

Aus der Klinik für Neurologie
Sektion für Neurologische Schmerzforschung und -therapie
(Leiter: Prof. Dr. med. Ralf Baron)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

UNTERSUCHUNG
DES EINFLUSSES INTRAOPERATIV APPLIZIERTER OPIOIDE
AUF DAS POSTOPERATIVE SCHMERZEMPFINDEN
MITHILFE DER QUANTITATIV SENSORISCHEN TESTUNG

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
ANNEKATHRIN ALPES

aus **SCHLESWIG**

Kiel **2016**

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Janne Gierthmühlen, Klinik für Neurologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Stark, Klinik für Neurochirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 19.08.2016

Zum Druck genehmigt in Kiel, den 19.08.2016

gez. Prof. Dr. Dr. Gregor Kuhlenbäumer

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung.....	1
1.1. Wissenschaftlicher Hintergrund	1
1.2. Quantitativ Sensorische Testung	5
1.3. Fragestellung	5
2. Material und Methoden.....	7
2.1. Patientinnen.....	7
2.1.1. Einschlusskriterien	7
2.1.2. Ausschlusskriterien	7
2.2. Studienablauf.....	8
2.3. Anästhesie-Verfahren	11
2.4. Quantitativ Sensorische Testung	12
2.4.1. Untersuchte Areale	12
2.4.2. Thermische Schwellen.....	12
2.4.2.1. Kälteerkennungsschwellen (CDT)	13
2.4.2.2. Wärmedetektionsschwellen (WDT)	13
2.4.2.3. Kälteschmerzschwellen (CPT)	14
2.4.2.4. Hitzeschmerzschwellen (HPT)	14
2.4.2.5. Thermische Unterschiedsschwellen (TSL)	14
2.4.2.6. Paradoxe Hitzeempfindungen (PHS)	15
2.4.3. Mechanische Schwellen	15
2.4.3.1. Taktile Detektionsschwellen (MDT)	15
2.4.3.2. Mechanische Schmerzschwellen (MPT).....	16
2.4.3.3. Mechanische Schmerzsensitivität (MPS)/Allodynie (DMA)..	16
2.4.3.4. Wind-Up-Phänomen (WUR).....	17
2.4.3.5. Vibrationsschwellen (VDT)	17

2.4.3.6. Druckschmerz über der Muskulatur (PPT)	18
2.5. Statistische Methoden.....	18
3. Ergebnisse	20
3.1. Untersuchtes Kollektiv	20
3.2. Operations-Parameter	22
3.3. Quantitativ Sensorische Testung	23
3.3.1. Hauttemperaturen und Hautläsionen	23
3.3.2. Häufigkeit pathologischer Werte	23
3.3.2.1. Operierte Seite	23
3.3.2.2. Kontralaterale Seite	25
3.3.3. Somatosensorische Profile der operierten Seite	26
3.3.3.1. Remifentanil-Gruppe	26
3.3.3.2. Sufentanil-Gruppe	27
3.3.4. Somatosensorische Profile der kontralateralen Seite	28
3.3.4.1. Remifentanil-Gruppe	28
3.3.4.2. Sufentanil-Gruppe	29
3.4. Postoperative Gabe von Piritramid	29
3.5. Korrelationen.....	30
3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse	30
4. Diskussion	31
4.1. Methoden	31
4.1.1. Patientenkollektiv	31
4.1.2. Untersuchte Areale	32
4.1.3. Untersuchungsmethode	33
4.2. Klinische Relevanz.....	33
4.2.1. Dosierung des Remifentanils	34

4.2.2. Dauer der Operation	35
4.2.3. Dauer des Vorliegens einer Hyperalgesie.....	36
4.2.4. Einfluss von Medikamenten	37
4.2.4.1. Einfluss von Propofol.....	37
4.2.4.2. Einfluss von Paracetamol	37
4.2.4.2.1. Zusätzliche Gabe von Piritramid.....	38
4.2.5. Genetische Einflussfaktoren	39
4.3. Schlussfolgerung	39
5. Zusammenfassung	41
6. Literaturverzeichnis	i
7. Anhang	vii
7.1. Abkürzungsverzeichnis und Erläuterungen.....	vii
7.2. Abbildungsverzeichnis	viii
7.3. Tabellenverzeichnis	viii
7.4. Abnorme Werte bei der individuellen Patientin	ix
7.5. Zustimmung der Ethikkommission	x
7.6. Aufklärung und Einverständniserklärungen	xi
7.7. Danksagungen.....	xv
7.8. Lebenslauf	xvi
7.9. Publikationen	xvi

1. EINLEITUNG

1.1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Opioide bilden die Grundlage der modernen Schmerztherapie. Sie werden sowohl zur perioperativen Analgesie als auch zur Behandlung chronischer Schmerzen, wie etwa tumorbedingten Schmerzen oder neuropathischen Schmerzen, verwendet [1].

Zu den klassischen Nebenwirkungen zählen in der akuten Therapie Atemdepression, Miosis, Stämmrigidität und Übelkeit mit Erbrechen. Als Langzeiteffekte spielen insbesondere Obstipation, physische und psychische Abhängigkeit und die Entwicklung von Toleranz eine Rolle [2,3].

Seit einigen Jahren wird vermehrt das Vorliegen eines weiteren Phänomens diskutiert, nämlich das der opioidinduzierten Hyperalgesie (kurz: OIH) [4,5]. Unter Opioidtherapie wird eine paradoxe Reaktion beobachtet: Anstatt einer anhaltenden Analgesie entwickelt sich eine Hyperalgesie auf bestimmte, schmerzhafte Reize [6]. Dies kann sich sowohl in einer Abnahme von Schmerzschwellen [7] als auch in einem erhöhten Schmerzmittelbedarf [8] äußern.

Die OIH ist von der Opioidtoleranz und dem akuten Opioidentzug, denen allen eine vermehrte Schmerzempfindung gemeinsam ist, abzugrenzen [9].

Die Opioidtoleranz bezeichnet die Gewöhnung an ein verwendetes Opioid. Mit längerer Anwendung kommt es zu einem Wirkungsverlust bei gleichbleibender Dosierung [3]. Zu den zugrundeliegenden Mechanismen gehören die Rezeptor-phosphorylierung, Internalisierung, Rezeptordownregulation und die Adaptation von Signalwegen in der Zelle [10]. In einer Dosis-Wirkungskurve führt die Toleranzentwicklung zu einer Rechtsverschiebung. Nur durch eine Dosissteigerung kommt es zu einer Verbesserung der Opioidwirkung und zu einem Nachlassen der Schmerzen [11,12]. Die opioidinduzierte Hyperalgesie dagegen bewirkt eine Linksverschiebung der Reizintensitäts-Schmerzcurve. Ein schmerzhafter Reiz wird stärker wahrgenommen. Neben der Hyperalgesie kann auch eine Allodynie auftreten. Normalerweise nicht schmerzhafte Reize, wie leichte Berührungen, werden hierbei als schmerzhaft wahrgenommen [12]. Im Gegensatz zur Toleranz kommt es zur Verbesserung durch eine Dosisreduktion oder durch Weglassen des Opioids [11].

Auch im Opioidentzug treten Hyperalgesie und Allodynie häufig auf, allerdings zumeist beim plötzlichen Absetzen oder aber auch nach langfristiger Einnahme bei vorsichtiger Dosisreduktion des Medikaments. Die OIH zeigt sich dagegen auch bei fortgesetzter Einnahme [9].

Die opioidinduzierte Hyperalgesie, so wird angenommen, ist ein multifaktorielles, neurobiologisches Geschehen. Die „Opponent Process Theory“ stellt ein Erklärungsmodell hierfür dar (Übersicht bei Koppert [12]). Danach beeinflussen Opiode sowohl antinozizeptive als auch pronozizeptive Mechanismen. Die Differenz beider Systeme bestimmt die analgetische Potenz [13]. Zunächst besteht Analgesie bei Überwiegen der Antinozizeption. Im Verlauf und insbesondere nach Absetzen des Opioids gewinnen die pronozizeptiven Effekte Überhand. Die Phase der Hyperalgesie beginnt. Pharmakologisch beruht dieser Prozess auf neuroplastischen Veränderungen, die sowohl peripher als auch zentral stattfinden [12].

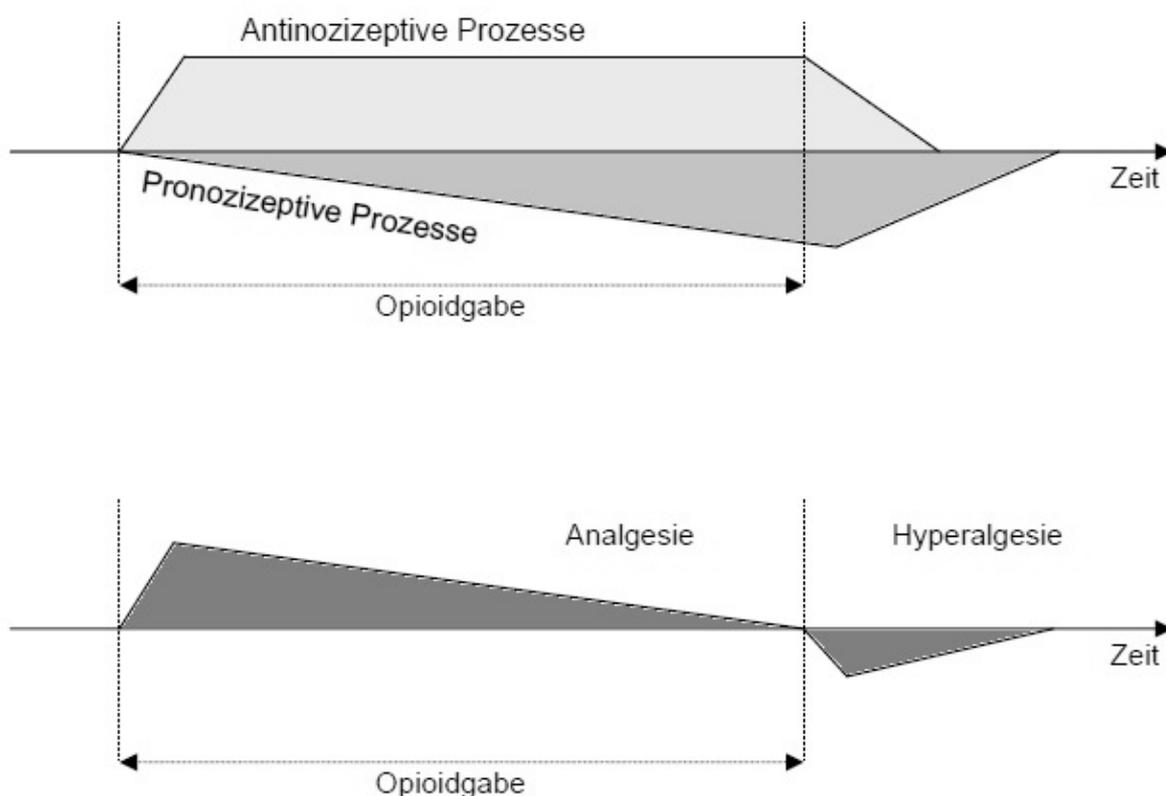


Abbildung 1 – Die „Opponent Process Theory“: Zum einen werden durch Opiode antinozizeptive Prozesse, zum anderen werden pronozizeptive Prozesse ausgelöst (obere Graphik). Anfänglich überwiegen die analgetischen, später die hyperalgetischen Mechanismen (untere Graphik). Abbildung modifiziert nach: Koppert 2004 [14].

Die antinozizeptive Wirkung von Opioiden erfolgt über die G-Protein-gekoppelten Opioidrezeptoren. Ihre Aktivierung durch einen Agonisten führt über die Hemmung der Adenylatcyclase zum Abfall von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in der Zelle. Kalium-Kanäle werden aktiviert. Die Zellmembran hyperpolarisiert und ist weniger leicht erregbar [2,3]. Durch Hemmung spezifischer Calcium-Kanäle sinkt der Calcium-Einstrom. So wird die Exozytose von Neuropeptiden wie Glutamat und Substanz P verhindert [15]. Die Weiterleitung der Nozizeption wird unterbrochen.

Parallel kann es bei andauernder Hemmung der Adenylatcyclase zu einer kompensatorische Hochregulation von cAMP in der Zelle im Sinne eines pronozizeptiven Mechanismus kommen, welcher die Analgesie des Opioids überdauert und somit im Entzug auftreten kann. Die Membranleitfähigkeit erhöht sich und präsynaptische, zentrale Glutamatrezeptoren werden sensitiver [16].

Der bisher am besten erforschte Mechanismus der OIH ist die Aktivierung des NMDA-Rezeptors (=N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors) einschließlich der Herunterregulierung des Glutamattransporters. Eine Hemmung durch einen Antagonisten wie Ketamin verhindert die Entwicklung einer OIH im Tiermodell [17–21] und am Menschen [22]. Zentral kommt es außerdem zu einer Beteiligung absteigender Bahnen aus dem Hirnstamm, einem Anstieg spinalen Dynorphins [6], zur Regulation durch endogene Neuropeptide wie Substanz P am NK-1-Rezeptor sowie zur Aktivierung des serotonergen Systems via 5-HT₃-Rezeptor [23]. Periphere Mechanismen schließen die Potentierung peripherer C-Fasern [24] und den peripheren TRPV1-Rezeptor [25] mit ein.

Die schnellste Desensibilisierung des Opioid-Systems erfolgt durch intrazelluläre Mechanismen, die denen der Toleranz ähneln. Dazu gehören die Phosphorylierung der Opioidrezeptoren mit anschließender β -Arrestin-Bindung und die darauf folgende Internalisierung des Agonist-Rezeptor-Komplexes [10,12].

Opioide weisen Unterschiede in ihrer intrinsischen Aktivität am μ -Rezeptor auf [10,26]. Agonisten, welche für eine hohe Internalisierung des Ligand-Rezeptor-Komplexes sorgen, gehen mit einer langsameren Desensibilisierung des Opioid-Systems einher. Wenn das synthetische Opioidpeptid DAMGO (= [D-Ala², N-MePhe⁴, Gly-ol]-Enkephalin) an den μ -Rezeptor bindet, führt die Phosphorylierung und β -Arrestin-Bindung zu einer raschen Internalisierung. In der Zelle erfolgt die

Dephosphorylierung und anschließend der Rücktransport und erneute Einbau in die Zellmembran. Bei Bindung von Morphin dagegen verbleibt der phosphorylierte und β -Arrestin-gebundene Rezeptor inaktiviert in der Zellmembran oder wird nach der Internalisierung lysosomal abgebaut. Dies führt zu einer raschen Desensibilisierung des Opioid-Systems [10].

Mit der klinischen Bedeutung der OIH beschäftigten sich in den letzten Jahren einige experimentelle und klinische Studien. Der tägliche einmalige Heroinkonsum in einer Studiengruppe führte zu einer Abnahme von Schmerzschwellen [27]. Auch bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zeigte sich nach einmonatiger Einnahme von Morphin in einer Dosierung bis 105 mg pro Tag eine verminderte Schmerzschwelle im „cold pressor“-Test [28]. Chen et al. untersuchten 2009 erstmals das Phänomen mit der vollständigen Quantitativ Sensorischen Testung (QST). Es wurden drei Gruppen miteinander verglichen: Patienten mit chronischen Schmerzen und Opioidtherapie, Patienten mit chronischen Schmerzen ohne Opioidtherapie und gesunde Probanden. Die erste Gruppe unterschied sich signifikant von den beiden anderen und zeigte eine verminderte Hitzeschmerzschwelle und ein gesteigertes Wind-up auf Hitzereize bei 47°C. Die Arbeitsgruppe bewertete die QST als ein „nützliches Werkzeug in der klinischen Beurteilung der OIH“ [7]. Für die kurzfristige, intraoperative Opioidaufnahme fehlt bisher ein geeigneter Nachweis mittels QST.

Das ultra-kurzwirksame Opioid Remifentanil soll nach aktueller Ansicht eine rasche Desensibilisierung des Opioid-Systems bewirken. Sufentanil dagegen verhält sich in seiner Pharmakodynamik ähnlich wie DAMGO [10,26]. Bei gesunden Probanden entwickelte sich in einer experimentellen Studie 60 bis 90 Minuten nach einer Remifentanil-Infusion das Maximum der Analgesie. Nach drei Stunden verblieb nur noch ein Viertel des maximalen Effektes. Ein erhöhtes Schmerzempfinden auf Kälte und mechanische Reize wurde nachgewiesen [29]. Guignard et al. zeigten, dass Patienten, die sich einer großen Bauchoperation unterzogen, mit einer hohen intraoperativen Remifentanil-Dosierung einen erhöhten Morphin-Bedarf und höhere Werte auf einer Schmerzskala bis 24 Stunden postoperativ vorwiesen [8]. Bei gynäkologischen, nicht-laparoskopischen Eingriffen gelang Cortinez et al. dagegen kein Nachweis einer akuten OIH unter Remifentanil [30]. Die Studienlage stellt sich mithin widersprüchlich dar.

1.2. Quantitativ Sensorische Testung

Die Quantitativ Sensorische Testung ist in der Lage, sowohl thermische Detektionsschwellen für die Wahrnehmung von Kälte, Wärme und paradoxe Hitzesensationen als auch thermische Schmerzschwellen für kalte und warme Reize zu erfassen. Weiter werden mechanische Detektions- und Schmerzschwellen sowie Vibrationschwellen gemessen. Auf diese Weise können die Funktionen verschiedener peripherer Nervenfasern geprüft werden [31].

Die mechanischen Detektionsschwellen (*mechanical detection threshold*, MDT) und die Vibrationsschwellen (*vibration detection threshold*, VDT) erfassen die Funktion der schnellen, myelinisierten A β -Fasern und deren zentrale Verarbeitung. Kälteerkennungsschwellen (*cold detection threshold*, CDT), Kälteschmerzschwellen (*cold pain threshold*, CPT), Wärmedetektionsschwellen (*warm detection threshold*, WDT), Hitzeschmerzschwellen (*heat pain threshold*, HPT), paradoxe Hitzeempfindungen (*paradoxical heat sensations*, PHS), thermische Unterschiedsschwellen (*thermal sensory limen*, TSL), mechanische Schmerzschwellen (*mechanical pain threshold*, MPT), mechanische Schmerzsensitivität (*mechanical pain sensitivity*, MPS), Wind-Up-Phänomene (*wind-up ratio*, WUR) und Druckschmerz über der Muskulatur (*pressure pain threshold*, PPT) stellen die Funktion der unmyelinisierten, langsameren A δ - und C-Fasern sowie deren zentrale Verarbeitung dar [31,32].

Für verschiedene Körperregionen, Altersstufen und für das jeweilige Geschlecht existieren Normdaten gesunder Probanden. Diese Kriterien sind wesentliche Einflussfaktoren auf die somatosensorischen Schwellen [31]. Zum Beispiel erhöhen sich mit zunehmendem Alter thermische und mechanische Schwellen [31,33]. Den größten Einfluss auf das Messergebnis hat aber die untersuchte Region. Etwa werden Vibrationen in der Regel an den Händen wesentlich länger wahrgenommen als an den Füßen [31].

1.3. Fragestellung

Die erläuterte Problematik und die Diskrepanz in der Erforschung der klinischen Bedeutung der OIH bei intraoperativer Opioidgabe sollen in der vorliegenden Studie mittels Quantitativ Sensorischer Testung objektiviert werden. Die Auswirkungen einer

Remifentanil-basierten Anästhesie auf das QST-Profil werden mit jenen einer Sufentanil-basierten Anästhesie verglichen.

Die Hypothese lautet: Bereits die intraoperative Gabe hoch dosierten Remifentanils verändert das Profil der Quantitativ Sensorischen Testung in Richtung einer Hyperalgesie, vor allem in den thermischen und mechanischen Messverfahren. Dagegen kommt es unter Sufentanil zu keiner signifikanten Änderung zwischen prä- und postoperativer Messung.

Weiter soll untersucht werden, ob ein Unterschied zwischen der Messung auf der operierten und der kontralateralen Seite existiert.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Patientinnen

Das Studienkollektiv setzte sich aus 23 Patientinnen der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig Holstein (UKSH) in Kiel zusammen. Alle Patientinnen erhielten eine elektive, unilaterale Segmentresektion der Brust mit oder ohne Entfernung des Wächterlymphknotens. Die zuständige Ethikkommission stimmte der Durchführung der Studie zu (siehe Anhang).

Die Rekrutierung erfolgte innerhalb des anästhesiologischen Aufnahmegespräches am Tage vor der geplanten Operation. Über die praktische Durchführung sowie über das Verweigerungsrecht und die Möglichkeit, aus der Studie vorzeitig auszuscheiden, wurden die Patientinnen ausführlich mündlich und schriftlich aufgeklärt. Außerdem betonte der Aufklärende insbesondere, dass durch die Teilnahme oder das Ablehnen keine Nachteile in der Behandlung entstehen würden.

2.1.1. Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren

- Alter > 18 Jahre,
- keine oder nur leichte bis mäßige Allgemeinerkrankung (ASA Physical Status I-III, Klassifikation der American Society of Anesthesiologists, 1963),
- elektive Segmentresektion der weiblichen Brust mit oder ohne Entfernung des Wächterlymphknotens,
- schriftliche Einverständniserklärung der Patientinnen und
- gute Deutschkenntnisse sowie eine gute Compliance.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Zu den vorher festgelegten Ausschlusskriterien zählten

- akute oder chronische Schmerzen,
- regelmäßiger Analgetikakonsum,
- bekannte Allergie gegen Paracetamol, Remifentanil oder Sufentanil,
- Gravidität,

- Nierenfunktionsstörungen (Serum Kreatinin > 1,5 mg/dl),
- mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen (γ GT > 100 U/l),
- chronischer Alkohol-Abusus,
- Diabetes,
- neurologische Erkrankungen, die anderweitig Einfluss auf die QST haben könnten (Polyneuropathien, Multiple Sklerose, vaskuläre Erkrankungen, u.ä.),
- Hautläsionen in der zu testenden Region und
- Störungen der Vigilanz und Aufnahmefähigkeit, wie zum Beispiel bei Demenz.

2.2. Studienablauf

In der prospektiven Beobachtungsstudie sollte der Einfluss intraoperativer Opiode auf die somatosensorischen Schwellen mittels Quantitativ Sensorischer Testung untersucht werden. Dafür wurden die Patientinnen in zwei Gruppen randomisiert, welche während ihrer Operation unterschiedliche Anästhesieverfahren erfuhren. Die eine Hälfte erhielt als intraoperatives Opioid Remifentanyl, die andere Hälfte Sufentanyl. Vor und 24 Stunden nach der Operation wurde eine Quantitativ Sensorische Testung nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) [31] durchgeführt. Die Patientinnen und der QST-Untersucher waren für die Gruppeneinteilung verblindet. Die Anästhesie und die Quantitativ Sensorische Testung wurden nicht von der gleichen Person durchgeführt.

Die erste Quantitativ Sensorische Testung (QST) fand am Morgen der Operation zwischen 8 und 10 Uhr im neurovegetativen Labor der Schmerzsektion der Klinik für Neurologie am UKSH Kiel statt. Die Testung erfolgte am Thorax in der Nähe des zu operierenden Areals [siehe 2.4.1.].

Zusätzlich wurde zur Screening-Untersuchung auf periphere Nervenschäden ein QST-Profil auf der Dorsalseite beider Füße durchgeführt. Solche Erkrankungen, zu denen die Polyneuropathie zählt, stellen eine der größten Störgrößen für die Untersuchung dar. Sie bleibt vom Patienten trotz großer Prävalenz in der Bevölkerung [34–36] oft unerkannt [34,37]. Die Füße sind häufig zuerst von der Erkrankung betroffen, da die langen, peripheren Nervenfasern zuerst beschädigt werden. Aus diesem Grund erfolgte die Screening-Untersuchung an der Dorsalseite

der FüÙe. Nur Patientinnen ohne einen eindeutigen Hinweis auf das Vorliegen einer Polyneuropathie nach Vergleich mit den Daten gesunder Probanden [31,38] wurden eingeschlossen.

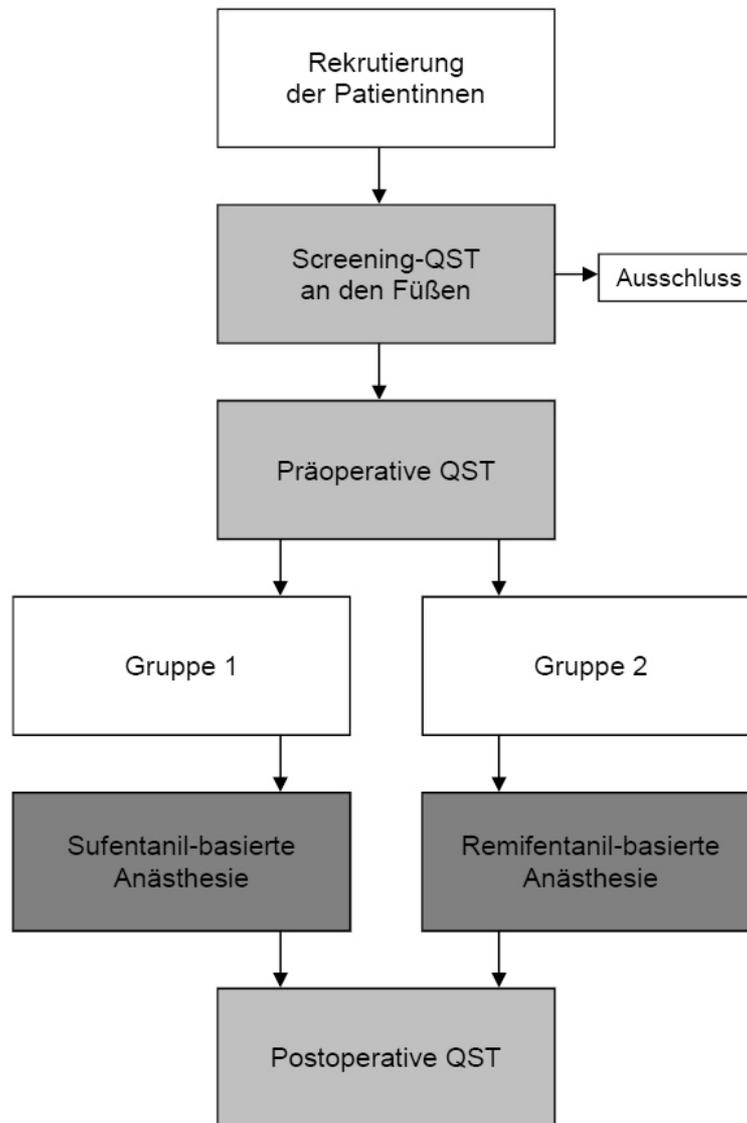


Abbildung 2 – Formaler Ablauf der Studie. QST = Quantitativ Sensorische Testung.

Am gleichen Vormittag lieÙen sich die Patientinnen in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am UKSH Kiel an der Brust operieren. Die elektiven Mammaresektionen mit oder ohne Wächterlymphknoten-Entfernung wurden in üblicher, etablierter Art und Weise durchgeführt. Anästhesiologisch betreuten Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des UKSH Kiel die Patientinnen.

Am darauf folgenden Morgen zwischen 8 und 10 Uhr fand die zweite Quantitativ Sensorische Testung in den oben erwähnten Räumlichkeiten statt, mithin stets in einem zeitlichen Abstand zur Operation von 20 bis 24 Stunden.

2.3. Anästhesie-Verfahren

Alle Patientinnen erhielten zur Prämedikation 7,5 mg Midazolam. Die Narkoseführung erfolgte mit Propofol, wobei sich die Dosierung nach dem Bispektralindex (BIS, Aspect Medical Systems) mit einem Zielwert von 40 bis 60 richtete. Als intraoperatives Opioid wurde bei der Hälfte der Patientinnen Sufentanil (Bolus $0,25 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$, Repetitionsdosis nach 1 h $0,15 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$), bei der anderen Hälfte Remifentanil (Infusion $0,4 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) verwendet. Die postoperative Schmerzprophylaxe stellte der Anästhesist mit bereits intraoperativ infundiertem Paracetamol (1 g) sicher. Postoperativ wiederholte sich die Gabe bei Bedarf alle 6 bis 12 Stunden bis zu einer Tagesgesamtdosis von 3 g. Es konnte präoperativ davon ausgegangen werden, dass bei mindestens 50 % der Patientinnen eine alleinige Gabe von Paracetamol zur Analgesie ausreicht [39]. Bei ungenügender Schmerzreduzierung wurde die Medikation durch das Opioid Piritramid ergänzt und es erfolgte der nachträgliche Ausschluss aus der Studie.

Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Applikationsform und -ort
Midazolam	Dormicum®	Roche	7,5 mg Filmtablette, p.o.
Propofol	Propofol®-Lipuro	Braun	10 mg/ml Emulsion zur Injektion und Infusion, i.v.
Remifentanil	Ultiva®	GlaxoSmithKline	1/2/5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- und Infusionslösung, i.v.
Sufentanil	Sufenta® mite	janssen	5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Injektionslösung, i.v.
Paracetamol	Perfalgan®	Bristol-Myers Squibb	10 mg/ml Infusionslösung, i.v.
Piritramid	Dipidorol®	janssen	7,5 mg/ml Injektionslösung, i.v., s.c. und i.m.

Tabelle 1 – Auflistung der verwendeten Medikamente im Verlauf der Studie mit Angabe des Handelsnamens, des Herstellers und der Applikationsform.

2.4. Quantitativ Sensorische Testung

Mit der Quantitativ Sensorischen Testung werden thermische und mechanische Schwellenwerte peripherer Nervenfasern und derer zentraler Verschaltung erfasst. Die standardisierte Batterie umfasst 13 Parameter in 7 verschiedenen Tests nach dem Protokoll des DFNS [31], welche in einer vorgeschriebenen Reihenfolge mit standardisiertem Equipment durchgeführt werden. Der Untersucher hat darauf zu achten, dass den Probanden immer die gleichen Anweisungen gegeben werden und alle Messungen exakt nach Protokoll durchgeführt werden.

Durch erfahrene Wissenschaftler im Neurovegetativen Labor der Sektion für neurologische Schmerzforschung und -therapie am UKSH Kiel erfolgte die Einarbeitung des Untersuchers. Dabei erlernte dieser die Technik an zwölf gesunden Probanden.

Den teilnehmenden Patientinnen wurde der Ablauf ausführlich erklärt und jeder Test zunächst an einer studienunabhängigen Körperregion, wie der Hand, demonstriert. Zirkadiane Schwankungen der somatosensorischen Schwellen ließen sich ausschließen, indem die Testung an beiden Untersuchungszeiten zu ähnlichen Uhrzeiten ablief. Jegliche Störung von außen wurde vermieden und eine angenehme, konstante Zimmertemperatur eingehalten. Die Patientinnen lagen entspannt auf einer Liege und wurden, falls nötig, mit Decken gewärmt und mit Lagerungskissen ausgestattet.

2.4.1. Untersuchte Areale

Das Testareal sollte sich sowohl im sekundären Wundgebiet – also im Areal direkt benachbart zum Operationsgebiet – der Mamma-Segmentresektion als auch auf der kontralateralen Seite befinden. Daher wurde ein $3 \times 3 \text{ cm}^2$ großes Gebiet auf Höhe des thorakalen Segments Th 5 auf der mittleren Axillarlinie ausgewählt. Die Testung erfolgte an dieser Stelle beidseits sowohl prä- als auch postoperativ. Dieser Bereich wurde mit einem wasserfesten Filzstift operationssicher gekennzeichnet.

2.4.2. Thermische Schwellen

Die Untersuchung gliederte sich in die Bereiche thermische und mechanische Schwellen. Um die Temperaturempfindungsschwellen zu testen, wurde der Thermal Sensory Analyzer II (TSA 2001-II, MEDOC, Israel) mit einer Peltier-Thermode

(Kontaktfläche $16 \times 16 \text{ mm}^2$) eingesetzt. Es bestand eine Verbindung zwischen dem Gerät und einem Computer mit einem Temperaturanalyseprogramm. Die Thermode wurde an den Füßen mit einem breiten Stauschlauch fixiert, am Thorax dagegen mit der Hand des Untersuchers. Auf eine gleichmäßige Druckverteilung wurde geachtet. Die jeweilige Patientin befand sich in entspannter Rückenlage. In der dominanten Hand hielt sie eine Computer-Maus, so dass es ihr möglich war, ohne Zeitverzögerung die gestellten Aufgaben durch ein „Klicken“ zu lösen. Dadurch wurde außerdem die Möglichkeit gegeben, die Testung jederzeit zu unterbrechen.

Vor Bestimmung der thermischen Schwellen maß der Untersucher die Hauttemperatur im zu testenden Areal, um mögliche Seitendifferenzen zu erfassen.

Die Thermode hatte eine Ausgangstemperatur von $32 \text{ }^\circ\text{C}$, zu welcher nach jedem Testdurchgang automatisch zurückgekehrt wurde. Der mögliche Temperaturumfang lag zwischen 0 und $50 \text{ }^\circ\text{C}$. Um Hautschäden zu vermeiden, war es nicht möglich, diese zu über- oder zu unterschreiten.

2.4.2.1. Kälteerkennungsschwellen (CDT)

Zuerst erfolgte die Bestimmung der Kälteerkennungsschwellen. Hierbei kühlt sich die Thermode mit einer Geschwindigkeit von $1 \text{ }^\circ\text{C}$ pro Sekunde ab. Der Patient erhielt die klare Anweisung: „Bitte klicken Sie sofort auf die Maus, sobald Sie eine Veränderung der Ausgangstemperatur in Richtung „kühler“ bemerken!“ Die Messung wurde insgesamt dreimal wiederholt, wobei zwischen den Messungen die Thermode wieder zur Ausgangstemperatur von $32 \text{ }^\circ\text{C}$ zurückkehrte. Aus den drei Messungen wurde der Mittelwert berechnet.

2.4.2.2. Wärmedetektionsschwellen (WDT)

Als nächstes wurden die Schwellen für die Wärmedetektion bestimmt. Die Thermode erwärmte sich mit einer Geschwindigkeit von $1 \text{ }^\circ\text{C}$ pro Sekunde. Nach der Aufforderung „Bitte klicken Sie sofort auf die Maus, sobald Sie eine Veränderung der Ausgangstemperatur in Richtung „wärmer“ bemerken!“ erfolgte die Messung dreimal unter zwischenzeitlicher Rückkehr zur Ausgangstemperatur von $32 \text{ }^\circ\text{C}$. Wieder wurde aus drei Messungen der Mittelwert bestimmt.

2.4.2.3. Kälteschmerzschwellen (CPT)

Mit der Kälteschmerzschwelle wurde der Augenblick gemessen, in welchem eine zusätzlich A δ -Faser-Aktivierung zur Kälteerkennungsschwelle hinzukam. Die Thermode kühlte sich wieder um 1 °C pro Sekunde ab. Die Anweisung lautete: „Bitte klicken Sie erst auf die Maus, wenn zur Empfindung von Kälte eine zusätzliche Empfindungsqualität, wie ein Stechen, Kribbeln oder Brennen, hinzukommt!“ Sollte die Patientin bis 0 °C keine solche Änderung angeben, erfolgte das automatische Abbrechen der Testung. Zwischen allen Messungen kehrte die Thermode auf ihre Ausgangstemperatur von 32 °C zurück. Die Berechnung des Mittelwerts folgte.

2.4.2.4. Hitzeschmerzschwellen (HPT)

Zur Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle wurde die Thermode um 1 °C pro Sekunde erwärmt. Der Patient bekam die Anweisung: „Bitte klicken Sie erst auf die Maus, wenn zur Empfindung von Wärme eine zusätzliche Qualität, wie ein Stechen, Kribbeln oder Brennen, hinzukommt!“ Auch bei diesem Testparameter sollte derjenige Punkt bestimmt werden, an dem die A δ -Faser-Aktivierung einsetzt. Eine Überhitzung der Thermode auf über 50 °C war nicht möglich, so dass Verbrennungen vermieden werden konnten. Die Messung wurde dreimal durchgeführt und danach der Mittelwert bestimmt.

2.4.2.5. Thermische Unterschiedsschwellen (TSL)

Bei der Messung der thermischen Unterschiedsschwelle wurde derjenige Punkt bestimmt, an dem die Patientinnen einen Temperaturwechsel entweder in Richtung wärmer oder in Richtung kühler wahrnehmen konnten. Dafür wechselte die Thermode insgesamt sechsmal die Temperatur – dreimal wurde sie wärmer, dreimal kälter. Die Ausgangstemperatur betrug 32 °C. Im Gegensatz zu den vorherigen Tests kehrte die Thermode zwischendurch nicht zur Ausgangstemperatur zurück. Die Aufforderung lautete: „Bitte klicken Sie auf die Maus, sobald Sie eine Veränderung der Vortemperatur bemerken und geben Sie an, ob es kälter oder wärmer geworden ist.“ Sobald durch den Mausklick eine Änderung angezeigt wurde, wechselte die Richtung der Temperaturänderung der Thermode.

2.4.2.6. Paradoxe Hitzeempfindungen (PHS)

Bei der Bestimmung der thermischen Unterschiedsschwellen wurde die Anzahl der falschen Antworten auf die Frage „Geben Sie an, ob es kälter oder wärmer geworden ist!“ notiert. Dabei wurden nur die falschen Antworten auf die sechs Fragen auf einen Veränderung in Richtung kalt gezählt. Insgesamt konnten so bis zu drei paradoxe Hitzeempfindungen erfasst werden. Hierbei handelt es sich um eine Fehlwahrnehmung, bei der anstatt „Kälte“ entweder „Wärme“ oder ein „heißes Brennen“ empfunden wird. Das Vorliegen einer paradoxen Hitzeempfindung gilt als pathologisch.

2.4.3. Mechanische Schwellen

Die Bestimmung der mechanischen Schwellen erfolgte am Thorax in Seitenlage, da diese sich für die Testung als geeignet erwies, insbesondere wegen der Praktikabilität und Vergleichbarkeit bei der Handhabung der verschiedenen Stimulatoren.

2.4.3.1. Taktile Detektionsschwellen (MDT)

Mit dünnen Glasfaserfilamenten, den standardisierten „von Frey“-Haaren (Optihair2-Set, Marstock Nervtest, Deutschland), wurden die taktilen Detektionsschwellen bestimmt. Das verwendete Set bestand aus 12 verschiedenen Filamenten mit einer Kontaktfläche von 0,4 bis 0,65 mm². Mit den „von Frey“-Haaren konnten unterschiedliche Kräfte im Testareal erzeugt werden: 0,25 mN, 0,5 mN, 1 mN, 2 mN, 4 mN, 8 mN, 16 mN, 32 mN, 64 mN, 128 mN, 256 mN und 512 mN. Die Fasern wurden in jeweils gleicher Weise auf die Haut aufgesetzt und für eine Sekunde gehalten, bis sie sich ein wenig durchbogen. Dabei wurde sorgfältig darauf geachtet, dass keine scharfen Kanten die Nozizeptoren der Haut aktivierten und die Messung damit verfälschten.

Die Patientinnen erhielten die Anweisung: „Bitte geben Sie Bescheid, wenn Sie meinen, dass Sie im Testareal eine Berührung wahrgenommen haben. Bitte halten Sie die Augen geschlossen.“ Der Untersucher begann zunächst mit der Applikation von 16 mN. Wenn diese Berührung von der Patientin wahrgenommen wurde, fuhr er mit dem nächst geringeren Stimulus fort, also mit 8 mN. Dieses Vorgehen wiederholte sich solange, bis der Reiz nicht mehr gespürt wurde. Dieser Wert

entsprach dem unteren Schwellenwert. In gleicher Weise erfolgte nun die Bestimmung des oberen Schwellenwertes, indem der Untersucher die Stimulusintensität wieder erhöhte, bis dieser wieder wahrgenommen wurde. Insgesamt wurden fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten durchgeführt. Anschließend errechnete sich der endgültige Wert der oberen und unteren Schwellenwerte über das geometrische Mittel aller Messungen.

2.4.3.2. Mechanische Schmerzschwellen (MPT)

Als nächstes folgte die Messung der mechanischen Schmerzschwellen. Zur Bestimmung standen sogenannte Nadelreizstimulatoren (PinPricks, MRC Systems GmbH, Deutschland) in einem Set mit sieben unterschiedlichen Größen zur Verfügung. Dabei handelte es sich um ein Führungsrohr, in dem sich eine stumpfe Nadel von 0,2 mm Durchmesser und ein bestimmtes Gewicht befanden. So konnten Reize mit unterschiedlicher Stärke erzeugt werden: 8 mN, 16 mN, 32 mN, 64 mN, 128 mN, 256 mN und 512 mN.

Die Patientin sollte den jeweiligen Stimulus bewerten: „Bitte beurteilen Sie, ob Sie den applizierten Reiz als spitz oder stumpf empfinden!“ Der Untersucher begann mit der Applikation von 8 mN und steigerte solange die Reizintensität, bis die Berührung zum ersten Mal als „spitz“ beurteilt wurde. Diese repräsentiert den oberen Schwellenwert. Anschließend wurde die Stimulusintensität solange erniedrigt, bis die Patientin den Reiz wieder mit „stumpf“ bewertete. Dieser Wert entsprach dem unteren Schwellenwert. Das geometrische Mittel errechnete sich mit der Grenzwertmethode.

Bei der Untersuchung wurde darauf geachtet, dass kein Reiz über einem oberflächlichen Blutgefäß appliziert wurde, da hier die Schmerzempfindlichkeit besonders hoch gewesen wäre.

2.4.3.3. Mechanische Schmerzsensitivität (MPS) und Allodynie (DMA)

Um die mechanische Schmerzsensitivität zu messen, wurde erneut das Set mit den sieben Nadelreizstimulatoren verwendet. Zusätzlich standen drei Werkzeuge zur Applikation leichter Berührungsreize zur Verfügung: ein Wattebausch (3 mN), ein Pinsel (200 bis 400 mN) und ein Wattestäbchen (100 mN), welche über eine Strecke

von ein bis zwei Zentimetern mit leichtem Druck über die Haut gestrichen werden konnten. Hiermit erfolgte die Bestimmung der mechanischen Allodynie, welche bei gesunden Probanden nicht auftritt.

Die insgesamt zehn Reize wurden jeweils einmal in fünf aufeinanderfolgenden Blöcken im Testareal appliziert. Die Patientinnen erhielten die Aufforderung: „Bitte bewerten Sie den gespürten Reiz auf einer Skala von 0 bis 100. 0 bedeutet ‚kein Schmerz‘, 100 ist der schlimmste Schmerz, den Sie sich vorstellen können!“ Aus den 50 Bewertungen auf der verbalen, numerischen Ratingskala wurde das geometrische Mittel sowohl für die mechanische Schmerzsensitivität als auch für die mechanische Allodynie bestimmt.

2.4.3.4. Wind-Up-Phänomen (WUR)

Das Wind-Up-Phänomen ist ein frequenzabhängiger Anstieg der Erregbarkeit von Rückenmarksneuronen, wobei ein Plateau nach fünf Reizen erreicht werden kann [40]. Dabei konnte untersucht werden, ob die Schmerzempfindung nach wiederholten Reizen überproportional angestiegen war. Benötigt wurde der Nadelreizstimulator der Stärke 256 mN und ein Metronom zur Vorgabe eines Grundrhythmus von 60 Schlägen pro Minute.

Zunächst applizierte der Untersucher einen Einzelreiz und sagte zur Patientin: „Bitte bewerten Sie diesen Einzelreiz auf einer Skala von 0 bis 100 wie im vorherigen Test!“ Anschließend folgte eine Serie von zehn Einzelreizen mit einer Frequenz von einem Reiz pro Sekunde rund um die Stelle, an der zuvor der Einzelreiz gegeben wurde. Kein Punkt auf der Haut wurde zweimal berührt. Die nächste Anweisung lautete: „Bitte bewerten Sie nun die Schmerzhaftigkeit der gesamten Folge auf einer Skala von 0 bis 100!“. Nachdem das Prozedere fünfmal durchgeführt worden war, wurde der Mittelwert der Bewertungen für die Reizserien durch den Mittelwert der Bewertungen für die Einzelreize geteilt. Lag die Bewertung für den Einzelreiz bei mindestens drei Messungen bei null, konnte die „*Wind-up*“-Ratio nicht berechnet werden und galt als nicht verwertbar.

2.4.3.5. Vibrationsschwellen (VDT)

Um das Vibrationsempfinden zu testen, wurde eine Stimmgabel vom Typ Rydel-Seiffert (64 Hz; mit einer 8/8 Skala) schwingend auf einen Knochenvorsprung

gesetzt. Dabei wählte der Untersucher an den Füßen den Malleolus medialis und am Thorax eine Rippe, welche im Test-Areal lag. Die Patientin sollte „sofort Bescheid sagen, wenn Sie das Brummen nicht mehr wahrnimmt!“. Aus drei Messungen wurde der Mittelwert berechnet.

2.4.3.6. Druckschmerz über der Muskulatur (PPT)

Der letzte Test untersuchte den Druckschmerz über der Muskulatur mithilfe eines Druckalgometers (FDN200, Wagner Instruments, USA), mit welchem ein Druck von bis zu 2000 kPa ausgeübt werden konnte.

Dafür setzte der Untersucher das Algometer senkrecht auf einen Muskel auf und erhöhte mit einer Geschwindigkeit von 0,5 Kilogramm pro Sekunde den Druck. Die Aufgabe lautete: „Bitte sagen Sie sofort Bescheid, wenn Sie die Berührung als unangenehm oder schmerzhaft empfinden!“ An den Füßen erfolgte die Messung am Musculus abductor hallucis, am Thorax dagegen 5 bis 8 Zentimeter lateral des Processus spinosus auf Höhe Th 5 über der paravertebralen Muskulatur. Dabei wurde beachtet, dass das Algometer nicht auf einen Knochenvorsprung und dessen schmerzempfindliches Periost drücken konnte. Die Messung wurde zur Mittelwertbestimmung dreimal wiederholt.

2.5. Statistische Methoden

Zunächst wurden wie oben erläutert die Mittelwerte der Messungen jeder Seite ermittelt. Bei den Werten für CDT, WDT, TSL, MDT, MPT, MPS, DMA, WUR und PPT erfolgte die Transformation in den Logarithmus. Bei PHS, CPT, HPT und VDT konnte mit den Rohdaten weitergerechnet werden. Anschließend wurden daraus die Z-Werte, welche Werte der Standardnormalverteilung darstellen, mit der Formel

$$z = \frac{MW (P) - MW (K)}{SD (K)}$$

berechnet. Vom Mittelwert einer Messung einer Patientin (MW (P)) wurde der Mittelwert gesunder Kontrollen (MW (K)) subtrahiert und anschließend durch die Standardabweichung gesunder Kontrollen (SD (K)) geteilt. Die verwendeten Normdaten stammten aus der aktuell neu aufgebauten Datenbank für den Thorax [41]. Bei einigen Messwerten war eine anschließende Vorzeichen-Umkehr nötig

(CDT, WDT, TSL, HPT, MDT, MPT und PPT). Die Z-Transformation wurde nicht für PHS und DMA durchgeführt, welche bei gesunden Patienten nicht vorkommen.

Ein Z-Wert, der größer als Null ist, stellt ein „Gewinn“ an Funktion – im Sinne eines „Zuviels“ – dar, etwa eine Hyperalgesie. Bei einem Z-Wert unter Null besteht ein „Verlust“ an Funktion, zum Beispiel in Form einer Hypoalgesie. Als normal wurden alle Werte innerhalb des 95-%-Konfidenzintervalls, welches der zweifachen Standardabweichung entspricht ($-1,96 \leq z\text{-Wert} \leq +1,96$), angesehen. Werte außerhalb dieses Intervalls und Seitendifferenzen von zwei Standardabweichungen (1,96) oder mehr wurden als pathologisch gewertet. Alle folgenden, statistischen Berechnungen verwendeten die Z-Werte und ein Signifikanzniveau von fünf Prozent ($p < 0,05$).

Es folgte die Auszählung der Häufigkeit pathologischer Werte sowohl innerhalb der jeweiligen Gruppe, Sufentanil oder Remifentanil, als auch prä- und postoperativ. Ob abnorme Werte häufiger in der Studiengruppe als im Normalkollektiv [41] auftauchten, wurde mit dem einseitigen Chi-Quadrat-Test ermittelt.

Die Mittelwerte der Z-Werte innerhalb einer Gruppe veranschaulichten somatosensorische Profile. Der Intragruppenvergleich wurde mithilfe des Wilcoxon-Tests, der Intergruppenvergleich mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

Mit dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten wurde nach Korrelation zwischen den QST-Parametern und weiteren erfassten Parametern, wie Operationsdauer, Vitalparametern sowie der Opioid-Dosis gesucht.

3. ERGEBNISSE

3.1. Untersuchtes Kollektiv

In die statistische Auswertung konnten insgesamt 16 Patientinnen eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter lag bei $45,8 \pm 14,2$ Jahren bei einer Altersspanne von 22-70 Jahren. Von den ursprünglich 28 eingeschlossenen bzw. 23 primär untersuchten Patientinnen erhielten zwei postoperativ zusätzlich zum Paracetamol das Opioid Piritramid und wurden deshalb aus der Studie ausgeschlossen. Vier brachen postoperativ die Teilnahme an der Studie eigenmächtig ab. Bei einer Patientin wurde bereits die präoperative QST aufgrund ausgeprägter Angst vor der Testung abgebrochen.

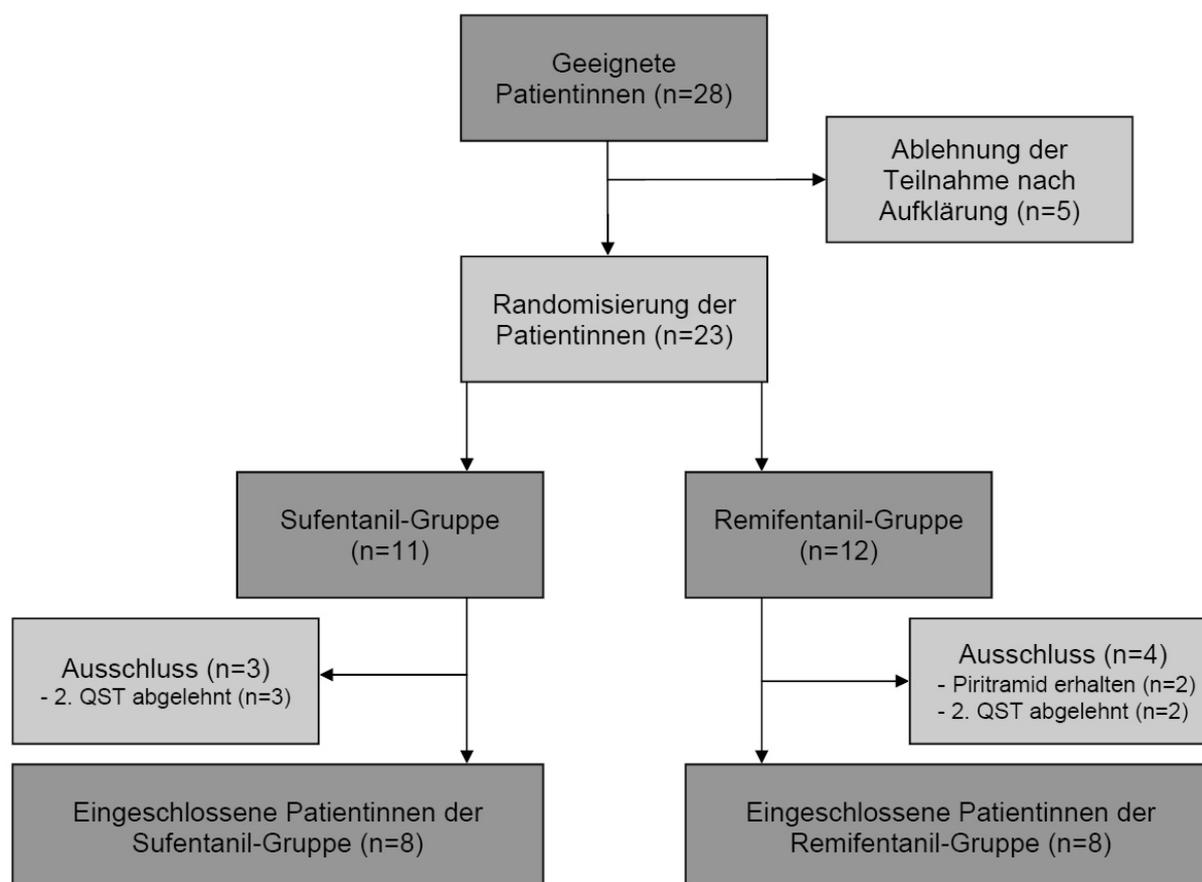


Abbildung 3 – Studienverlauf mit Darstellung der ausgeschlossenen Patientinnen. n: Anzahl, QST: Quantitativ Sensorische Testung.

Keine der eingeschlossenen Patientinnen zeigte einen eindeutigen Hinweis auf das Vorliegen einer peripheren Nervenschädigung in der präoperativen Screening-

Untersuchung an den Füßen. Die Einnahme einer Schmerzmedikation oder eines anderen QST-beeinflussenden Medikaments lag nicht vor. Vor der Durchführung der postoperativen QST bestand bei keiner der Patientinnen eine Schmerzangabe auf der visuellen Analogskala von über „3“.

Insgesamt erhielten acht Patientinnen in der Narkose das Opioid Sufentanil und acht Remifentanil, wodurch zwei gleich große Gruppen entstanden. Hinsichtlich Alter und Body Mass Index (BMI) unterschieden sich die Gruppen nicht (siehe Tabelle 2).

	Sufentanil [n=8]	Remifentanil [n=8]	p-Wert
Alter [Jahren]	43,9 ± 13,5	47,88 ± 12,8	n. s.
Größe [cm]	168,3 ± 4,6	169,6 ± 5,3	n. s.
Gewicht [kg]	67,8 ± 9,1	72,4 ± 10,3	n. s.
BMI [kg/m ²]	24,09 ± 4,25	25,22 ± 3,75	n. s.

Tabelle 2 – Charakteristika der Gruppen Sufentanil und Remifentanil. Die Werte sind angegeben als Mittelwert und Standardabweichung. n. s.: nicht signifikant; n: Anzahl; BMI: Body Mass Index.

3.2. Operations-Parameter

Während der Anästhesie wurden verschiedene perioperative Parameter erfasst. Dazu gehörten die Dosierungen der verwendeten Medikamente, die Vitalparameter während der Operation und die Dauer des Eingriffs. Es konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 3). Die durchschnittlich verwendete Menge Sufentanil betrug $0,24 \pm 0,04 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$. Die Gesamtmenge des durchschnittlich verbrauchten Remifentanils lag bei $2,1 \pm 0,7 \text{ mg}$ mit einer durchschnittlichen Infusionsgeschwindigkeit von $0,35 \pm 0,09 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$.

	Sufentanil [n=8]	Remifentanil [n=8]	p-Wert
Sufentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)	$0,24 \pm 0,04$	-	-
Remifentanil (mg)	-	$2,1 \pm 0,7$	-
Propofol (mg/kg/h)	$5,62 \pm 1,42$	$4,46 \pm 1,03$	n. s.
Paracetamol (g) intraoperativ	$1,1 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,0$	n. s.
Midazolam (mg)	$7,5 \pm 0,0$	$7,5 \pm 0,0$	n. s.
Anästhesiezeit (min)	$75,6 \pm 22,8$	$84,6 \pm 24,8$	n. s.
Schnitt-Naht-Zeit (min)	$40,3 \pm 24,9$	$53,8 \pm 22,0$	n. s.
Herzfrequenz (bpm)	$77,9 \pm 8,9$	$77,5 \pm 6,1$	n. s.
SaO ₂ (%)	$97,9 \pm 1,1$	$97,3 \pm 1,6$	n. s.
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$125,6 \pm 18,1$	$130,0 \pm 9,4$	n. s.
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	$72,5 \pm 11,2$	$75,0 \pm 10,3$	n. s.

Tabelle 3 – Erfasste Operations-Parameter der Gruppen Sufentanil und Remifentanil. Die Werte sind angegeben als Mittelwert und Standardabweichung. n.s.: nicht signifikant; n: Anzahl; SaO₂: Sauerstoffsättigung in der Pulsoxymetrie.

3.3. Quantitativ Sensorische Testung

3.3.1. Hauttemperaturen und Hautläsionen

Bei keiner Patientin lagen im Untersuchungsareal Hautläsionen oder Verletzungen vor, die das QST-Profil hätten verfälschen können.

Die präoperativ gemessenen Hauttemperaturen betragen in der Sufentanil-Gruppe auf der zu operierenden Seite $33 \pm 0,7$ °C und auf der kontralateralen Seite $32,3 \pm 1,0$ °C. In der Remifentanil-Gruppe lagen sie bei $32,8 \pm 0,6$ °C und bei $33,2 \pm 0,7$ °C. Nach der Operation wurden in der Sufentanil-Gruppe auf der operierten Seite $33,3 \pm 0,7$ °C und auf der kontralateralen $32,3 \pm 0,5$ °C gemessen, in der Remifentanil-Gruppe dagegen $32,8 \pm 0,6$ °C und $32,9 \pm 0,5$ °C. Es bestand kein signifikanter Unterschied der Hauttemperaturen, weder zwischen der Remifentanil- und der Sufentanil-Gruppe, noch im Vergleich prä- zu postoperativ.

3.3.2. Häufigkeit pathologischer Werte

3.3.2.1. Operierte Seite

Nur wenige Patientinnen zeigten präoperativ einen pathologischen Funktionsgewinn oder Funktionsverlust auf der zu operierenden Seite. Insgesamt traten in der Sufentanil-Gruppe zwei Funktionsgewinne in der mechanischen Schmerzsensitivität auf. Unter den Patientinnen, die später Remifentanil erhielten, wurde bei einer eine paradoxe Hitzeempfindung beobachtet.

Postoperativ fielen vermehrt pathologische Werte auf. Allerdings wurden diese nur vereinzelt in verschiedenen QST-Parametern festgestellt und nicht in spezifischen QST-Parametern. Die pathologischen Werte verteilten sich sowohl auf die Detektions- als auch auf die Schmerzschwellen.

Nach Sufentanil-Gabe traten jeweils einmal Funktionsverluste in den Kältdetektionsschwellen, Wärmedetektionsschwellen, thermischen Unterschiedsschwellen und der mechanischen Schmerzsensitivität auf, aber auch ein Zuviel in der mechanischen Schmerzschwelle. Zusammengefasst ließ sich also eine nicht signifikante Tendenz in der Sufentanil-Gruppe zu einem Funktionsverlust postoperativ zeigen.

In der Remifentanil-Gruppe kam es dagegen nur bei einer Patientin zu einem Funktionsverlust in der Wärmedetektionsschwelle. Dreimal wurde ein pathologischer Funktionsgewinn gemessen (Wärmedetektionsschwelle, mechanische Detektionsschwelle, mechanische Schmerzempfindlichkeit). Eine Entwicklung einer Hyperalgesie wurde nicht nachgewiesen.

Insgesamt konnte somit im Vergleich zum Normkollektiv des Thorax [41] weder prä- noch postoperativ ein signifikant häufigeres Auftreten pathologischer Werte in der Studiengruppe nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4).

QST-Parameter	Funktionsgewinn						Funktionsverlust					
	Sufentanil [n=8]			Remifentanil [n=8]			Sufentanil [n=8]			Remifentanil [n=8]		
	präoperativ	postoperativ	p-Wert	präoperativ	postoperativ	p-Wert	präoperativ	postoperativ	p-Wert	präoperativ	postoperativ	p-Wert
CDT	0	0	ns	0	0	ns	0	1	ns	0	0	ns
WDT	0	0	ns	0	1	ns	0	1	ns	0	1	ns
TSL	0	0	ns	0	0	ns	0	1	ns	0	0	ns
PHS	0	0	ns	1	1	ns	-	-	-	-	-	-
CPT	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
HPT	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
MDT	0	0	ns	0	1	ns	0	0	ns	0	0	ns
MPT	0	1	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
MPS	2	3	ns	0	1	ns	0	1	ns	0	0	ns
DMA	0	0	ns	0	0	ns	-	-	-	-	-	-
WUR	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
VDT	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
PPT	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns

Tabelle 4 – Häufigkeit pathologischer QST-Werte auf der operierten Seite einschließlich pathologischer Seitendifferenzen. CDT: Kälte-detektionsschwelle; WDT: Wärmedetektionsschwelle; TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; PHS: paradoxe Hitzeempfindung; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzempfindlichkeit; DMA: Allodynie; WUR: Wind-Up-Phänomen; VDT: Vibrationsschwelle; PPT: Druckschmerz über der Muskulatur; ns: nicht signifikant.

3.3.2.2. Kontralaterale Seite

Postoperativ konnten auf der kontralateralen Seite nur in der Sufentanil-Gruppe Veränderungen gemessen werden, die sich zweimal im Funktionsverlust in der mechanischen Schmerzsensitivität und einmal im Wind-Up-Phänomen äußerten. Es bestand kein signifikanter Unterschied der Häufigkeit pathologischer Werte zur Kontrollgruppe [41]. Auch auf der kontralateralen Seite ließ sich keine Entwicklung einer Hyperalgesie in der Remifentanil-Gruppe nachweisen (siehe Tabelle 5).

QST-Parameter	Funktionsgewinn						Funktionsverlust					
	Sufentanil [n=8]			Remifentanil [n=8]			Sufentanil [n=8]			Remifentanil [n=8]		
	präoperativ	postoperativ	p-Wert	präoperativ	postoperativ	p-Wert	präoperativ	postoperativ	p-Wert	präoperativ	postoperativ	p-Wert
CDT	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
WDT	0	0	ns	1	1	ns	1	0	ns	1	1	ns
TSL	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
PHS	0	0	ns	0	0	ns	-	-	-	-	-	-
CPT	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
HPT	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
MDT	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
MPT	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
MPS	2	2	ns	0	0	ns	0	2	ns	0	0	ns
DMA	0	0	ns	0	0	ns	-	-	-	-	-	-
WUR	0	0	ns	0	0	ns	0	1	ns	0	0	ns
VDT	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns
PPT	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns

Tabelle 5 – Häufigkeit pathologischer QST-Werte auf der kontralateralen Seite einschließlich pathologischer Seitendifferenzen. CDT: Kälteerkennungsschwelle; WDT: Wärmedetektionsschwelle; TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; PHS: paradoxe Hitzeempfindung; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzempfindlichkeit; DMA: Allodynie; WUR: Wind-Up-Phänomen; VDT: Vibrationsschwelle; PPT: Druckschmerz über der Muskulatur; n.s.: nicht signifikant.

3.3.3. Somatosensorische Profile der operierten Seite

3.3.3.1. Remifentanil-Gruppe

In der Remifentanil-Gruppe unterschieden sich die somatosensorischen Profile der präoperativen und postoperativen Messung, welche aus den Mittelwerten der jeweiligen Messung gebildet wurden, auf der operierten Seite nicht voneinander. Insbesondere wurde keine Entstehung einer Hyperalgesie nachgewiesen (siehe Abbildung 4).

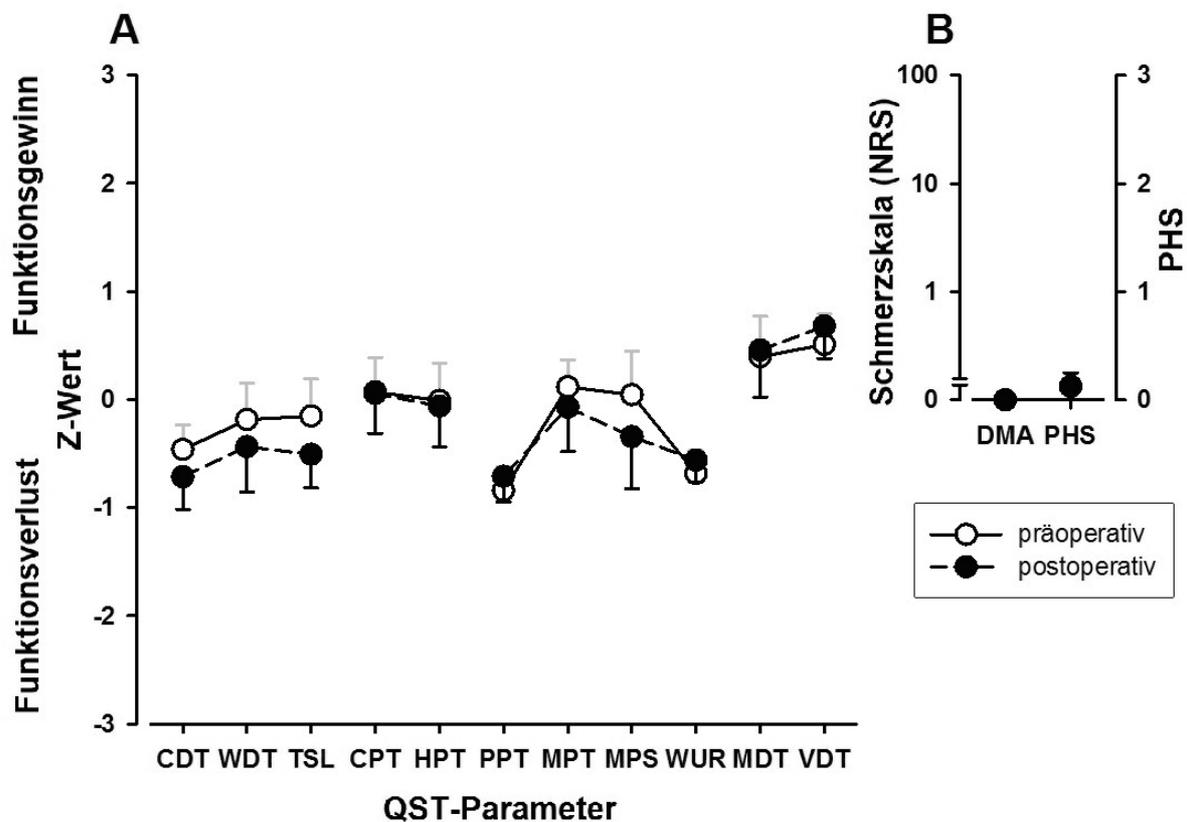


Abbildung 4 – Somatosensorisches Profil (A) und Auftreten von DMA und PHS (B) präoperativ und postoperativ in der Remifentanil-Gruppe [n=8] auf der operierten Seite. Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen -1,96 und +1,96. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler. CDT: Kälteerkennungsschwelle; WDT: Wärmedetektionsschwelle; TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; PHS: paradoxe Hitzeempfindung; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzsensitivität; DMA: Allodynie; WUR: Wind-Up-Phänomen; VDT: Vibrationsschwelle; PPT: Druckschmerz über der Muskulatur; *: signifikant.

3.3.3.2. Sufentanil-Gruppe

Auf der operierten Seite in der Sufentanil-Gruppe zeigte sich im somatosensorischen Profil ein Trend zur postoperativen Entwicklung einer thermischen und mechanischen Hypästhesie. Dieser bestand vor allem in den thermischen Detektionsschwellen (Kälteerkennungsschwellen, Wärmedetektionsschwellen und thermischen Unterschiedsschwellen) und den Vibrationsschwellen (siehe Abbildung 5). Dieser Effekt ließ sich bereits in der Häufigkeit pathologischer Werte (siehe Abschnitt 3.3.2.1.) erkennen. Allerdings befanden sich die Mittelwerte weiterhin im 95%-Konfidenzintervall der gesunden Kontrollen und der Unterschied zur präoperativen Messung war nicht signifikant.

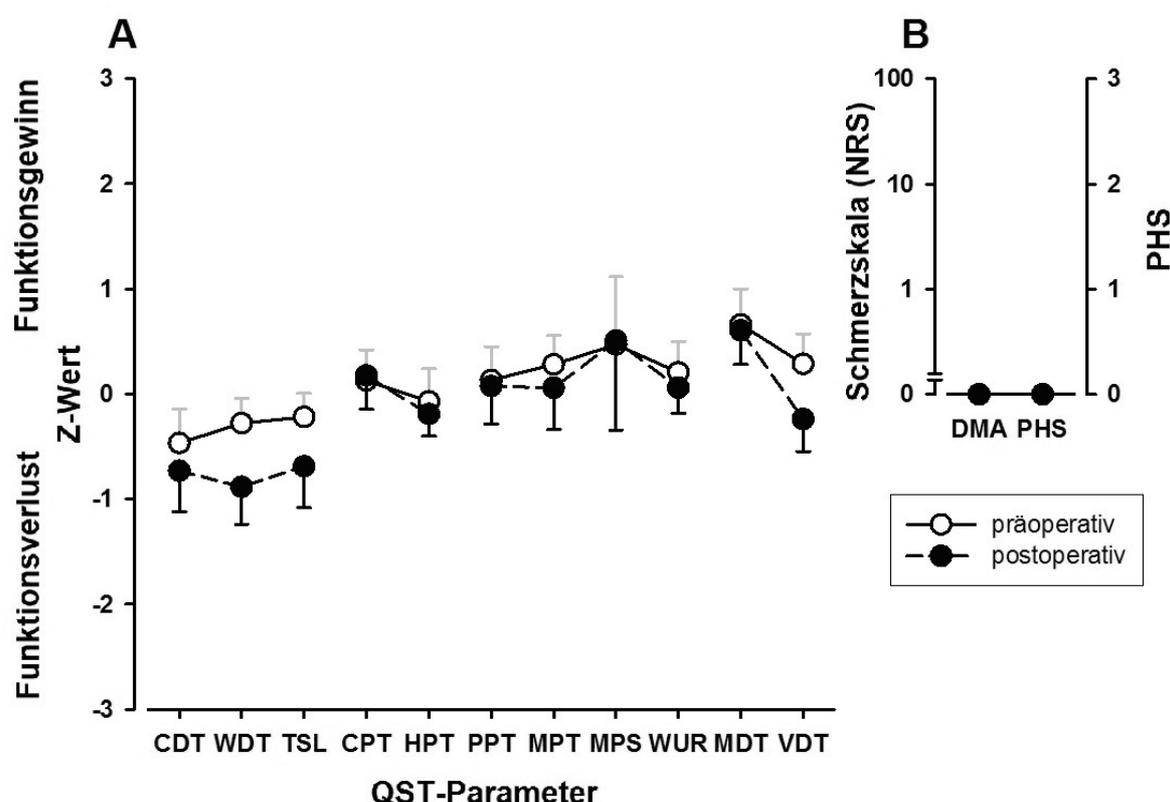


Abbildung 5 – Somatosensorisches Profil (A) und Auftreten von DMA und PHS (B) präoperativ und postoperativ in der Sufentanil-Gruppe [n=8] auf der operierten Seite. Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen -1,96 und +1,96. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler. CDT: Kälteerkennungsschwelle; WDT: Wärmedetektionsschwelle; TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; PHS: paradoxe Hitzeempfindung; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzsensitivität; DMA: Allodynie; WUR: Wind-Up-Phänomen; VDT: Vibrationsschwelle; PPT: Druckschmerz über der Muskulatur, *: signifikant.

3.3.4. Somatosensorische Profile der kontralateralen Seite

3.3.4.1. Remifentanil-Gruppe

Auch auf der kontralateralen Seite konnte in der Remifentanil-Gruppe kein Unterschied zwischen der präoperativen und postoperativen Messung festgestellt werden. Es entwickelte sich insbesondere keine Hyperalgesie (siehe Abbildung 6).

Weiter bestanden zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen dem operierten und kontralateralen Testareal (siehe auch 3.3.3.1.).

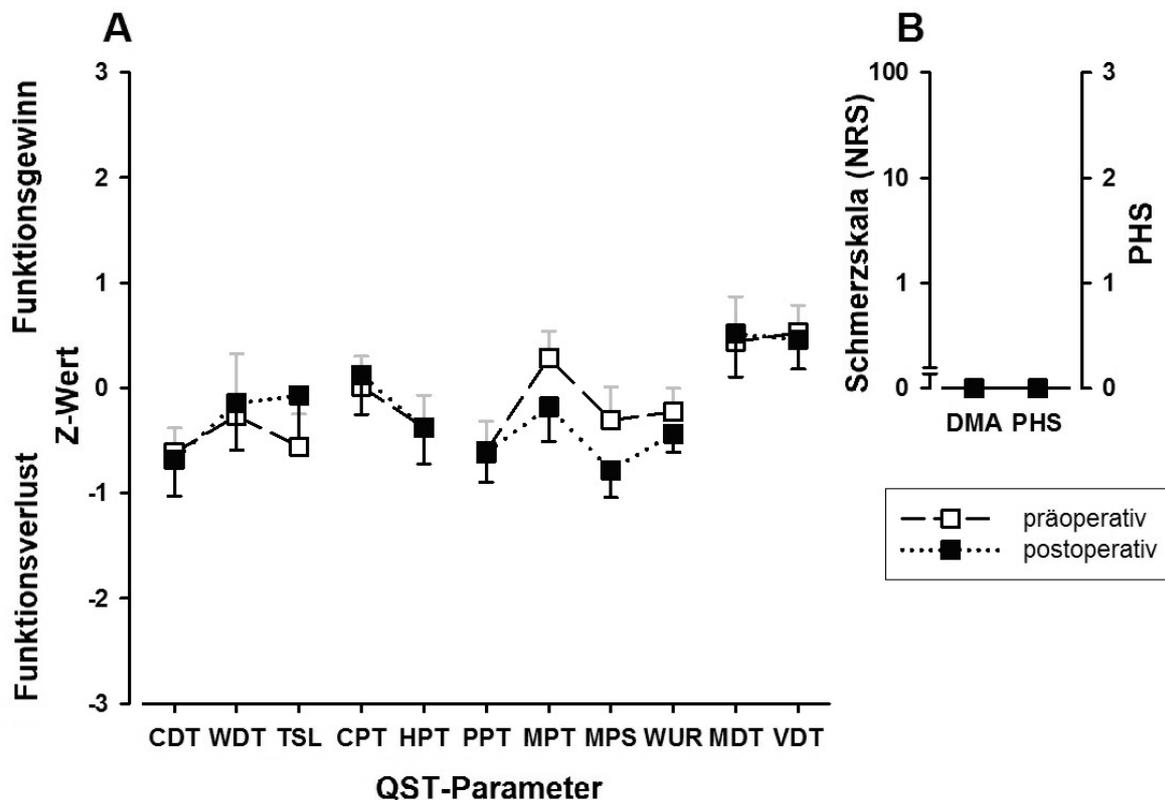


Abbildung 6 – Somatosensorisches Profil (A) und Auftreten von DMA und PHS (B) präoperativ und postoperativ in der Remifentanil-Gruppe [n=8] auf der kontralateralen Seite. Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen -1,96 und +1,96. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler. CDT: Kälteerkennungsschwelle; WDT: Wärmedetektionsschwelle; TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; PHS: paradoxe Hitzeempfindung; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzsensitivität; DMA: Allodynie; WUR: Wind-Up-Phänomen; VDT: Vibrationsschwelle; PPT: Druckschmerz über der Muskulatur, *: signifikant.

3.3.4.2. Sufentanil-Gruppe

Im Gegensatz zur operierten Seite entwickelte sich in der Sufentanil-Gruppe auf der kontralateralen Seite keine Tendenz eines Funktionsverlustes. Die postoperative Messung unterschied sich nicht signifikant von der präoperativen (siehe Abbildung 7).

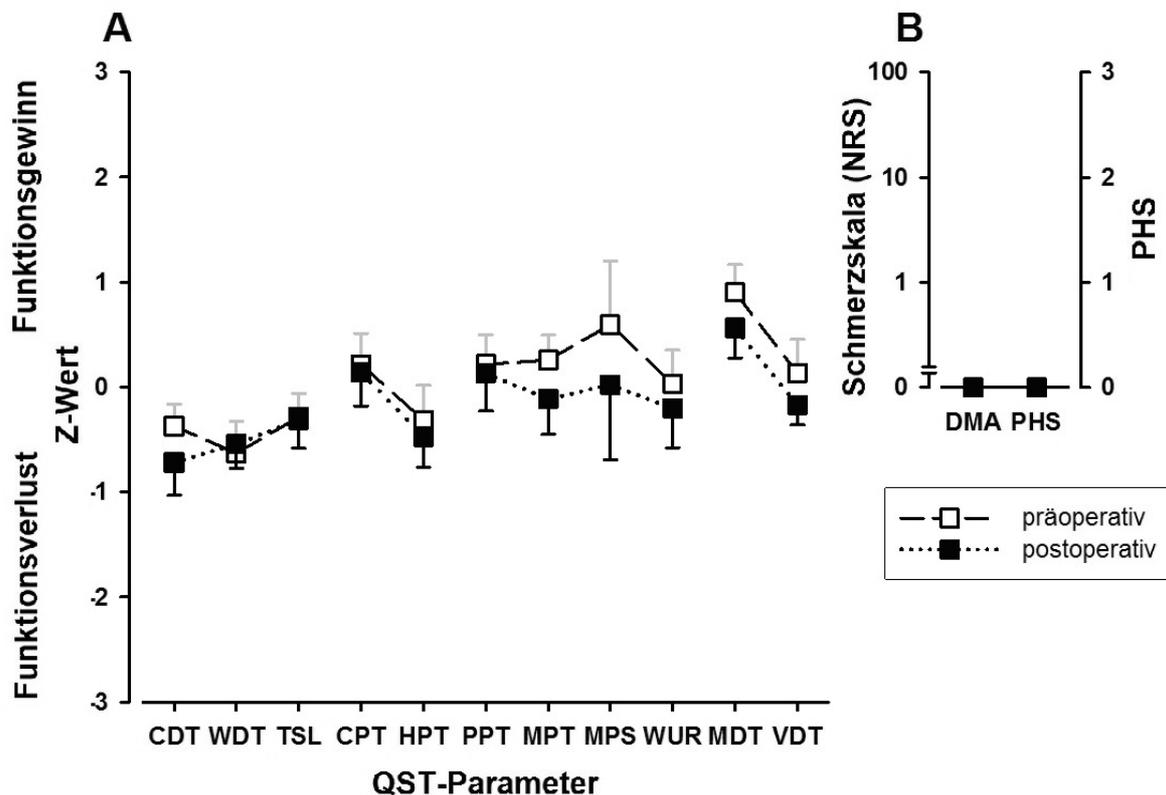


Abbildung 7 – Somatosensorisches Profil (A) und Auftreten von DMA und PHS (B) präoperativ und postoperativ in der Sufentanil-Gruppe [n=8] auf der kontralateralen Seite. Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen -1,96 und +1,96. Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler. CDT: Kälteerkennungsschwelle; WDT: Wärmedetektionsschwelle; TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; PHS: paradoxe Hitzeempfindung; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzsensitivität; DMA: Allodynie; WUR: Wind-Up-Phänomen; VDT: Vibrationsschwelle; PPT: Druckschmerz über der Muskulatur, *: signifikant.

3.4. Postoperative Gabe von Piritramid

Bei zwei Patientinnen war die postoperative Gabe von Piritramid, zusätzlich zum Paracetamol, notwendig. Beide erhielten intraoperativ eine Remifentanil-basierte Anästhesie. Statistisch lässt sich allerdings keine signifikante Häufung der Piritramid-Einnahme im Chi-Quadrat-Test ($p=0,18$) im Vergleich zur Sufentanil-Gruppe, in

welcher keine Patientin zusätzlich Piritramid erhalten hatte, nachweisen [siehe auch Abschnitt 4.2.4.2.1.].

3.5. Korrelationen

Korrelationen zwischen den einzelnen QST-Parametern und anderen Faktoren, wie zum Beispiel der Operationsdauer, der Anästhesiezeit, den erfassten Operationsparametern und der Dosierung der Medikamente ließen sich nicht nachweisen.

3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Gruppen der mit Sufentanil bzw. Remifentanil behandelten Patientinnen unterschieden sich weder in den allgemeinen Charakteristika noch in den perioperativ erfassten Parametern.

Sowohl in der präoperativen als auch in der postoperativen Messung beider Gruppen traten pathologische QST-Werte nicht häufiger auf als in einer gesunden Kontrollgruppe. Zwar zeigte die Sufentanil-Gruppe einen Trend zur Entwicklung eines Funktionsverlustes, der sowohl die Detektions- als auch die Schmerzschwellen betraf, jedoch ließ sich eine Hyperalgesie durch Remifentanil nicht nachweisen.

Im Intra- und Intergruppenvergleich bestanden weder präoperativ noch postoperativ signifikante Unterschiede auf der operierten und kontralateralen Seite.

4. DISKUSSION

Die aufgestellte Hypothese, dass bereits die intraoperative Gabe von hoch dosierten Opioiden wie Remifentanil das Profil der Quantitativ Sensorischen Testung im Sinne einer Hyperalgesie verändert, ist in dieser prospektiven und verblindeten Studie widerlegt worden.

Remifentanil führt in kurzen operativen Eingriffen wie einer Mamma-Segmentresektion nicht zu einer Veränderung des Profils der postoperativen Quantitativ Sensorischen Testung. Unter Sufentanil zeigte sich lediglich eine Tendenz zur thermischen Hypästhesie und zu einer Verminderung der Vibrationsschwellen. Außerdem konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Messarealen „operierte Seite“ und „kontralaterale Seite“ nachgewiesen werden. Im Vergleich zum Normalkollektiv traten pathologische Werte in keiner der beiden untersuchten Gruppen häufiger auf.

Das Abweichen des tatsächlichen vom erwarteten Ergebnis könnte auf verschiedene Aspekte zurückzuführen sein.

4.1. Methoden

4.1.1. Patientenkollektiv

Die Auswahl des Patientenkollektivs könnte einen Einfluss auf die Messergebnisse gehabt haben.

Die Teilnahme an der Studie beruhte auf freiwilliger Basis und bedeutete keinen Vor- oder Nachteil für die weitere Behandlung. Das Durchschnittsalter und der BMI unterschieden sich zwischen den Gruppen Sufentanil ($43,9 \pm 13,5$ Jahre bzw. $24,09 \pm 4,25$ kg/m²) und Remifentanil ($47,88 \pm 12,8$ Jahre bzw. $25,22 \pm 3,75$ kg/m²) nicht signifikant. Also waren die Gruppen vergleichbar.

Das Abweichen der tatsächlichen von den erwarteten Ergebnissen könnte auf Alter und Geschlecht der Patientinnen sowie das untersuchte Areal zurückzuführen sein. Diese Faktoren stellen die bedeutendsten Einflussgrößen auf die Quantitativ Sensorische Testung dar. Es ist zu beachten, dass das Kollektiv nur aus Frauen bestand. Sie weisen im Vergleich zu Männern eine höhere Reizsensibilität auf [31,42]. Weiter ist der Ort der Messung entscheidend, so werden Vibrationen an der

Hand wesentlich länger wahrgenommen als am Fuß und am Thorax [31]. Um Fehler aufgrund dieser Tatsachen zu vermeiden, wurden in dieser Studie ausschließlich alters-, geschlechts- und regionenspezifische Normdaten [41] verwendet. Ein Einfluss auf das Messergebnis durch die Auswahl des Patientenkollektivs wurde also ausgeschlossen.

Es ist allerdings zu bedenken, dass die thoraxspezifischen Normdaten in insgesamt sieben verschiedenen Laboren erhoben worden sind. Labortechnische Unterschiede könnten daher eventuell zu kleinen Ungenauigkeiten geführt haben.

Das Kollektiv ist mit insgesamt 16 Patientinnen für eine Forschungsarbeit mit Pilotstudiencharakter ausreichend. Hierfür ist keine vorherige Fallzahlschätzung nötig. Allerdings liegt durch die große Standardabweichung in einem kleinen Kollektiv eine breite Streuung vor. Eine größere Patientenzahl hätte eventuell ein eindeutigeres Ergebnis bewirken können. Da sich aber in der Remifentanil-Gruppe keinerlei Trend abzeichnete, ist zu vermuten, dass auch ein größeres Kollektiv keinen signifikanten Unterschied erbracht hätte.

4.1.2. Untersuchte Areale

Die Auswahl des untersuchten Areals könnte die Studie beeinflusst haben. Die Untersuchung erfolgte im Dermatom Th 5 auf Höhe der mittleren Axillarlinie beidseitig. So wurde einerseits ein Gebiet des sekundären Wundbereichs in der Nähe der Inzisionsstelle erfasst. In einer klinischen Studie von Joly et al. gehen gerade diese Gebiete mit einer postoperativen Hyperalgesie einher [22]. Andererseits konnte durch Messung der kontralateralen Seite ein direkter Seitenvergleich erfolgen und etwaige Mechanismen einer zentralen Hyperalgesie erfasst werden.

Die Referenzdaten für den oberen Rücken und Thorax leiten sich aus verschiedenen Untersuchungsarealen zwischen Th 2 und Th 8 ab. Die Vermutung liegt nahe, dass innerhalb dieses weitgefassten Messbereichs eine weitere Differenzierung festgestellt werden könnte. Durch die strenge Einhaltung des von uns gewählten Dermatoms Th 5 blieben die gemessenen Werte sowohl im Intra- als auch im Intergruppenvergleich jedoch sehr gut vergleichbar. Ein negativer Einfluss auf das Ergebnis durch die Auswahl des untersuchten Areals ist somit unwahrscheinlich.

4.1.3. Untersuchungsmethode

Der Ausgang der Studie könnte zusammenhängen mit der Auswahl der Untersuchungsmethode. Die Quantitativ Sensorische Testung ist aber ein standardisiertes, klar definiertes und validiertes Messverfahren nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz