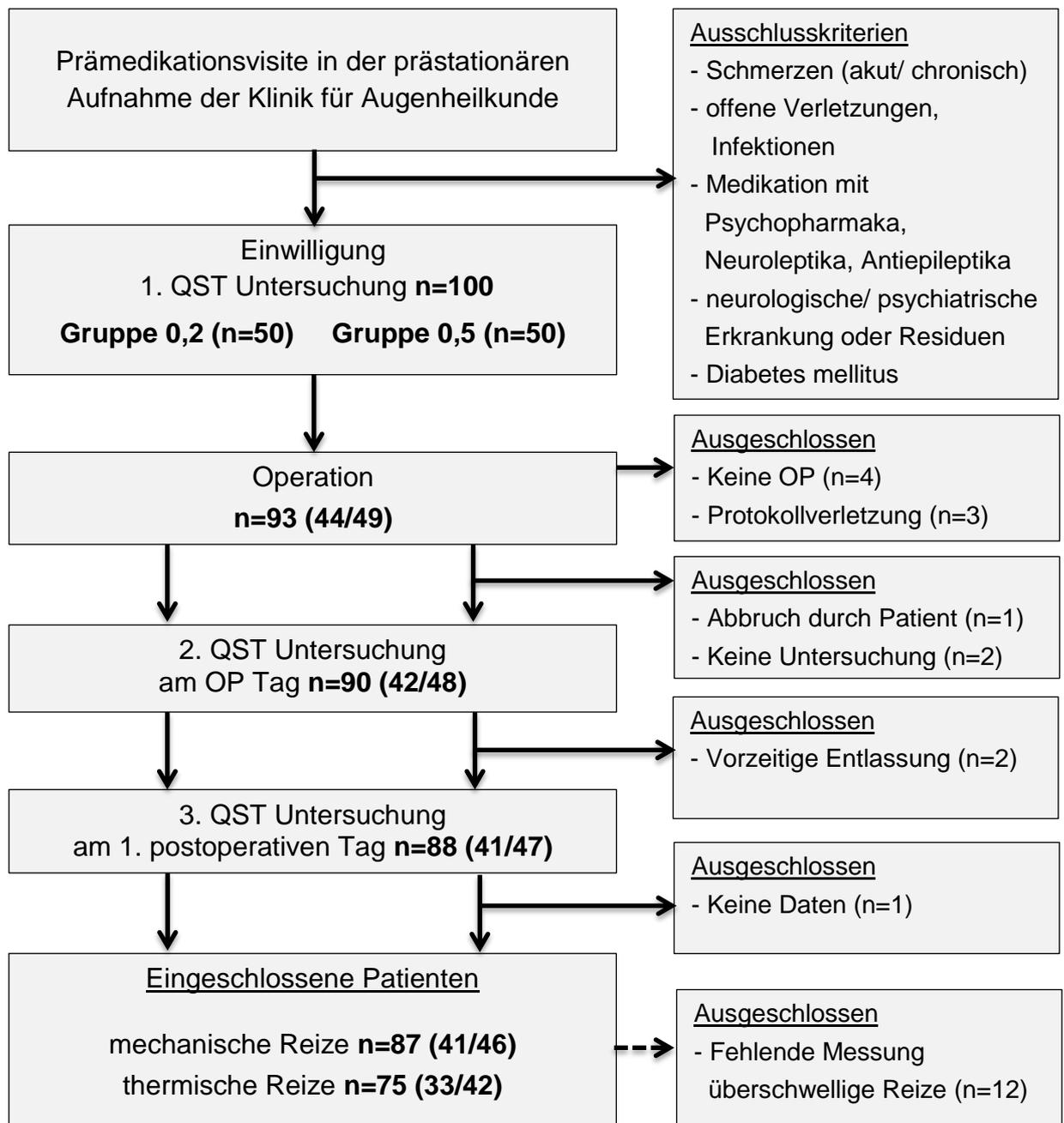


Abbildung 5 Übersicht über den Verlauf der Studie

Modifiziert nach dem Consort Fluss-Diagramm (Moher et al., 2001)

3.1 Demographische Daten der Stichprobe und Daten zur Operation

Zwischen den Gruppen bestand kein Unterschied in der Verteilung von Alter, Geschlecht, BMI, ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists) und Vormedikation mit Analgetika und Nicht-Analgetika (Tabelle 2). Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 78 Jahre alt (im Mittel 48 ± 16 Jahre). Es wurden vor allem ASA I klassifizierte Patienten ohne Vorerkrankungen und Vormedikation eingeschlossen. Der Hauptteil der Teilnehmer nahm seltener als einmal monatlich bei Bedarf Nicht-Opioidanalgetika ein.

Der größte Teil der Patienten unterzog sich Augenmuskeloperationen (AM), die anderen Patienten erhielten Operationen zur Augeninnendrucksenkung (Tiefe Sklerektomie, TS), Pars plana Vitrektomien (PPV) bei Netzhautablösung oder andere Augenoperationen (Tabelle 3). Eine OP an den Tränenwegen, bei denen eine Intubationsnarkose durchgeführt wurde, erhielten nur vier Patienten. Die durchschnittliche OP-Zeit betrug bei allen Operationen im Mittel circa eine Stunde (64 ± 24 min). In beiden Gruppen wurden vergleichbare Mengen an Propofol verabreicht ($p=0,449$, t-Test). Die Menge an verabreichtem Remifentanyl unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p < 0,001$, t-Test).

Tabelle 2 Patientenkollektiv

	Gesamt (n=87)	Gruppe 0,2 (n=40)	Gruppe 0,5 (n=47)
Alter* [Jahre]	48,4 ± 16,1	49,8 ± 16,5	47,2 ± 15,8
Geschlecht (weiblich/ männlich)	44/ 43	23/ 17	21/ 26
BMI* [m ² /kg]	25,3 ± 4,7	25,4 ± 5,0	25,2 ± 4,5
ASA (I/ II/ III)	61/ 23/ 3	29/ 11/ 0	32/ 12/ 3
Vormedikation (Nicht-Opioidanalgetika) (<1/ 1/ >1 mal pro Monat)	73/ 8/ 6	35/ 3/ 2	38/ 5/ 4

Abkürzungen: BMI (Body Mass Index), ASA (American Society of Anaesthesiology)

* Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 3 Daten zur Operation

	Gesamt (n=87)	Gruppe 0,2 (n=40)	Gruppe 0,5 (n=47)
Operation (AM/ PPV/ TS/ andere)	33/ 16/ 16/ 22	14/ 6/ 8/ 12	19/ 10/ 8/ 10
OP Zeit* [min]	63,5 ± 24,3	69,7 ± 29,0	58,2 ± 18,0
Remifentanilmenge* [µg]	1144,0 ± 676,0	734,9 ± 436,6	1492,1 ± 650,8
Propofolmenge* [mg]	629,9 ± 368,9	662,6 ± 413,8	602,06 ± 328,0

* Mittelwert ± Standardabweichung

Die Berechnung der Dosierung von Remifentanil basiert auf dem berechneten Magergewicht (LBW), die Dosierung von Propofol auf dem realen Körpergewicht.

Abkürzungen: AM: Augemuskeloperation; PPV: Pars plana Vitrektomie; TS: Tiefe Sklerektomie

3.2 Ergebnisse der Schmerzevaluation

Die präoperative Untersuchung (QST1) erfolgte im Mittel neun Tage vor dem operativen Eingriff, die zweite Untersuchung (QST2) am Tag der OP im Mittel 3,3 Stunden nach Ende der Operation und somit nach Ende der Remifentanilinfusion (Tabelle 4). Die dritte Messung (QST3) wurde im Mittel 26,3 Stunden nach Operationsende durchgeführt.

Tabelle 4 Daten zu den Untersuchungszeitpunkten

		Gesamt (n=87)	Gruppe 0,2 (n=40)	Gruppe 0.5 (n=47)
Zeitpunkt der Untersuchung*	QST1 präoperativ [d]	9,2 ± 7,3	6,8 ± 6,6	11,3 ± 7,3
	QST2 postoperativ [h]	3,3 ± 1,3	3,5 ± 1,4	3,2 ± 1,3
	QST3 postoperativ [h]	26,3 ± 2,1	26,5 ± 2,0	26,2 ± 2,2

* Mittelwert ± Standardabweichung
Abkürzungen: d: Tage; h: Stunden

3.2.1 Schmerzquantifizierung nach der numerischen Ratingskala

Alle Patienten waren zur ersten Untersuchung präoperativ schmerzfrei (NRS 0, Tabelle 5). Für die Auswertung wurden zur besseren Vergleichbarkeit die erhobenen NRS-Werte in drei Kategorien aufgeteilt: „0“: keine Schmerzen, „1“ bis „3“: geringe Schmerzen und über „3“: moderate bis starke Schmerzen (Breivik et al., 2008). Die post-operativ erhobenen NRS-Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 6, Tabelle 5). Zum zweiten QST-Messzeitpunkt gaben die Teilnehmer beider Gruppen die höchsten Werte an. Bei der dritten Messung fielen die Schmerzen nach NRS wieder leicht ab.

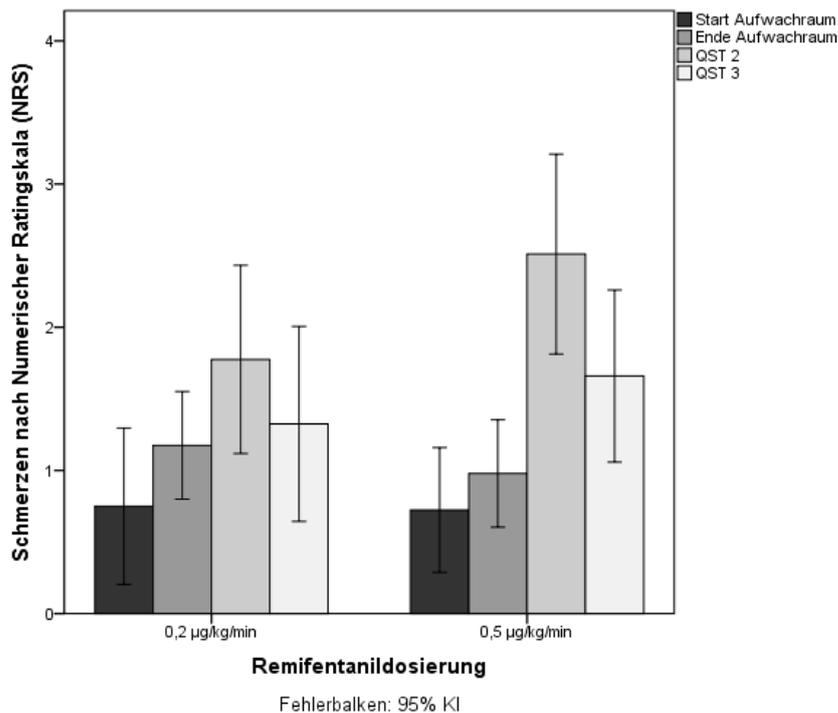


Abbildung 6 Postoperative Schmerzen

Schmerzen nach NRS im Aufwachraum und bei den postoperativen Messungen QST2 sowie QST3

Tabelle 5 Schmerzen nach numerischer Ratingskala (NRS)

	Gruppe 0,2 (n=40)	Gruppe 0.5 (n=47)	p-Wert
Schmerzen präoperativ QST1*	0 ± 0	0 ± 0	-
Schmerzen Start Aufwachraum*	0,8 ± 1,7	0,7 ± 1,5	0,948 ¹
Schmerzen Ende Aufwachraum*	1,2 ± 1,2	1,0 ± 1,3	0,250 ¹
Schmerzen QST2*	1,8 ± 2,1	2,5 ± 2,4	0,105 ¹
Schmerzen QST3*	1,3 ± 2,1	1,7 ± 2,0	0,254 ¹

Aufteilung des Kollektivs in drei Gruppen: NRS= 0, NRS= 1-3, NRS >3

QST1: präoperative Messung; QST2: erste postoperative Messung; QST3: zweite postoperative Messung

* Mittelwert und Standardabweichung

¹ Cochrane-Armitage Test;

3.2.2 Postoperativer Analgetikaverbrauch

Der postoperative Analgetikaverbrauch (Opioide/ Nicht-Opioide) unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant (Tabelle 6).

Insgesamt erhielten 14 Patienten im Aufwachraum Opioide, davon 13 Piritramid (gesamt 14,9%) bei Schmerzen und zwei Pethidin bei postoperativem Shivering (ein Patient erhielt sowohl Pethidin als auch Piritramid). 33 Patienten (37,9%) wurden im Aufwachraum Nicht-Opioidanalgetika verabreicht. Etwa ein Drittel der

Patienten (32,2%) benötigte auf der Station Analgetika (Metamizol, Paracetamol, Ibuprofen), hier erhielten die Patienten jedoch keine Opioide mehr.

Tabelle 6 Postoperativer Analgetikabedarf

		Gruppe 0,2 (n=40)	Gruppe 0,5 (n=47)	p-Wert*
Analgetika im Aufwachraum	Nicht-Opioide	17 (42,5%)	16 (34,0%)	0,418
	Piritramid in mg 3,75/7,5/11,25/15	9 (22,5%) 1 6 2 1/ 6/ 2	4 (8,5%) 1 2 1 1/ 2/ 1	0,068 n.b.
Analgetika auf Station		14 (35,0%)	14 (29,8%)	0,604

* Chi²- Test

Abkürzung: n.b.: nicht bestimmt

3.2.3 Kälte- und Wärmedetektionsschwellen

Die Kälte- und Wärmedetektionsschwellen aus der ersten, präoperativen Messung der untersuchten 75 Patienten wurden als Ausgangswert angenommen. Sie beziehen sich auf die Temperatur der Thermode, bei der die Probanden ausgehend von der Neutraltemperatur 32°C Kälte beziehungsweise Wärme wahrnahmen. Die Kälteschwelle (CDT) lag im Mittel bei 29,4°C (Gruppe 0,2: 29,2°C ± 2,8°C; Gruppe 0,5: 29,7°C ± 2,1°C). Wärme wurde im Mittel bei 34,6°C (Gruppe 0,2: 34,5°C ± 1,5°C; Gruppe 0,5: 34,7°C ± 1,7°C), wahrgenommen. Es konnte in keiner Gruppe eine Veränderung der Kälte- beziehungsweise Wärmedetektionsschwellen in den postoperativen Messungen festgestellt werden (Abbildung 7, Tabelle 7). Auch die Werte der Gruppen untereinander unterschieden sich nicht signifikant (CDT: QST2 p=0,346; QST3 p=0,337; WDT: QST2 p=0,689; QST3 p=0,247; p-Werte: ANCOVA).

Tabelle 7 Kälte- und Wärmedetektionsschwellen

		Gruppe 0,2 (n= 33)	Gruppe 0,5 (n= 42)
CDT	QST1 versus QST2	-0,2 (-0,6 - 0,3); p=0,4902	0,1 (-0,3 - 0,5); p=0,5182
	QST1 versus QST3	0,1 (-0,4 - 0,6); p=0,7272	-0,2 (-0,7 - 0,2); p=0,2908
WDT	QST1 versus QST2	0,1 (-0,3 - 0,5); p=0,7081	0,2 (-0,2 - 0,6); p=0,3063
	QST1 versus QST3	-0,2 (-0,6 - 0,2); p=0,3490	0,1 (-0,2 - 0,5); p=0,4890

Angabe der Ergebnisse als Differenzen der Temperaturen bezogen auf den Ausgangswert QST1 in °C mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert (ANCOVA)

Abkürzungen: CDT: Kälte-detektionsschwelle; WDT: Wärme-detektionsschwelle

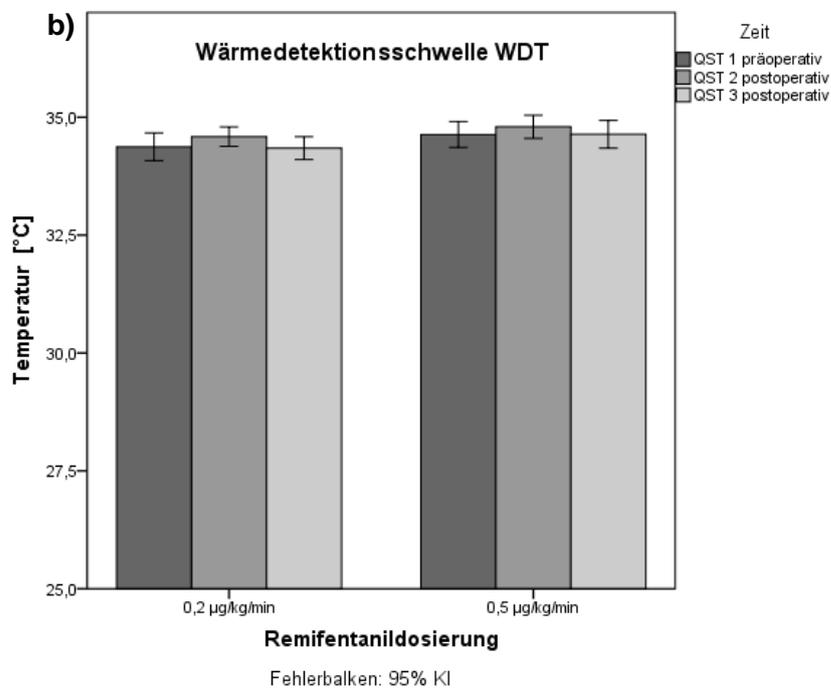
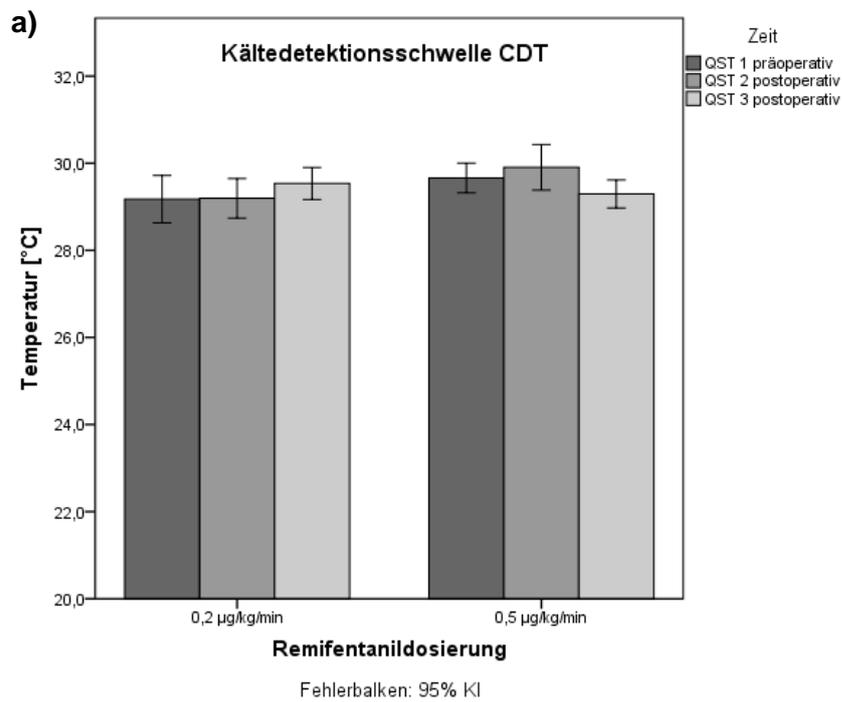


Abbildung 7 a, b Kälte- und Wärmedetektionsschwelle

Ergebnisse der Untersuchungen zum Kälte- (a) beziehungsweise Wärmedetektionsschwelle (b) zu den drei Untersuchungszeitpunkten präoperativ QST1 und postoperativ: QST2 sowie QST3.

3.2.4 Kälteschmerz und überschwellige Schmerzreize

Ausgehend von einem mittleren Wert von 13,3°C (Gruppe 0,2: 13,2°C ± 10,0°C; Gruppe 0,5: 13,3°C ± 10,4°C), der präoperativ (QST1) als Kälteschmerzschwelle wahrgenommen wurde, kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Minderung der Schmerzschwelle (Abbildung 8, Tabelle 8). In der Gruppe 0,2 war die Schwelle bei der ersten Messung nach Remifentanilgabe verglichen mit dem Ausgangswert um 3,0°C (95% KI 0,2 – 5,9), in der zweiten um 4,5°C (95% KI 1,7 – 7,2) niedriger, die Patienten also kälteempfindlicher. In der Gruppe 0,5 wurde Kälte bei Werten, die 3,5°C (95% KI 1,0 – 6,0) beziehungsweise 3,0°C (95% KI 0,6 – 5,4) über dem Ausgangswert (QST1) lagen bereits als schmerzhaft wahrgenommen. Einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab es nicht (QST2 p=0,808, QST3 p=0,432; p-Werte: ANCOVA). Bei den überschwelligen Reizen empfanden die Patienten der Gruppe 0,5 den Kältereiz von 6°C auf der numerischen Ratingskala bei der ersten postoperativen QST-Messung um 0,8 Punkte (95% KI 0,1 – 1,4) schmerzhafter als vor der Opioidexposition (STC QST1 im Mittel 2,5 ± 2,6 Punkte NRS). Auch in der zweiten postoperativen Messung wurde der überschwellige Kältereiz als unangenehmer wahrgenommen (1,0 Punkt NRS (95% KI 0,3 – 1,6)). In der Gruppe 0,2 zeigte sich erst in der zweiten postoperativen Messung ein signifikanter Unterschied von 1,0 Punkt NRS (95% KI 0,3 – 1,7) zur ersten Messung (QST1). Auch hier konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (QST2 p=0,897; QST3 p=0,929).

Tabelle 8 Kälteschmerz und überschwellige Kältereize

		Gruppe 0,2 (n= 33)	Gruppe 0,5 (n= 42)
CPT	QST1 versus QST2	3,0 (0,2 – 5,9); p=0,0348*	3,5 (1,0 – 6,0); p=0,0066*
	QST1 versus QST3	4,5 (1,7 – 7,2); p=0,0018*	3,0 (0,6 – 5,4); p=0,0162*
STC	QST1 versus QST2	0,7 (0,0 – 1,5); p=0,0541	0,8 (0,1 – 1,4); p=0,0187*
	QST1 versus QST3	1,0 (0,3 – 1,7); p=0,0073*	1,0 (0,3 – 1,6); p=0,0039*

Angabe der Ergebnisse als Differenzen der Temperaturen (CPT) in °C beziehungsweise Punkten NRS (STC) bezogen auf den Ausgangswert QST1 mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert (ANCOVA)

Abkürzungen: CPT: Kälteschmerzschwelle; STC: überschwelliger Reiz Kälte

* Ergebnisse mit statistischer Signifikanz p<0,05

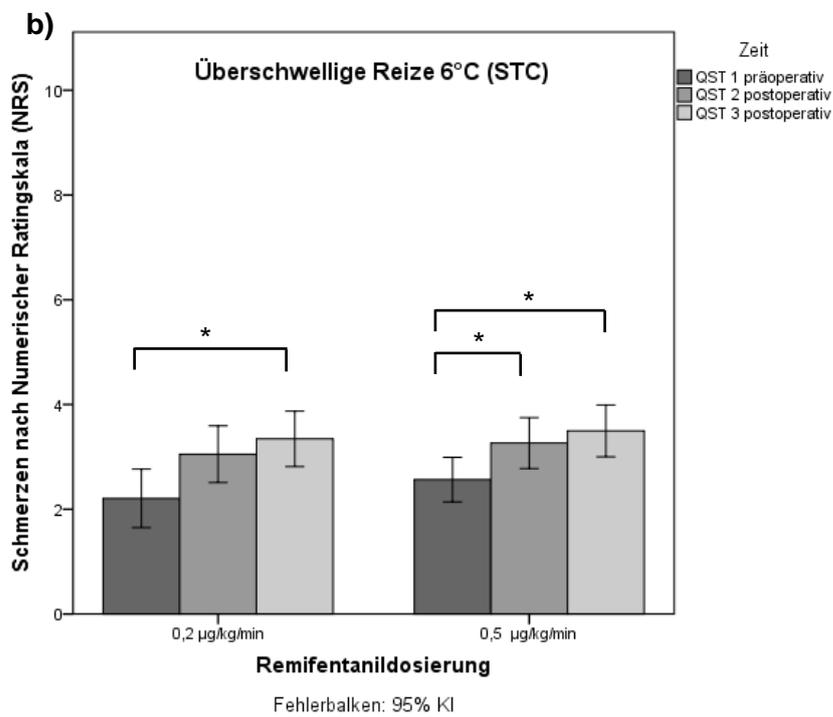
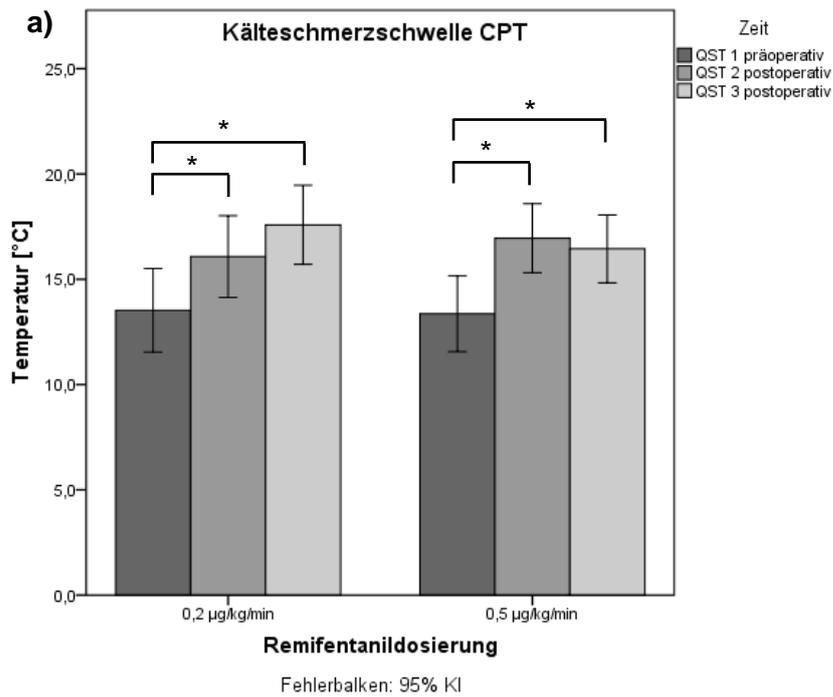


Abbildung 8 a, b Kälteschmerz

Ergebnisse der Untersuchungen zum Kälteschmerz zu den drei Untersuchungszeitpunkten präoperativ QST1 und postoperativ: QST2 sowie QST3.

*p<0,05

3.2.5 Hitzeschmerz und überschwellige Schmerzreize

Die Schwelle für den Hitzeschmerz lag bei den Teilnehmern in der präoperativen Untersuchung (QST1) im Mittel bei 43,7°C (Gruppe 0,2: 43,6°C ± 4,0°C; Gruppe 0,5: 43,8°C ± 4,4°C). Es gab weder in Gruppe 0,2 noch in Gruppe 0,5 einen signifikanten Unterschied zwischen der präoperativen und den postoperativen Messungen (Abbildung 9, Tabelle 9). Auch unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant untereinander (QST2 p=0,381; QST3 p=0,409; p-Werte: ANCOVA). Alle Teilnehmer empfanden die überschwelligen Wärmereize von 46°C ausgehend von einem mittleren Wert von 3,0 ± 2,7 Punkten auf der NRS in den postoperativen Messungen als ähnlich schmerzhaft. Zwischen den Gruppen gab es keinen Unterschied (QST2 p=0,833; QST3 p=0,895; p-Werte: ANCOVA).

Tabelle 9 Hitzeschmerz und überschwellige Hitzereize

		Gruppe 0,2 (n= 33)	Gruppe 0,5 (n= 42)
HPT	QST1 versus QST2	-0,6 (-1,6 – 0,4); p=0,2216	0,0 (-0,9 – 0,9); p=0,9510
	QST1 versus QST3	-0,3 (-1,3 – 0,8); p=0,6054	0,3 (-0,6 – 1,2); p=0,5067
STH	QST1 versus QST2	0,5 (-0,2 – 1,1); p=0,1533	0,6 (0,0 – 1,2); p=0,0556
	QST1 versus QST3	0,5 (-0,1 – 1,2); p=0,1201	0,5 (-0,1 – 1,0); p=0,1196

Angabe der Ergebnisse als Differenzen der Temperaturen (HPT) in °C beziehungsweise Punkte NRS (STH) bezogen auf den Ausgangswert QST1 mit 95% Konfidenzintervall und p- Wert
 Abkürzungen: HPT: Wärmeschmerzschwelle; STH: überschwelliger Reiz Wärme

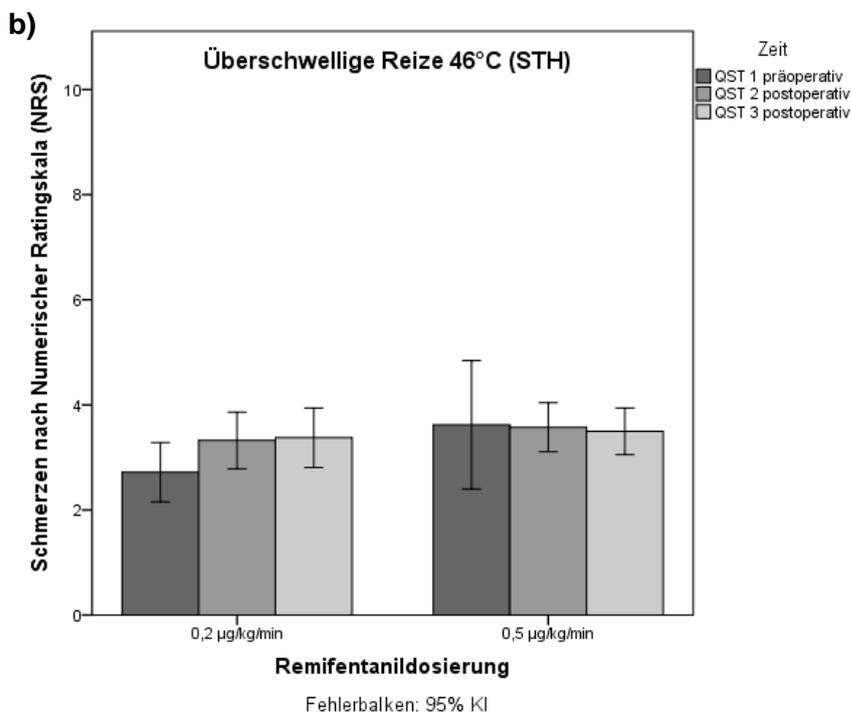
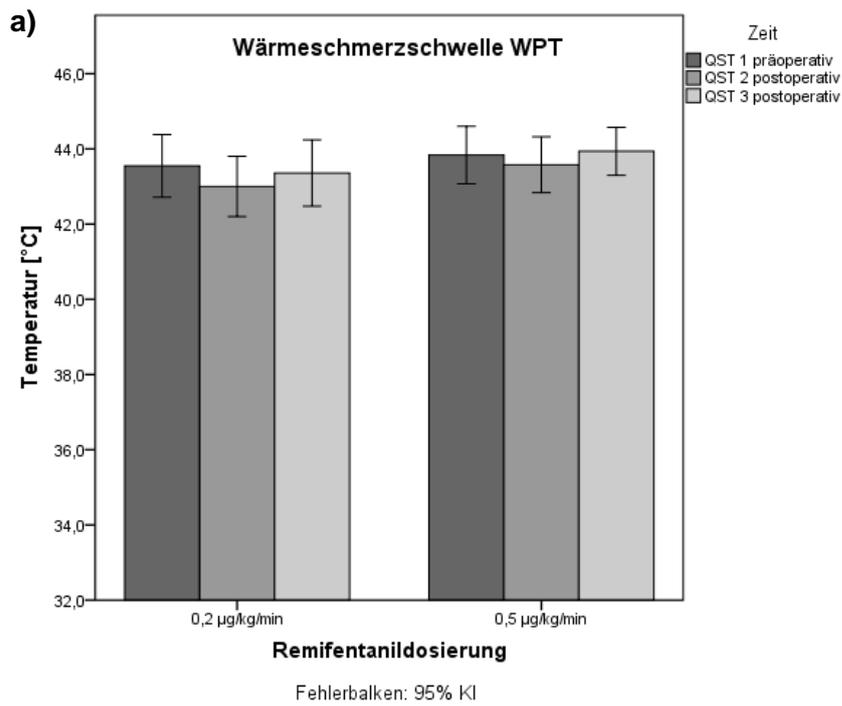


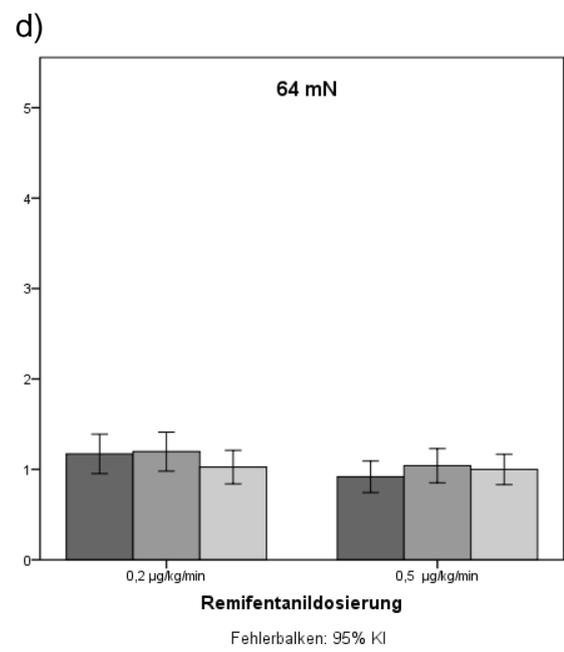
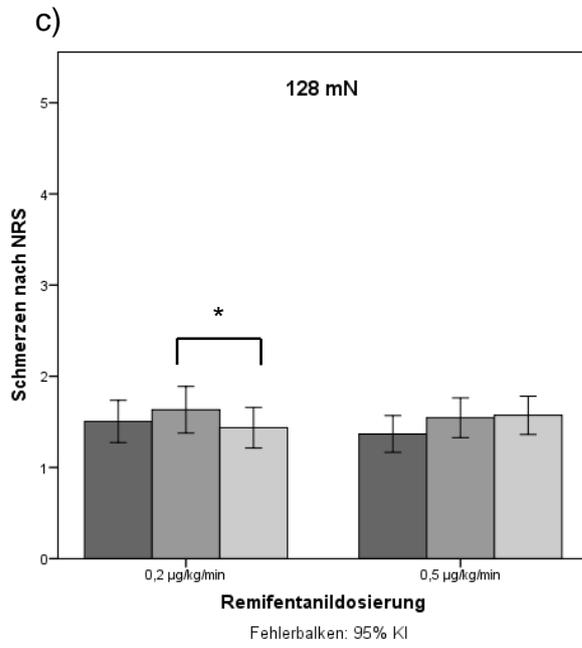
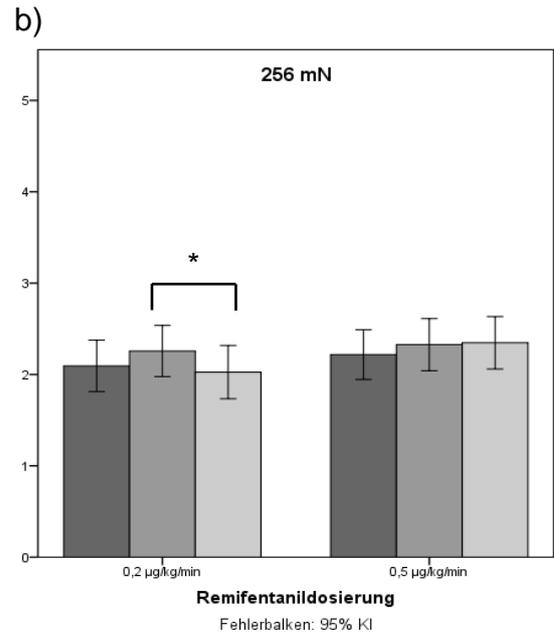
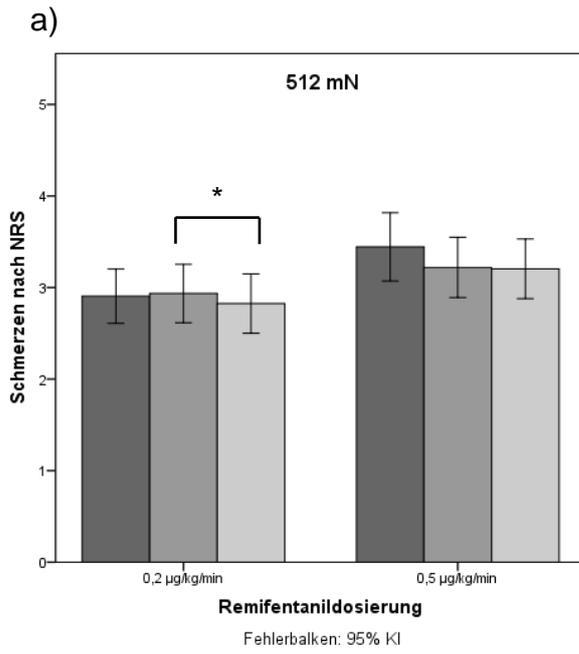
Abbildung 9 a, b Hitzeschmerz

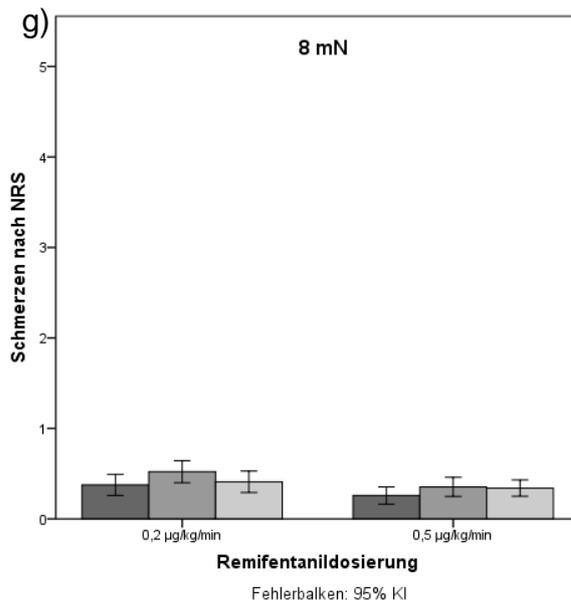
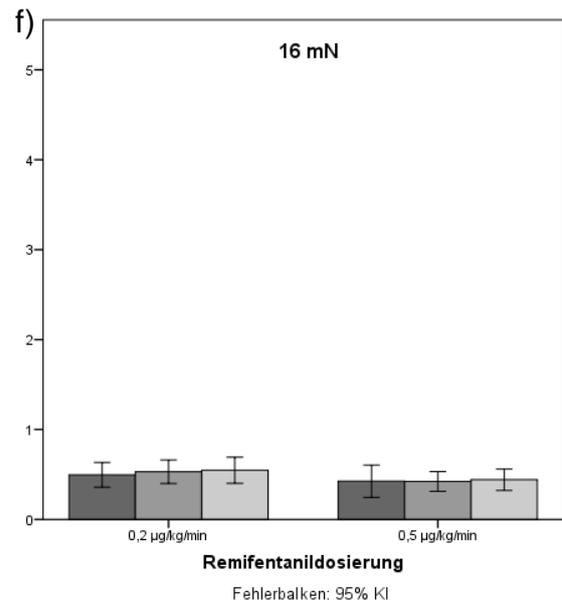
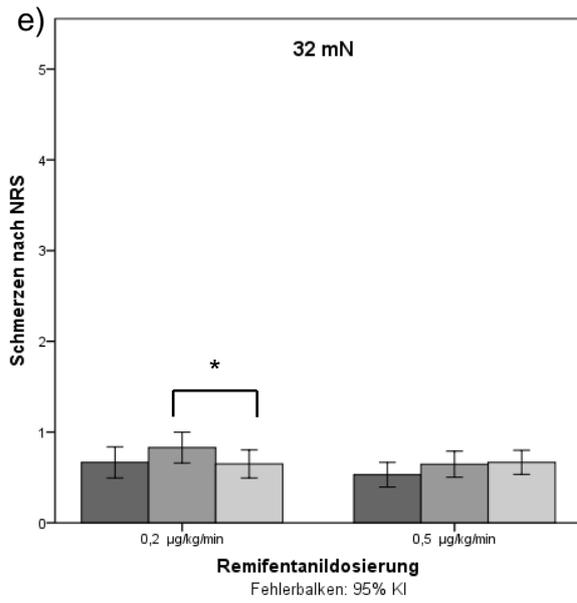
Ergebnisse der Untersuchungen zum Wärmeschmerz zu den drei Untersuchungszeitpunkten präoperativ QST1 und postoperativ: QST2 sowie QST3.

3.2.6 Mechanische Schmerzschwelle und Allodynie

Die erhobenen Daten zur mechanischen Schmerzschwelle mittels Nadelreizstimulatoren (Pinprick) unterschieden sich nicht signifikant zwischen der ersten Messung (QST1) und den postoperativen Messungen (QST2, QST3) (Abbildung 10). Es bestand in Gruppe 0,2 ein signifikanter Unterschied zwischen den postoperativen Messungen QST2 und QST3 bei den Nadelreizstimulatoren mit 512 ($p=0,042$), 256 ($p=0,020$), 128 ($p=0,008$) und 32mN ($p=0,005$) (alle p-Werte aus ANCOVA). In der Messung QST3 konnte eine Abnahme des Schmerzes verglichen mit der QST2 Messung beobachtet werden.

Alle Teilnehmer empfanden zu allen Messzeitpunkten und in allen Stärken (Wattebausch, Pinsel, Wattestäbchen) die Reize zur Testung einer Allodynie als nicht schmerzhaft (NRS 0).





Zeit

- QST 1 präoperativ
- QST 2 postoperativ
- QST 3 postoperativ

Abbildung 10 a- g
Nadelreizstimulatoren
 Ergebnisse der Untersuchungen mit den Nadelreizstimulatoren (Pinpricks) zu den drei Untersuchungszeitpunkten präoperativ (QST1) und postoperativ 1 (QST2) sowie postoperativ 2 (QST3).
 * $p < 0,05$

4. Diskussion

Bei der OIH handelt es sich um eine paradoxe Wirkung von Opioiden, die nach Abklingen des analgetischen Effekts auftritt und mit einer erhöhten Schmerzsensibilität einhergeht (Angst & Clark, 2006). Da Opioide nicht nur bei Vollnarkosen eine zentrale Rolle spielen, sondern auch bei akuten sowie chronischen Schmerzen die potentesten Analgetika darstellen, ist es von großer Bedeutung die Ursachen, Dynamik und die klinische Relevanz dieser Beobachtung zu kennen. So können Strategien entwickelt werden, um auslösende Faktoren zu minimieren.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass Patienten, die intraoperativ höhere Dosen an Opioiden erhielten, verglichen mit Kontrollgruppen, die niedriger dosierte oder keine Opioide erhielten, postoperativ mehr Schmerzen aufwiesen und somit einen höheren postoperativen Opioidverbrauch hatten (Fletcher & Martinez, 2014). Ob das erhöhte Schmerzaufkommen nur mit den intraoperativ verabreichten Opioidanalgetika zusammenhängt und welche Rolle auch die Opioide, welche die Patienten postoperativ erhielten, spielen, konnte nicht unterschieden werden. Ebenso konnte bisher noch nicht geklärt werden, wie lange der pronozizeptive Effekt nach Abklingen der Wirkung intraoperativ verabreichter Opioide anhält. Untersuchungen mit gesunden Probanden deuteten auf ein Abklingen der OIH bereits in den ersten zwei Stunden nach Beendigung der Opioidzufuhr (Comelon et al., 2016), wobei in Patientenstudien ein Effekt bis zu 48 Stunden postoperativ postuliert wird (Joly et al., 2005).

Um diese Aspekte genauer zu beleuchten, wurden in der vorliegenden Studie Patienten untersucht, die sich operativen Eingriffen am Auge unterzogen. Sie erhielten intraoperativ Remifentanyl in zwei Dosierungen und direkt postoperativ im Aufwachraum nur noch vereinzelt Opioidanalgetika. So konnte die Auswirkung intraoperativ applizierter Opioide in der frühen und späten postoperativen Phase untersucht werden.

In der vorliegenden Promotionsarbeit konnte so erstmals der Effekt von intraoperativ verabreichtem Remifentanyl, ohne eine sich anschließende postoperative Opioidtherapie, welche die Ergebnisse vorangegangener Studien nachhaltig beeinträchtigte, untersucht werden. Es zeigte sich dosisunabhängig in QST-Messungen bei allen Patienten bis zu 26 Stunden nach Opioidapplikation

eine signifikante Kältehyperalgesie im Sinne einer OIH. Patienten, die höhere Dosen an Remifentanil erhielten, nahmen diese Kältehyperalgesie in der postoperativen Phase früher subjektiv wahr. Nur die Patienten, die intraoperativ Remifentanil in niedrigerer Dosierung erhielten, nahmen die erhöhte Kälteempfindlichkeit erst in der späten postoperativen Phase subjektiv wahr. Es zeigte sich keine Hyperalgesie in Bezug auf Wärme oder mechanische Reize. Der postoperative Analgetikakonsum und die Schmerzen nach NRS wiesen keine Dosisabhängigkeit auf.

Damit konnte gezeigt werden, dass die OIH über 26 Stunden nach intraoperativer Applikation von Opioiden in für Allgemeinanästhesien üblichen Dosierungen für ausgewählte Schmerzreize persistieren kann. Im subjektiven Empfinden der Patienten zeigte sich ein dosisabhängiger Effekt.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Narkoseführung

Bei einer Vielzahl der publizierten Patientenstudien zur opioidinduzierten Hyperalgesie wurde zur Narkoseführung ein balanciertes Regime mit inhalativem Hypnotikum gewählt. Studien, die hingegen eine total intravenöse Narkoseführung mit Propofol als Hypnotikum wählten, zeigten Hinweise, dass Propofol ein protektiver Faktor für die OIH sein könnte (Richebé et al., 2011; Shin et al., 2010; Singler et al., 2007).

Die vorliegende Untersuchung zeigt eine deutliche kälteassoziierte Hyperalgesie nach totalintravenösen Anästhesien mit Propofol und Remifentanil bei allen untersuchten Probanden. Das Auftreten der Hyperalgesie bei den durchgeführten Propofolnarkosen zeigt, dass Propofol eine OIH nicht verhindern kann. Die Arbeitsgruppe um Shin zeigte jedoch, dass die Ausprägung einer OIH bei propofolbasierten Allgemeinanästhesien deutlich milder sein kann als bei sevofluranbasierten Anästhesien (Shin et al., 2010). Es wurden propofolbeziehungsweise sevofluranbasierte Anästhesien mit Remifentanil mit einer hohen und niedrigen Zielplasmakonzentration durchgeführt. Patienten, die Sevoflurannarkosen mit hohen Remifentanildosierungen erhielten, hatten postoperativ einen signifikant höheren Morphinbedarf als Patienten, die Propofol

mit vergleichbaren Dosen Remifentanil erhielten. Bei den Patienten, die geringere Mengen Remifentanil erhielten, ließ sich postoperativ kein Unterschied zwischen den Gruppen (Sevofluran beziehungsweise Propofol) verzeichnen. So zeigt sich zwar, dass Propofol einen Einfluss auf die Ausprägung einer OIH haben kann, jedoch nicht, dass ein Entstehen verhindert werden kann. Das Vorliegen einer OIH kann in den Remifentanil-Niedrigdosisgruppen auch nicht ausgeschlossen werden, da keine Vergleichsgruppe ohne intraoperative Opioidmedikation untersucht wurde und keine objektivierbaren Outcomeparameter, wie eine QST-Messung, verwendet wurden.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass sowohl die Art der Narkoseführung (inhalativ beziehungsweise total intravenös) als auch die Menge an verabreichtem Remifentanil eine Rolle bei der Entstehung und der Ausprägung der OIH spielen. In dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass eine OIH bei höheren Remifentanildosen subjektiv früher schmerzhaft wahrgenommen wird als bei niedrigeren. Es zeigte sich aber kein Unterschied in den durch QST-Messungen objektivierbaren Parametern zwischen den Gruppen. Andere Arbeitsgruppen zeigten in Studien mit unterschiedlichsten „Hoch- und Niedrigdosisgruppen“ eine Dosisabhängigkeit der remifentanilassozierten Hyperalgesie. Song et al. verglichen Patienten, die bei Thyroidektomien intraoperativ $0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Remifentanil erhielten mit einer Niedrigdosisgruppe ($0,05\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (Song et al., 2011). In der Hochdosisgruppe zeigten sich im Vergleich zur Niedrigdosisgruppe Hinweise für eine mechanische Hyperalgesie im Bereich um die Operationswunde. Auch die Arbeitsgruppe um Tirault beobachtete eine Hyperalgesie bei Patienten, die $0,24\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (versus $0,08\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) Remifentanil bei abdominalen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie erhielten (Tirault et al., 2006). Lee et al. konnten bei laparoskopischen urologischen Eingriffen in der Hochdosisremifentanilgruppe ($0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ versus $0,3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) einen signifikant höheren und früheren Analgetikabedarf nachweisen (Lee et al., 2013). In Studien mit freiwilligen Probanden lösten jedoch schon geringste Mengen Remifentanil ($0,05\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) eine Hyperalgesie aus.

Die Dosisabhängigkeit scheint aber nicht nur die Stärke der Ausprägung der OIH zu betreffen, sondern ebenfalls die zeitliche Ausdehnung. Die Resultate der vorliegenden Untersuchung deuten darauf hin, dass die OIH mindestens bis zu 26 Stunden nach Opioidexposition andauert. Vorausgegangene Studien zeigten ein

Abklingen der OIH bereits nach 24 Stunden (Fletcher & Martinez, 2014). In Studien mit gesunden Freiwilligen wurde eine Abnahme der Hyperalgesie sogar innerhalb von zwei Stunden nach Beenden der Remifentanilzufuhr beschrieben (Comelon et al., 2016; Lenz et al., 2011). Patienten, die nach operativen Eingriffen untersucht wurden, erhielten meist deutlich höhere Mengen an Remifentanil als die freiwilligen Probanden. Sie wiesen zum Teil in den ersten 24 (Guignard et al., 2000; Lee et al., 2011; Shin et al., 2010) beziehungsweise 48 Stunden (Joly et al., 2005) postoperativ einen erhöhten Analgetikabedarf auf. Dies spricht dafür, dass der Zeitverlauf der OIH in Zusammenhang mit der applizierten Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) stehen könnte.

4.1.2 Erklärungsansatz anhand molekularer Mechanismen

In der vorliegenden Studie konnte eine Kältehyperalgesie nach Remifentanilgabe bei allen Patienten gezeigt werden. Diese Kältehyperalgesie bei den Patienten lässt sich durch komplexe molekulare Mechanismen erklären. Es besteht eine enge Verbindung zwischen dem Kälterezeptor TRPM8 und dem μ -Opioidrezeptor (Shapovalov et al., 2013). Mehrere Autoren konnten im Zellversuch zeigen, dass es bei einem akuten Opioidentzug zu einer vermehrten Expression von TRPM8 auf Hinterhornanglienzellen kommt (Gong & Jasmin, 2017; Shapovalov et al., 2013). Dies könnte die beobachtete Kältehyperalgesie erklären.

In unserer Untersuchung konnte bei den Patienten keine postoperative Hyperalgesie gegenüber Wärme beobachtet werden. Vorherige Studien zeigten jedoch ebenso eine durch Opioidentzug bedingte vermehrte Expression von Hitzerezeptoren (Spahn et al., 2013). Weitere Publikationen zeigten auch eine klinische Ausprägung der Hitzehyperalgesie. Eine Studie unserer Arbeitsgruppe konnte eine Hyperalgesie bezüglich Hitze nach einmaliger Applikation von Remifentanil bei freiwilligen Probanden zeigen (Heilek, 2017). Dieser Effekt trat jedoch nur in Kombination von Hitze mit Capsaicin auf. Bei Probanden, die im Untersuchungsareal nicht mit Capsaicin vorbehandelt waren, konnte in dieser Studie keine Hitzehyperalgesie nachgewiesen werden. Das könnte mit einer fehlenden Sensibilisierung von ruhenden Nozizeptoren zusammenhängen. Eine Publikation von Sprenger et al. beschreibt allerdings auch ohne Capsaicinbehandlung eine signifikante Minderung der Hitzeschmerzschwelle nach kurzzeitiger Opioidbehandlung ohne subjektive Hitzehyperalgesie (Sprenger et al.,

2018). In den Untersuchungen, die eine veränderte Schmerzschwelle bei Hitze demonstrierten, fand die sensorische Testung kurz nach Beendigung der Opioidzufuhr statt (Heilek, 2017; Sprenger et al., 2018). In der vorliegenden Untersuchung wurden die Tests im Mittel drei beziehungsweise 26 Stunden nach Ende der Remifentanilzufuhr durchgeführt. Es ist zu vermuten, dass eine eventuelle Überempfindlichkeit gegenüber Hitze zum Untersuchungszeitpunkt schon wieder abgeklungen war, wobei die Kältehyperalgesie über 26 Stunden persistierte. Die Ursachen hierfür sind noch unklar. In einer Untersuchung von Comelon wurden bei gesunden Probanden nach Remifentanilgabe Kälte- und Hitzeschmerzschwellen untersucht (Comelon et al., 2016). Es wurden drei Gruppen verglichen: zwei Remifentanilgruppen, bei denen die Opioidinfusion entweder abrupt beendet oder ausgeschlichen wurde und eine Placebogruppe. Es konnte in beiden Remifentanilgruppen eine Kältehyperalgesie gezeigt werden, eine Hitzehyperalgesie zeigte sich nur in der Remifentanilgruppe, bei der die Gabe abrupt beendet wurde. Dies lässt vermuten, dass die gemessene Kältehyperalgesie stärker ausgeprägt war, was am ehesten auf den unterschiedlichen molekularen Mechanismen beruht.

Eine Ursache für die abweichende Ausprägung der thermischen Hyperalgesie könnte auch in der unterschiedlichen Weiterleitung von Temperaturreizen liegen. Die Wahrnehmung von Kälte (CDT) wird vor allem durch myelinisierte A δ -Fasern vermittelt, wohingegen Wärmeempfinden und -schmerz (WDT, HPT) vor allem von unmyelinisierten C-Fasern geleitet wird (Rolke et al., 2006). Welche Fasern für die Kälteschmerzleitung (CPT) zuständig sind, ist bisher noch vollkommen unklar. Ein anderer Erklärungsansatz könnte die Dynamik der opioidinduzierten Veränderungen auf Rezeptorebene sein. Zwar wurde sowohl für TRPV1 als auch für TRPM8 eine Hochregulation nach Opioidexposition und so ein Zusammenhang mit der OIH beschrieben, jedoch wurden die Untersuchungen an Zellen oder Tieren immer kurz nach Beendigung der Opioidzufuhr durchgeführt (Shapovalov et al., 2013; Spahn et al., 2013). Comelon et al. beschreiben allerdings ein fast zeitgleiches Abklingen von Kälte- und Wärmehyperalgesie innerhalb von circa 110 Minuten nach Ende der Applikation von niedrigen Remifentanildosen (Comelon et al., 2016). In Bezug auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie, würde dies eher für eine Dosisabhängigkeit der Kältehyperalgesie sprechen. Auf diesem Gebiet sind noch weitere grundlegende Untersuchungen nötig, um die gegebenenfalls

dosisabhängige Dynamik und den zeitlichen Verlauf der OIH besser verstehen zu können.

Mechanisch evozierte Schmerzen werden vor allem durch A δ - und C-Fasern vermittelt, die als freie Nervenendigungen in der Haut enden (Basbaum et al., 2009). In der vorliegenden Studie konnte keine mechanische Hyperalgesie durch Nadelreizstimulation am volaren linken Unterarm, einem nicht durch die Operation gereizten Areal, gezeigt werden. In Studien mit Capsaicin zeigte sich, dass C-Fasern bei der Bahnung einer mechanischen Hyperalgesie eine wichtige Rolle spielen (Ziegler et al., 1999). Einige Studien konnten nach intraoperativer Remifentanilgabe eine Hyperalgesie mittels von-Frey-Filamenten um die Operationswunde nachweisen (Joly et al., 2005; Richebé et al., 2011; Song et al., 2011). Dies könnte auf eine durch Gewebeverletzung hervorgerufene Aktivierung der Nozizeptoren zurückzuführen sein (Basbaum et al., 2009; R. Schmidt et al., 1995) und das Ausbleiben einer mechanischen Hyperalgesie bei der Testung im nicht-gereizten Areal in unserer Studie erklären. Dass in der vorliegenden Studie bei keinem Patienten eine Allodynie nachgewiesen werden konnte, liegt wahrscheinlich ebenfalls an der fehlenden Sensitivierung im Untersuchungsareal.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Untersuchungsmethoden

Im klinischen Alltag ist es schwierig eine opioidinduzierte Hyperalgesie nachzuweisen. Zahlreiche Studien, die im klinischen Setting postoperativ das Auftreten einer opioidinduzierten Hyperalgesie untersucht haben, wählten als Outcomeparameter den postoperativen Analgetikabedarf sowie die Schmerzintensität (Cort nez et al., 2001; Hansen et al., 2005) und ein Hyperalgesieareal um das OP-Gebiet (Joly et al., 2005; Richebé et al., 2011; Song et al., 2011). Ein Großteil der Studien untersuchte Patienten nach gr o eren operativen Eingriffen, die auch mit postoperativen Schmerzen und damit Analgetikabedarf verbunden sind. Da neben Remifentanil andere Opiode wie Fentanyl (Abreu et al., 2015; Chia et al., 1999), Sufentanil (Fechner et al., 2013), Morphin (Chu et al., 2006) oder Heroin (Compton et al., 2012) in Verdacht stehen eine Hyperalgesie auszulösen, kann davon ausgegangen werden, dass auch die

Opioidanalgetika, die zur postoperativen Schmerztherapie verabreicht werden, zur Entstehung der OIH beitragen. Somit ist eine Abgrenzung des Auslösers (verschieden hohe Dosierung intraoperativer Opioide oder der Effekt von zusätzlich postoperativ verabreichten Opioiden) schwierig. Die vorliegende Studie untersucht Patienten nach Augenoperationen. Nur in der ersten postoperativen Stunde im Aufwachraum benötigte ein Teil der Patienten Opioidanalgetika. Im weiteren Verlauf wurden den Patienten bei Schmerzen Nicht-Opioidanalgetika verabreicht. Zwischen den Gruppen zeigte sich weder für den Bedarf an Opioiden noch an Nicht-Opioidanalgetika ein signifikanter Unterschied.

Arbeitsgruppen, die eine Hyperalgesie bei Opioidabhängigen oder chronischen Schmerzpatienten untersuchten, verwendeten häufig Untersuchungen zum Kälteschmerz. Die Schmerzschwelle wurde nicht wie in unserer Studie computergestützt mit einer Thermode ermittelt, sondern mit einem standardisierten Eiswassertest, bei dem ein Arm in Eiswasser einer genormten Temperatur getaucht wird und die Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen oder die maximale Toleranzzeit gemessen werden (Compton et al., 2012, 2001). Die Arbeitsgruppe um Chu konnte bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zeigen, dass sie unter dauerhafter Opioidmedikation mit Morphin nach einem Monat und kurzer Remifentanilinfusion sensibler auf Kälte reagierten (Chu et al., 2006). Für Hitzeschmerz, der über eine Thermode erzeugt wurde, konnte, wie in unserer Untersuchung, kein Unterschied gezeigt werden. Auch Compton et al. zeigten in zwei Studien, dass heroinabhängige Patienten unter Methadon- bzw Buprenorphinsubstitution eine signifikant kürzere Toleranzzeit im Eiswasserversuch aufwiesen als Kontrollen ohne Opioidmissbrauch (Compton et al., 2012, 2001).

In Studien mit gesunden Freiwilligen wurde die Hyperalgesie mit Tests zur thermischen Sensibilität sowie elektrischer Stimulation untersucht. Lenz et al. (Lenz et al., 2011) und Comelon et al. (Comelon et al., 2016) untersuchten die Kältetoleranz anhand von Eiswassertests an gesunden Freiwilligen. Sie konnten beide nach Abklingen der Remifentanilwirkung eine Hyperalgesie nachweisen. In der Publikation von Comelon wird außerdem eine Hyperalgesie bezogen auf Hitzeschmerz beschrieben.

In der vorliegenden Dissertation wurde die postoperative Hyperalgesie mit einer Auswahl an Tests zum Kälte- beziehungsweise Wärmeschmerz und mechanischen Reizen untersucht, die als Goldstandard für die Diagnose von neuropathischem Schmerz gilt, der quantitativen sensorischen Testung (QST) (Baron & Tölle, 2009). Damit kann eine genaue Messung der postulierten Veränderung von Schmerzschwellen durch eine opioidinduzierte Hyperalgesie unter standardisierten Bedingungen erfolgen (Rolke et al., 2006; Wilder-Smith & Arendt-Nielsen, 2006). Unsere Untersuchungen zeigen eine signifikante Minderung der Kälteschmerzschwelle, jedoch keinen Einfluss auf das Empfinden von Hitzeschmerz. Eine mechanische Hyperalgesie bezogen auf die erste Messung konnte ebenfalls nicht detektiert werden.

Tests zur mechanischen Schmerzschwelle mittels Nadelreizstimulatoren an nicht sensitivierten Arealen wurden bislang nur von wenigen Arbeitsgruppen angewendet. Von den meisten Autoren, die mechanische Schmerzreize untersuchten, wurde die Größe des Hyperalgesieareals um das OP-Gebiet (Joly et al., 2005; Richebé et al., 2011; Song et al., 2011) oder ein durch intradermalen Strom erzeugtes Hyperalgesieareal (Koppert et al., 2003; Lenz et al., 2011; Singler et al., 2007) mittels von-Frey-Filamenten aus der QST-Testbatterie untersucht. Die Arbeitsgruppen um Joly (Joly et al., 2005) und Song (Song et al., 2011) untersuchten eine vom OP-Feld unabhängige Stelle an der volaren Seite des Unterarms auf Berührungswahrnehmung. In beiden Studien konnte keine signifikante Hyperalgesie festgestellt werden. Hina et al. hingegen fanden bei Patienten unter Opioidtherapie eine höhere Schmerzempfindlichkeit auf von-Frey-Filamente (Hina et al., 2015). In der vorliegenden Studie zeigte sich in Gruppe 0,2 bei den Nadelreizstimulatoren höherer Intensität ein Unterschied zwischen den beiden postoperativen Messungen. Ein Unterschied in der mechanischen Schmerzsensibilität zwischen den prä- und postoperativen Messungen konnte nicht festgestellt werden.

In der vorliegenden Studie wurden sowohl Methoden der QST-Testbatterie, als auch klinische Outcomeparameter untersucht. Diese Kombination aus Messinstrumenten zur Detektion von subjektiven Schmerzen, wie die überschwelligigen Hitze- und Kältereize, Nadelreizstimulatoren, postoperativer Analgetikaverbrauch und Schmerzen nach NRS sowie objektivierbare

Schmerzmessungen wie die Hitze- und Kälteschmerzschwelle zeigen ein umfassendes Bild der untersuchten OIH.

4.2.2 Schmerzwahrnehmung

Es ist wichtig die OIH von mehreren Seiten zu beleuchten, da die subjektive Wahrnehmung von Schmerzen von deren Ursache abhängt. Die Ergebnisse der vom Untersucher applizierten Schmerzreize der QST-Testbatterie können damit nicht mit den postoperativen Schmerzen der Patienten nach NRS gleichgesetzt werden.

Bei der QST-Messung handelt es sich um standardisierte, künstlich erzeugte Schmerzreize, die nur für den Moment der Applikation persistieren und zu keiner Verletzung führen (Mücke et al., 2014; Rolke et al., 2006). Die QST-Messung ist ein gutes Hilfsmittel um die Funktion der A β -, A δ - und C-Fasern zu prüfen und so ein somatosensorisches Profil des Patienten zu erstellen. Schmerzsensibilität kann beispielsweise durch das Ermitteln thermischer Schmerzschwellen objektivierbar gemacht und eine Hypo- oder Hyperalgesie aufgezeigt werden. Für einige Teile des QST-Protokolls ist jedoch auch die Verwendung der NRS oder VAS vorgesehen. So ist unter anderem die Messung der überschwelligeren Reize und Pinpricks an die subjektive Einschätzung des Patienten gekoppelt.

Postoperative Schmerzen hingegen gehen mit einer Gewebeschädigung einher und persistieren mehrere Tage. Die subjektive NRS und VAS gelten auch hier als ein gutes Werkzeug um den Verlauf der Schmerzen und die Effektivität der Therapie zu evaluieren (Myles et al., 2017). Jedoch bestehen oft Diskrepanzen zwischen der Einschätzung auf den Schmerzskalen und der klinischen Schmerzreduktion und somit der subjektiven Patientenzufriedenheit. Die Frage ist, ab wann eine Reduktion der VAS/NRS-Werte mit einer klinischen Verbesserung einhergeht. Dies ist abhängig von der Art des Schmerzes. Myles et al. konnten zeigen, dass man bei postoperativen Schmerzen ab einer Reduktion der Schmerzintensität von „10“ auf der VAS („0-100“) von einer klinischen Besserung ausgehen kann. Patienten mit chronischen Schmerzen hingegen brauchen eine Verbesserung von zwei Punkten auf der NRS („0-10“) für einen klinisch relevanten Effekt (Farrar et al., 2001).

Das zeigt, dass ein Vergleich der Werte auf der NRS bei unterschiedlichen Schmerzreizen (postoperativ, länger anhaltend beziehungsweise künstlich

provoziert, kurze Dauer) schwierig ist und separater Betrachtung bedarf. In der vorliegenden Untersuchung konnte zwar kein Unterschied bezüglich postoperativer Schmerzen auf der NRS gezeigt werden, bei den überschwelliger Kältereizen zeigte sich jedoch ein Unterschied zwischen der präoperativen und den postoperativen Messung. Diese Ergebnisse können auf eine bessere Messgenauigkeit der QST-Messung im Vergleich zur postoperativen Schmerzevaluation mittels NRS hindeuten. Dass sich die durch die QST gemessene unterschiedliche subjektive Schmerzsensibilität nicht durch postoperativ erhobene NRS-Werte abbilden ließ, könnte an dem ohnehin geringen postoperativen Schmerzaufkommen der Patienten liegen und nach schmerzhafteren Eingriffen, wie in anderen Untersuchungen bereits gezeigt, durchaus klinisch relevant werden (Guignard et al., 2000; Hansen et al., 2005).

4.2.3 Patientenkollektiv

Die demographischen Daten der Teilnehmer waren in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Verschiedene Faktoren können jedoch einen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben.

Ein Missverhältnis in der Geschlechterverteilung könnte die Ergebnisse beeinflussen (Fillingim et al., 2009; Holtman & Wala, 2005; Riley III et al., 1999). So sollen weibliche Probanden empfindlicher gegenüber schmerzhaften Reizen sein. Die Untersuchungen wurden unabhängig von der vorhergehenden Messung zufällig auf zwei Untersucher verteilt, sodass die jeweiligen Probanden nicht immer in beiden Untersuchungen von der gleichen Person untersucht wurden. Eine Beeinflussung der Ergebnisse dadurch wird jedoch als unwahrscheinlich beschrieben (Geber et al., 2011). Für noch präzisere Ergebnisse wäre eine Konstanz des Untersuchers wünschenswert, zumal die vom Probanden angegebene Schmerzintensität auch vom Geschlechterverhältnis zwischen Untersucher und Proband abhängig sein könnte (Kállai et al., 2004).

Auch das Alter spielt eine Rolle bei der Schmerzempfindung. Wie eine 2017 veröffentlichte Metaanalyse zeigte, haben über 60-jährige besonders bei Hitzereizen höhere Schmerzschwellen als jüngere Probanden (Lautenbacher et al., 2017). Unsere Teilnehmer hatten eine relativ große Altersspanne.

Das in dieser Studie verwendete Opioid Remifentanyl wurde nur gewichtsadaptiert verabreicht. Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass aufgrund eines langsameren

Abbaus und eines kleineren Verteilungsvolumens bei zunehmendem Alter eine Dosisadaptation nötig wäre (Edgan, 1998).

Demnach besteht die Möglichkeit, dass unsere Ergebnisse durch diese geschlechter- und altersspezifischen Besonderheiten beeinflusst sein könnten.

4.2.4 Perioperative Medikation

Die Auswahl der Medikamente erfolgte unter Berücksichtigung der speziellen Anforderungen von Anästhesien in der ophthalmologischen Chirurgie. Aufgrund des erhöhten Auftommens von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Augenoperationen, insbesondere bei Strabismuskorrekturen (Sinclair et al., 1999) und dessen möglicherweise negativen Einflusses auf das operative Ergebnis (Eberhart et al., 2004), wurde als Hypnotikum Propofol gewählt. Ein möglicher Einfluss von Propofol auf die OIH wurde bereits weiter oben diskutiert (siehe auch 4.1.1). Es wird jedoch nur eine mögliche Abschwächung der OIH durch Propofol beschrieben (Singler et al., 2007). Propofol ist ein häufig verwendetes Hypnotikum zur Aufrechterhaltung von Anästhesien und ein Ziel der Studie ist es, die OIH unter möglichst realen perioperativen Bedingungen zu untersuchen.

Zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen erhielten Teilnehmer Dexamethason und Dimenhydrinat. Auf die Gabe von Ondansetron wurde weitgehend verzichtet, da ein Einfluss auf die Entstehung einer opioidinduzierten Hyperalgesie nicht auszuschließen ist. Liang und Kollegen konnten im Tierexperiment zeigen, dass Ondansetron intrathekal oder systemisch verabreicht, eine OIH verhindern und sogar rückgängig machen kann, sowie die opioidinduzierte Expression verschiedener Proteine, wie beispielsweise des TPRV1-Rezeptors, hemmen kann (Liang et al., 2011). Humanstudien zu dieser Thematik gibt es noch nicht. Yeom et al. untersuchten in einer Studie von 2012 den Einfluss von Remifentanil auf die Entstehung einer Hyperalgesie an drei Gruppen, die Sevofluran und Lachgas, Sevofluran, Lachgas und Remifentanil (0,03µg/kg/min) beziehungsweise Propofol und Remifentanil (0,16µg/kg/min) erhielten (Yeom et al., 2012). Bezüglich postoperativer Schmerzen oder Fentanylverbrauch gab es keinen Unterschied in den Gruppen. Interessant ist, dass die patientenkontrollierte Schmerzpumpe neben Fentanyl hochdosiert Ondansetron enthielt und den Patienten neben abgeforderter Boli eine Basalrate

der beschriebenen Mischung von 1 ml/h infundiert wurde. Ob Ondansetron tatsächlich einen Einfluss auf die OIH hat, müssen weitere Studien klären.

Postoperativ erhielten die Teilnehmer, falls Schmerzen bestanden, primär Metamizol, bei Allergien Paracetamol. Diese nicht-opioidhaltigen Analgetika können ebenfalls eine Auswirkung auf die Entstehung einer OIH haben. Die Arbeitsgruppe um Lenz führte eine Cross-over-Studie durch, in der die Teilnehmer ein Placebo, nur Remifentanyl, Remifentanyl in Kombination mit Parecoxib oder Paracetamol erhielten (Lenz et al., 2011). Es konnte eine signifikante Reduktion des durch elektrische Stimulation hervorgerufenen Hyperalgesieareals und des Kälteschmerzes bei Koadministration von Nicht-Opioidanalgetika und Remifentanyl im Vergleich zur Remifentanylgruppe gezeigt werden. Es kam jedoch nur zur Abschwächung der Hyperalgesie, die Entstehung konnte nicht verhindert werden. Andere Publikationen postulieren vor allem für Metamizol eine Hyperalgesiefördernde Wirkung. So gibt es aus Studien am Mausmodell Hinweise darauf, dass Metamizol über TRPV1 auf die deszendierende Schmerzhemmung Einfluss hat (Maione et al., 2015). Die Arbeitsgruppe um Ruiz-Peréz beschreibt für Metamizol als Einzelsubstanz einen vergleichbaren Einfluss auf eine postexpositionelle Hyperalgesie wie für Morphin (Ruiz-Pérez et al., 2017).

In der vorliegenden Studie erhielten alle Patienten im Aufwachraum und bis zu 24 Stunden postoperativ auf Station vergleichbare Mengen an Nicht-Opioidanalgetika.

Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet sind in Zukunft sicher noch nötig.

4.2.5 Limitationen

In der vorliegenden Untersuchung wurden zur Auswertung der Ergebnisse aus der quantitativen sensorischen Testung präoperativ ermittelte Ausgangswerte (QST1) mit den postoperativen Messungen (QST2 und 3) der zwei Gruppen 0,2 und 0,5 verglichen. Trotz Randomisierung zeigte sich tendenziell ein, wenn auch nicht signifikanter Unterschied in der Schmerzwahrnehmung präoperativ zwischen den Gruppen bei den überschwelligen und mechanischen Reizen. Diese Werte wurden mittels numerischer Ratingskala ermittelt. Die Unterschiede in der Intensität der Nadelreizstimulatoren sind gering (8 bis 256mN) und können oft durch die elf Abstufungen der NRS nicht abgebildet werden. Die Verwendung der visuellen Analogskala (VAS) von „0“ bis „100“ wäre gegebenenfalls sinnvoll gewesen, auch

wenn sowohl die NRS als auch die VAS für wissenschaftliche Untersuchungen empfohlen werden (Hjermstad et al., 2011).

Des Weiteren erscheint die Anwendung der Nadelreizstimulatoren nach QST-Schema an einem vom Operationsareal unabhängigen Gebiet nicht das optimale Mittel, um eine mechanische Hyperalgesie zu detektieren. Eine gute Diskrimination zwischen „0“ und „1“ auf der numerischen Ratingskala („Druck versus Stechen“) erschien leicht. Bei den meisten Patienten erwies es sich bezüglich der Schmerzintensität (NRS „1-10“) als schwierig, eine exakte und reproduzierbare Unterscheidung vorzunehmen. Da auch die genaue Stelle der Berührung relevant ist, wurden jeweils fünf Werte erhoben und Mittelwerte gebildet.

4.3 Ausblick

In der vorliegenden Untersuchung konnte erstmals gezeigt werden, dass die alleinige intraoperative Gabe eines Opioids in der frühen und späten postoperativen Phase zu einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit auf Kältereize führt. Für das subjektive Schmerzempfinden nach Kältereizen konnte in der vorliegenden Studie ein dosisabhängiger Effekt gezeigt werden. Für mechanische Reize konnte kein Unterschied zwischen prä- und postoperativen Messungen gezeigt werden.

Interessanterweise konnte auch für Hitzereize keine Veränderungen der Schmerzschwelle nachgewiesen werden. Eine Ursache dafür könnte in der Weiterleitung von Temperaturreizen durch unterschiedliche Fasertypen (A δ - beziehungsweise C-Fasern) liegen (Rolke et al., 2006). Ein anderer Erklärungsansatz wäre eine unterschiedliche Dynamik in den opioidinduzierten Veränderungen in Bezug auf TRPV1 und TRPM8 (Comelon et al., 2016; Sprenger et al., 2018). So wäre denkbar, dass eine Hitzehyperalgesie zum ersten Messzeitpunkt schon abgeklungen war. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet sind nötig, um die zeitliche Kinetik der OIH besser zu verstehen.

Die vorliegende Untersuchung zeigt nun erstmals, dass eine durch QST-Messungen objektivierbar erhöhte Schmerzempfindlichkeit gegenüber Kältereizen nach intraoperativer Opioidexposition bis zu 26 Stunden persistierte und vom

Patienten dosisabhängig subjektiv wahrgenommen wird. Bisher ist man davon ausgegangen, dass eine OIH 24 Stunden nach Opioidexposition wieder regrediert ist (Fletcher & Martinez, 2014). Das Wissen um die Dauer der OIH ist wichtig, um die Dynamik postoperativer Schmerzen besser einzuschätzen und therapieren zu können, da postoperative Schmerzen bei einer Vielzahl von Patienten auftreten. Eine adäquate analgetische Therapie verbessert nicht nur das Wohlbefinden der Patienten, sondern ist auch Outcome-relevant (Morrison et al., 2003). So sind geringere postoperative Schmerzen unter anderem mit kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauern verbunden.

Schmerzen sind jedoch erst dann relevant, wenn sie subjektiv wahrgenommen werden, also vom Patienten beispielsweise durch höhere Werte auf der NRS ausgedrückt werden. In der vorliegenden Studie wurden überschwellige Kältereize, trotz durch QST-Messungen objektivierbarer Kältehyperalgesie, von den Patienten, die intraoperativ geringere Remifentanildosen erhielten, erst nach 26 Stunden subjektiv als schmerzhafter bewertet. Diese Ergebnisse deuten auf eine dosisabhängige Ausprägung der OIH hin. Deshalb ist es umso wichtiger, Opioide intraoperativ bedarfsadaptiert zu titrieren und unnötig hohe Dosen zu vermeiden. Das intraoperative Monitoring von Schmerz wäre ein geeignetes Instrument dafür. So könnte eine Hyperalgesie abgeschwächt werden und für die Patienten gegebenenfalls unter der subjektiven Wahrnehmungsschwelle bleiben. Schmerzen intraoperativ zu messen ist allerdings komplex und noch nicht Teil des klinischen Alltags (Funcke et al., 2017). Auch in diesem Bereich sind weitere klinische Untersuchungen nötig.

Da Opioide wegen ihrer einzigartigen analgetischen Eigenschaften in der Anästhesie und Schmerzmedizin unverzichtbar sind, ist es nicht sinnvoll im klinischen Alltag aufgrund von unerwünschten Wirkungen auf ihre Anwendung zu verzichten. Ein bewusster Umgang mit der Dosierung und das Wissen um ihre Nebenwirkungen ist jedoch wichtig, um ihre analgetische Potenz optimal zu nutzen und den pronozizeptiven Mechanismen, wie der OIH, entgegenzuwirken.

5. Zusammenfassung

Opioide spielen eine wichtige Rolle in der Anästhesiologie und Schmerzmedizin. Neben ihrer gewünschten analgetischen Wirkung kann es jedoch schon nach einer einmaligen Gabe zu einer erhöhten Sensibilität gegenüber schmerzhaften Reizen, einer „opioinduzierten Hyperalgesie“ (OIH), kommen.

Ziel der durchgeführten Untersuchung war es, das Auftreten und die klinische Relevanz einer OIH nach alleiniger intraoperativer Opioidexposition zu evaluieren. Insgesamt 100 Patienten, die einen operativen Eingriff am Auge in Allgemeinanästhesie erhielten, wurden zufällig auf zwei Gruppen aufgeteilt. Intraoperativ erhielten sie Propofol und das Opioid Remifentanil mit einer Laufrate von 0,5µg/kg/min (Gruppe 0,5) beziehungsweise 0,2µg/kg/min (Gruppe 0,2). Es wurden quantitative sensorische Testungen (QST) mit thermischen und mechanischen Reizen zu drei Zeitpunkten durchgeführt: QST1 präoperativ, QST2 drei sowie QST3 26 Stunden postoperativ. Des Weiteren wurden Schmerzen anhand der numerischen Ratingskala (NRS) und der Analgetikabedarf bestimmt.

Es zeigte sich bei allen Patienten eine signifikante Kältehyperalgesie in beiden postoperativen Messungen im Vergleich zu präoperativ (*Gruppe 0,2*: QST2 3,0°C (95% KI 0,2–5,9), $p=0,0348$; QST3 4,5°C (95% KI 1,7–7,2), $p=0,0018$; *Gruppe 0,5*: QST2 3,5°C (95% KI 1,0–6,0), $p=0,0066$; QST3: 3,0°C (95% KI 0,6–5,4, $p=0,0162$)). Überschwellige Kältereize von 6°C empfanden die Patienten der Gruppe 0,2 erst in der späten postoperativen Phase (QST3) als signifikant unangenehmer auf der NRS als präoperativ (1,0 Punkte (95% KI 0,3–1,7); $p=0,0073$). Bei Patienten der Gruppe 0,5 konnte in beiden postoperativen Messungen ein signifikanter Unterschied zur ersten Untersuchung festgestellt werden (QST2 0,8 Punkte (95% KI 0,1–1,4); $p=0,0187$; QST3 1,0 Punkte (95% KI 0,3–1,6), $p=0,0039$). Bezüglich Detektions- und Schmerzschwellen von Wärme, mechanisch evozierten Schmerzen und Analgetikabedarf sowie postoperativem Schmerzaufkommen konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen und Messzeitpunkten festgestellt werden.

Bei allen Patienten ließ sich eine OIH im Sinne einer Kältehyperalgesie nachweisen. Die Unterschiede im subjektiven Schmerzempfinden lassen auf einen dosisabhängigen Effekt schließen. In der vorliegenden Studie konnte nun erstmals eine Persistenz der OIH für 26 Stunden nach alleiniger intraoperativer Opioidapplikation gezeigt werden.

Summary

Opioids play an essential role in anesthesia and pain medicine. Besides their analgesic effects they can also provoke pronociceptive mechanisms, known as opioid-induced hyperalgesia (OIH). Only after one administration of opioids patients can be more sensitive to painful stimuli than before.

In this study we investigated the influence of the intra-operatively administered dose of Remifentanyl on postoperative pain thresholds (cold, heat, mechanical) and its clinical relevance without the influence of any other opioids.

100 patients undergoing surgery in general anesthesia in the ophthalmologic department were randomly assigned to two groups receiving Propofol and either 0.5µg/kg/min (Group 0.5) or 0.2µg/kg/min Remifentanyl (Group 0.2). After discharge from postanesthesia care unit none of the patients received opioids.

We tested cold and warmth detection and pain thresholds, suprathresholds at 6 and 46°C and mechanical pain with methods of quantitative sensory testing (QST) in a preoperative (QST1) and two postoperative examinations (three (QST2) and 26 hours (QST3) after the end of the surgery).

We found significant cold hyperalgesia in all patients at 3 and 26 hours postoperatively compared to the preoperative measurements (*Group 0.2*: QST2 3.0°C (95%CI 0.2–5.9), $p=0.0348$; QST3 4.5°C (95%CI 1.7–7.2), $p=0.0018$; *Group 0.5*: QST2 3.5°C (95%CI 1.0–6.0), $p=0.0066$; QST3 3.0°C (95%CI 0.6–5.4), $p=0.0162$). Further, patients of Group 0.2 rated pain on the NRS significantly higher in the cold suprathreshold test only in the second postoperative session (1.0 points (95%CI 0.3–1.7); $p=0.0073$), while patients of Group 0.5 subjectively felt significantly more pain in both postoperative sessions (QST2 0.8 points (95%CI 0.1–1.4); $p=0.0187$; QST3 0.963 points (95%CI 0.3–1.6), $p=0.0039$). However there was no difference in the detection thresholds of both cold and warmth, neither in heat nor mechanical pain thresholds. Moreover, no significant differences were found concerning postoperative pain and consumption of analgesics.

In conclusion postoperative cold hyperalgesia occurred in all patients regardless of the administered dose of Remifentanyl. Yet, we found a significant dose-dependent effect in subjective pain perception. Thus the study was the first to show a persistence of OIH for up to 26 hours after the administration of commonly used intraoperative doses of Remifentanyl without any influence of other opioid analgesics.

6. Zusatzverzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

AM	Augenmuskeloperation
ANCOVA	Analysis of Covariance
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASIC	Acid-sensitive ion channels
BMI	Body Mass Index
BR	Pinsel
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CDT	Cold Detection Threshold
CPT	Cold Pain Threshold
h	Stunde
HPT	Heat Pain Threshold
HTM	High Threshold Mechanical Nociceptors
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamine Type 3
IASP	International Association for the Study of Pain
KCNK	zweiporiger Kaliumkanal
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LBW	Lean-Body-Weight
m	Meter
mg	Milligramm
min	Minuten
mN	Millinewton
ml	Milliliter
MW	Mittelwert

ng	Nanogramm
NMDA	N-methyl-D-Aspartat
NRS	Numerischen Ratingskala
OIH	Opioidinduzierte Hyperalgesie
PKC	Proteinkinase C
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
PPV	Pars Plana Vitrektomie
QST	Quantitative Sensorische Testung
QT	Wattebausch auf Plastikstreifen
SD	Standardabweichung
STC	Suprathreshold Cold
STH	Suprathreshold Heat
TCI	Target controlled Infusion
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TRP	Transient Receptor Potential
TRPA1	Transient Receptor Potential Ankyrin
TRPM8	Transient Receptor Potential Melastatin 8
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
TS	Tiefe Sklerektomie
TSA	Thermal Sensory Analyzer
VAS	visuellen Analogskala
WB	Wattebausch
WDT	Warm Detection Threshold
WHO	World Health Organisation
µg	Microgramm

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs.....	18
Abbildung 2 Methode der thermischen Testung (Fotos: B. Wenzl)	19
Abbildung 3 Schematische Darstellung der thermischen Testungen (modifiziert nach Prof. Dr. Christian Zöllner)	22
Abbildung 4 Methode der mechanischen Schmerztestung (Fotos: B. Wenzl)	24
Abbildung 5 Übersicht über den Verlauf der Studie.....	30
Abbildung 6 Postoperative Schmerzen	34
Abbildung 7 a, b Kälte- und Wärmedetektionsschwelle.....	36
Abbildung 8 a, b Kälteschmerz.....	38
Abbildung 9 a, b Hitzeschmerz.....	40
Abbildung 10 a- g Nadelreizstimulatoren.....	43

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Dokumentation mechanischen Schmerzsensibilität.....	24
Tabelle 2 Patientenkollektiv.....	31
Tabelle 3 Daten zur Operation	32
Tabelle 4 Daten zu den Untersuchungszeitpunkten	33
Tabelle 5 Schmerzen nach numerischer Ratingskala (NRS)	34
Tabelle 6 Postoperativer Analgetikabedarf.....	35
Tabelle 7 Kälte- und Wärmedetektionsschwellen.....	35
Tabelle 8 Kälteschmerz und überschwellige Kältereize	37
Tabelle 9 Hitzeschmerz und überschwellige Hitzereize	39

7. Literaturverzeichnis

- Abreu, M., Aguado, D., Benito, J., García-Fernández, J., & Gómez de Segura, I. A. (2015). Tramadol-induced hyperalgesia and its prevention by ketamine in rats. *European Journal of Anaesthesiology*, 32(10), 735–741.
- Al-Hasani Ream, P. D., & Bruchas Michael R., P. D. (2011). Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology*, 115(6), 1363–1381.
- Allbutt, C. (1870). On the abuse of hypodermic injections of morphia. *The Practitioner*, 5, 327–331.
- American Society of Addiction Medicine. (2016). Opioid Addiction 2016 Facts and Figures. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 65(2014), 1445–1452.
- Angst, M. S., & Clark, J. D. (2006). Opioid-induced Hyperalgesia - A Qualitative Systematic Review. *Anesthesiology*, 104(3), 570–587.
- AWMF-Online. (2014). Empfehlungen der S3 - Leitlinie „ Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - " LONTS " “. Retrieved October 31, 2017, from <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-003.html>
- Ballantyne, J. C., & Mao, J. (2003). Opioid Therapy for Chronic Pain. *New England Journal of Medicine*, 349(20), 1943–1953.
- Baron, R., & Tölle, T. R. (2009). Schmerz und QST:..."messen, was messbar ist"... *Schmerz*, 23(1), 5–6.
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, 139(2), 267–284.
- Bovill, J. G., Sebel, P. S., & Stanley, T. H. (1984). Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology*, 61(6), 731–755.
- Breivik, H., Borchgrevink, P. C., Allen, S. M., Rosseland, L. A., Romundstad, L., Breivik Hals, E. K., Kvarstein, G., & Stubhaug, A. (2008). Assessment of pain. *British Journal of Anaesthesia*, 101(1), 17–24.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10(4), 287–333.

- Breivik, H., Eisenberg, E., & O'Brien, T. (2013). The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health*, *13*, 1229.
- Caraceni, A., Hanks, G., Kaasa, S., Bennett, M. I., Brunelli, C., Cherny, N., Dale, O., De Conno, F., Fallon, M., Hanna, M., Haugen, D. F., Juhl, G., King, S., Klepstad, P., Laugsand, E. A., Maltoni, M., Mercadante, S., Nabal, M., Pigni, A., Radbruch, L., Reid, C., Sjogren, P., Stone, P. C., Tassinari, D. Zeppetella, G. (2012). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet Oncology*, *13*(2), 58–68.
- Carvalho, B., Drover, D. R., Ginosar, Y., Cohen, S. E., & Riley, E. T. (2012). Intrathecal fentanyl added to bupivacaine and morphine for cesarean delivery may induce a subtle acute opioid tolerance. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, *21*(1), 29–34.
- Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D., & Julius, D. (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, *389*(6653), 816–824.
- Célèrier, E., Laulin, J. P., Larcher, A., Le Moal, M., & Simonnet, G. (1999). Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats. *Brain Research*, *847*(1), 18–25.
- Chia, Y. Y., Liu, K., Wang, J. J., Kuo, M. C., & Ho, S. T. (1999). Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien d'anesthésie*, *46*(9), 872–877.
- Chu, L. F., Clark, D. J., & Angst, M. S. (2006). Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: A preliminary prospective study. *Journal of Pain*, *7*(1), 43–48.
- Comelon, M., Raeder, J., Stubhaug, A., Nielsen, C. S., Draegni, T., & Lenz, H. (2016). Gradual withdrawal of remifentanyl infusion may prevent opioid-induced hyperalgesia. *British Journal of Anaesthesia*, *116*(4), 524–530.

- Compton, P., Canamar, C. P., Hillhouse, M., & Ling, W. (2012). Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 13(4), 401–409.
- Compton, P., Charuvastra, V. C., & Ling, W. (2001). Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: Effect of long-acting maintenance agent. *Drug and Alcohol Dependence*, 63(2), 139–146.
- Connor, M., & Christie, M. (1999). Three opioid receptor genes correspond with the three pharmacological receptor types. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 26(5), 493–499.
- Cooper, D. W., Lindsay, S. L., Ryall, D. M., Kokri, M. S., Eldabe, S. S., & Lear, G. A. (1997). Does intrathecal fentanyl produce acute cross-tolerance to i.v. morphine? *British Journal of Anaesthesia*, 78(3), 311–313.
- Cortínez, L. I., Brandes, V., Muñoz, H. R., Guerrero, M. E., & Mur, M. (2001). No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 87(6), 866–869.
- Dhalla, I. a, Persaud, N., & Juurlink, D. N. (2011). Facing up to the prescription opioid crisis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 343, d5142.
- Drdla, R., Gassner, M., Gingl, E., & Sandkuhler, J. (2009). Induction of Synaptic Long-Term Potentiation After Opioid Withdrawal. *Science*, 325(5937), 207–210.
- Eberhart, L. H. J., Geldner, G., Hörle, S., & Wulf, H. (2004). Prophylaxe und therapie von übelkeit und erbrechen in der ambulanten ophthalmoanästhesie. *Ophthalmologe*, 101(9), 925–930.
- Edgan, T. D. (1998). The Clinical Pharmacology of Remifentanil: A Brief Review. *Journal of Anesthesia*, 12(4), 195–204.
- Endres-Becker, J., Heppenstall, P. A., Mousa, S. A., Labuz, D., Oksche, A., Scha, M., Stein, C., & Zo, C. (2007). μ -Opioid Receptor Activation Modulates Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Currents in Sensory Neurons in A Model of Inflammatory Pain. *Molecular Pharmacology*, 71(1), 12–18.

- Farrar, J. T., Young, J. P., LaMoreaux, L., Werth, J. L., & Poole, R. M. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain, 94*(2), 149–158.
- Fechner, J., Ihmsen, H., Schüttler, J., & Jeleazcov, C. (2013). The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. *European Journal of Pain (United Kingdom), 17*(4), 562–570.
- Field, A. (2016). Analysis of Covariance (ANCOVA) Some background ANCOVA on SPSS. Retrieved December 3, 2017, from <https://www.discoveringstatistics.com/repository/ancova.pdf>
- Fillingim, R. B., King, C. D., Ribeiro-Dasilva, M. C., & Riley III, J. L. (2009). Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *Journal of Pain, 10*(5), 447–485.
- Fletcher, D., & Martinez, V. (2014). Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia, 112*(6), 991–1004.
- Funcke, S., Sauerlaender, S., Pinnschmidt, H. O., Saugel, B., Bremer, K., Reuter, D. A., & Nitzschke, R. (2017). Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia. *Anesthesiology, 127*(2), 272–283.
- Geber, C., Klein, T., Azad, S., Birklein, F., Gierthmühlen, J., Hüge, V., Lauchart, M., Nitzsche, D., Stengel, M., Valet, M., Baron, R., Maier, C., Tölle, T., & Treede, R. D. (2011). Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): A multi-centre study. *Pain, 152*(3), 548–556.
- Gerbershagen, H. J., Aduckathil, S., van Wijck, A. J. M., Peelen, L. M., Kalkman, C. J., & Meissner, W. (2013). Pain Intensity on the First Day after Surgery. *Anesthesiology, 118*(4), 934–944.
- Glass, P. S., Hardman, D., Kamiyama, Y., Quill, T. J., Marton, G., Donn, K. H., Grosse, C. M., & Hermann, D. (1993). Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesthesia & Analgesia, 77*(5), 1031–1040.

- Gong, K., & Jasmin, L. (2017). Sustained Morphine Administration Induces TRPM8-Dependent Cold Hyperalgesia. *Journal of Pain*, 18(2), 212–221.
- Gostin, L. O., Hodge, J. G., & Noe, S. A. (2017). Reframing the Opioid Epidemic as a National Emergency. *JAMA*, 318(16), 1539–1540.
- Guignard, B., Bossard, A. E., Coste, C., Sessler, D. I., Lebrault, C., Alfonsi, P., Fletcher, D., & Chauvin, M. (2000). Acute Opioid Tolerance - Intraoperative Remifentanil Increases Postoperative Pain and Morphine Requirement. *Anesthesiology*, 93(2), 409–417.
- Hansen, E. G., Duedahl, T. H., Rømsing, J., Hilsted, K. L., & Dahl, J. B. (2005). Intra-operative remifentanil might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 49(10), 1464–1470.
- Heilek, A.-M. (2017). *Sensitivierung des Capsaicin- Rezeptors nach Remifentanil-Infusion*. Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf.
- Hina, N., Fletcher, D., Poindessous-Jazat, F., & Martinez, V. (2015). Hyperalgesia induced by low-dose opioid treatment before orthopaedic surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 32(4), 255–261.
- Hjermstad, M. J., Fayers, P. M., Haugen, D. F., Caraceni, A., Hanks, G. W., Med, D., Loge, J. H., Fainsinger, R., Aass, N., & Kaasa, S. (2011). Studies Comparing Numerical Rating Scales , Verbal Rating Scales , and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults : A Systematic Literature Review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(6), 1073–1093.
- Holtman, J. R., & Wala, E. P. (2005). Characterization of morphine-induced hyperalgesia in male and female rats. *Pain*, 114(1–2), 62–70.
- Honkavaara, P. (1995). Effect of ondansetron on nausea and vomiting after middle ear surgery during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia J. Anaesth*, 76(76), 316–318.
- Ingrande, J., & Lemmens, H. J. M. (2010). Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *British Journal of Anaesthesia*, 105(Supplement 1), i16–i23.

- Janmahasatian, S., Duffull, S. B., Ash, S., Ward, L. C., Byrne, N. M., & Green, B. (2005). Quantification of lean bodyweight. *Clinical Pharmacokinetics*, *44*(10), 1051–1065.
- Johnson, E. A., Oldfield, S., Braksator, E., Gonzalez-Cuello, A., Couch, D., Hall, K. J., Mundell, S. J., Bailey, C. P., Eamonn, K., & Henderson, G. (2006). Agonist-Selective Mechanisms of μ -Opioid Receptor Desensitization in Human Embryonic Kidney 293 Cells. *Molecular Pharmacology*, *70*(2), 676–685.
- Joly, V., Richebe, P., Guignard, B., Fletcher, D., Maurette, P., Sessler, D. I., & Chauvin, M. (2005). Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, *103*(1), 147–155.
- Kállai, I., Barke, A., & Voss, U. (2004). The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men. *Pain*, *112*(1–2), 142–147.
- Kapila, A., Glass, P. S., Jacobs, J. R., Muir, K. T., Hermann, D. J., Shiraishi, M., Howell, S., & Smith, R. L. (1995). Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology*, *83*(5), 968–975.
- Kim, S. H., Stoicea, N., Soghomonyan, S., & Bergese, S. D. Intraoperative use of remifentanil and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: Systematic review, 5 *Frontiers in Pharmacology* 1–9 (2014).
- Kim, S., Lee, M. H., Seo, H., Lee, I., Hong, J., Ph, D., Hwang, J., & Ph, D. (2013). Remifentanil Induces Acute Tolerance in Young Children. *Anesthesiology*, *118*(2), 337–343.
- Koppert, W. (2005). Opioid ver mittelte Analgesie und Hyperalgesie - Dr. Jekyll und Mr. Hyde der Schmerztherapie. *Schmerz*, *19*(5), 386–394.
- Koppert, W., Sittl, R., Scheuber, K., Alsheimer, M., Schmelz, M., & Schüttler, J. (2003). Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology*, *99*(1), 152–159.
- Laubenthal, H., & Neugebauer, E. (2009). S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“. *AWMF-Leitlinien-Register*, *041*(001), 74–88.

- Lautenbacher, S., Peters, J. H., Heesen, M., Scheel, J., & Kunz, M. (2017). Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 104–113.
- Lee, C., Lee, H. W., & Kim, J. N. (2013). Effect of oral pregabalin on opioid-induced hyperalgesia in patients undergoing laparo-endoscopic single-site urologic surgery. *Korean Journal of Anesthesiology*, 64(1), 19–24.
- Lee, C., Song, Y. K., Jeong, H. M., & Park, S. N. (2011). The effects of magnesium sulfate infiltration on perioperative opioid consumption and opioid-induced hyperalgesia in patients undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy with remifentanil-based anesthesia. *Korean Journal of Anesthesiology*, 61(3), 244–250.
- Lenz, H., Raeder, J., Draegni, T., Heyerdahl, F., Schmelz, M., & Stubhaug, A. (2011). Effects of COX inhibition on experimental pain and hyperalgesia during and after remifentanil infusion in humans. *Pain*, 152(6), 1289–1297.
- Liang, D., Li, X., & Clark, J. D. (2011). 5-Hydroxytryptamine Type 3 Receptor Modulates Opioid-Induced Hyperalgesia and Tolerance in Mice. *Anesthesiology*, 114(5), 1180–1189.
- Maione, S., Radanova, L., De Gregorio, D., Luongo, L., De Petrocellis, L., Di Marzo, V., & Imming, P. (2015). Effects of metabolites of the analgesic agent dipyrone (metamizol) on rostral ventromedial medulla cell activity in mice. *European Journal of Pharmacology*, 748, 115–122.
- Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). Classification of Chronic Pain. In *Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definition of Pain Terms* (Second Ed.). Seattle: International Association for the Study of Pain.
- Moher, D., Schulz, K. F., Altman, D. G., & Group, C. (2001). CONSORT statement The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *The Lancet*, 357(9263), 1191–1194.
- Morrison, R. S., Magaziner, J., McLaughlin, M. A., Orosz, G., Silberzweig, S. B., Koval, K. J., & Siu, A. L. (2003). The impact of post-operative pain on outcomes following hip fracture. *Pain*, 103(3), 303–311.

- Mücke, M., Cuhls, H., Radbruch, L., Baron, R., Maier, C., Tölle, T., Treede, R.-D., & Rolke, R. (2014). Quantitative sensorische Testung. *Schmerz*, 28, 635–648.
- Myles, P. S., Myles, D. B., Gallagher, W., Boyd, D., Chew, C., MacDonald, N., & Dennis, A. (2017). Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: The minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *British Journal of Anaesthesia*, 118(3), 424–429.
- Parsadaniantz, S. M., Rostene, W., & Goazigo, A. R. L. (2015). Opioid and chemokine receptor crosstalk: a promising target for pain therapy? *Nature Reviews Neuroscience*, 16(2), 69–78.
- Peier, A. M., Moqrich, A., Hergarden, A. C., Reeve, A. J., Andersson, D. A., Story, G. M., Earley, T. J., Dragoni, I., McIntyre, P., Bevan, S., & Patapoutian, A. (2002). A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*, 108(5), 705–715.
- Plein, L. M., & Rittner, H. L. (2018). Opioids and the immune system – friend or foe. *British Journal of Pharmacology*, 175(14), 2717–2725.
- Richebé, P., Pouquet, O., Jelacic, S., Mehta, S., Calderon, J., Picard, W., Rivat, C., Cahana, A., & Janvier, G. (2011). Target-controlled dosing of remifentanyl during cardiac surgery reduces postoperative hyperalgesia. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 25(6), 917–925.
- Riley III, J. L., E. Robinson, M., Wise, E. a, & Price, D. (1999). A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*, 81(3), 225–235.
- Roeckel, L. A., Le Coz, G. M., Gavériaux-Ruff, C., & Simonin, F. (2016). Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience*, 338, 160–182.
- Rolke, R., Andrews, K., Magerl, W., & Treede, R.-D. (2010). *Handlungsanweisung für den Untersucher. Quantitative sensorische Testung (QST)*. Mannheim: Lehrstuhl für Neurophysiologie, Universitätsmedizin Mannheim.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötefür, I. C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M., Wasserka, B. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain

- (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3), 231–243.
- Ruiz-Pérez, D., Benito, J., Largo, C., Polo, G., Canfrán, S., & Gómez de Segura, I. A. (2017). Metamizole (dipyrone) effects on sevoflurane requirements and postoperative hyperalgesia in rats. *Laboratory Animals*, 51(4), 365–375.
- Sandkühler, J. (2000). Learning and Memory in Pain Pathways. *Pain*, 88(2), 113–118.
- Schmidt, R. F., Lang, F., & Thews, G. (2005). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. (R. F. Schmidt, F. Lang, & G. Thews, Eds.) (29.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Schmidt, R., Schmelz, M., Forster, C., Ringkamp, M., Torebjörk, E., & Handwerker, H. (1995). Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(1 Pt 1), 333–341.
- Schubert, I., Ihle, P., & Sabatowski, R. (2013). Zunahme der opioidverordnungen in Deutschland zwischen 2000 und 2010: Eine studie auf der basis von krankenkassendaten. *Deutsches Arzteblatt International*, 110(4), 45–51.
- Shapovalov, G., Gkika, D., Devilliers, M., Kondratskyi, A., Gordienko, D., Busserolles, J., Bokhobza, A., Eschalier, A., Skryma, R., & Prevarskaya, N. (2013). Opiates modulate thermosensation by internalizing cold receptor TRPM8. *Cell Reports*, 4(3), 504–515.
- Shin, S. W., Cho, A. R., Lee, H. J., Kim, H. J., Byeon, G. J., Yoon, J. W., Kim, K. H., & Kwon, J. Y. (2010). Maintenance anaesthetics during remifentanil-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 105(5), 661–667.
- Simonnet, G., & Rivat, C. (2003). Opioid-induced hyperalgesia: Abnormal or normal pain? *NeuroReport*, 14(1), 1–7.
- Sinclair, D. R., Chung, F., & Mezei, G. (1999). Can Postoperative Nausea and Vomiting Be Predicted? *Anesthesiology*, 91(1), 108–118.
- Singler, B., Tröster, A., Manering, N., Schüttler, J., & Koppert, W. (2007). Modulation of remifentanil-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Anesthesia and Analgesia*, 104(6), 1397–1403.

- Solomon, R. L., & Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. *Psychological Review*, *81*(2), 119–145.
- Song, J. W., Lee, Y. W., Yoon, K. B., Park, S. J., & Shim, Y. H. (2011). Magnesium sulfate prevents remifentanil-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy. *Anesthesia and Analgesia*, *113*(2), 390–397.
- 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.
- Sprenger, C., Eichler, I.-C., Eichler, L., Zöllner, C., & Büchel, C. (2018). Altered signaling in the descending pain modulatory system after short-term infusion of the μ -opioid agonist remifentanil. *The Journal of Neuroscience*, *38*(10), 2496–17.
- Sun, E. C., Darnall, B. D., Baker, L. C., & MacKey, S. (2016). Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naive patients in the postoperative period. *JAMA Internal Medicine*, *176*(9), 1286–1293.
- Szallasi, A., Cortright, D. N., Blum, C. A., & Eid, S. R. (2007). The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nature Reviews Drug Discovery*, *6*(5), 357–372.
- Tirault, M., Derrode, N., Clevenot, D., Rolland, D., Fletcher, D., & Debaene, B. (2006). The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanil during propofol anesthesia for major abdominal surgery. *Anesthesia and Analgesia*, *102*(1), 110–117.
- Treede, R., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Kosek, E., Lavand, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., Svensson, P., Vlaeyen, J. W. S., & Wang, S. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, *156*(6), 1003–1007.
- Venkatachalam, K., & Montell, C. (2007). TRP channels. *Annu Rev Biochem.*, *76*, 387–417.
- Vinik, H. R., & Kissin, I. (1998). Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesthesia and Analgesia*, *86*(6), 1307–1311.

- Wasner, G. L., & Brock, J. A. (2008). Determinants of thermal pain thresholds in normal subjects. *Clinical Neurophysiology*, *119*(10), 2389–2395.
- 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 and sedation of paediatric intensive care patients. *Neonatology*, *104*(1), 34–41.
- whitehouse.gov. (2017). President Donald J. Trump is Taking Action on Drug Addiction and the Opioid Crisis. Retrieved October 29, 2018, from <https://www.whitehouse.gov/briefings-statements/president-donald-j-trump-taking-action-drug-addiction-opioid-crisis/>
- WHO. (2006). Global database on body mass index. Retrieved March 22, 2017, from http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
- Wilder-Smith, O. H. G., & Arendt-Nielsen, L. (2006). Postoperative hyperalgesia: Its clinical importance and relevance. *Anesthesiology*, *104*(3), 601–607.
- Wu, C. L., & Raja, S. N. (2011). Treatment of acute postoperative pain. *The Lancet*, *377*(9784), 2215–2225.
- Xuerong, Y., Yuguang, H., Xia, J., & Hailan, W. (2008). Ketamine and lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement. *Anesthesia and Analgesia*, *107*(6), 2032–2037.
- Yeom, J. H., Kim, K. H., Chon, M. S., Byun, J., & Cho, S. Y. (2012). Remifentanil used as adjuvant in general anesthesia for spinal fusion does not exhibit acute opioid tolerance. *Korean Journal of Anesthesiology*, *63*(2), 103–107.
- Zhao, Y. L., Chen, S. R., Chen, H., & Pan, H. L. (2012). Chronic opioid potentiates presynaptic but impairs postsynaptic N-methyl-D-aspartic acid receptor activity in spinal cords: Implications for opioid hyperalgesia and tolerance. *Journal of Biological Chemistry*, *287*(30), 25073–25085.
- Ziegler, E. A., Magerl, W., Meyer, R. A., & Treede, R. D. (1999). Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain*, *122*(12), 2245–2257.
- Zöllner, C. (2010). [Do opioids induce hyperalgesia?]. *Anaesthetist*, *59*(11), 983-986,988-993.

Zöllner, C., & Schäfer, M. (2008). Opioide in der Anästhesie. *Anaesthesist*, 57(7), 729–742.

8. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christian Zöllner für das Überlassen dieses interessanten Themas, die konstruktive Kritik und Anregungen bei der Bearbeitung meiner Dissertation.

Bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. Iris-Carola Eichler möchte ich mich für ihre Unterstützung mit Rat und Tat zu jeder Zeit, die stetige Motivation und Geduld bedanken.

Außerdem gilt mein großer Dank Herrn Lars Bohlmann für die aufbauenden und motivierenden Worte. Ohne seine unermüdliche Unterstützung wäre die vorliegende Studie nicht möglich gewesen.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Spitzer und dem Team der Augenklinik danke ich für die Zusammenarbeit und Möglichkeit die Studie in ihrer Abteilung durchführen zu können. Besonders den Mitarbeitern der prästationären Aufnahme, vor allem meiner Kollegin Frau Dr. med. Ute Straub und Mirjana Rust rectius Warmbold, danke ich für ihre Mithilfe bei der Rekrutierung der Patienten.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dipl.-Stat. Anne Daubmann vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie für ihre Geduld und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse bedanken.

Danken möchte ich außerdem allen Patienten, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst möglich gemacht haben.

Bei meinen Freunden, besonders bei Sandra, möchte ich mich für ihr stets offenes Ohr und die aufmunternden Gespräche bei allen kleinen und größeren Schwierigkeiten bedanken.

Besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner Familie bedanken. Danke für Eure Unterstützung und dass Ihr immer an mich geglaubt habt.

9. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10. Eidesstattliche 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: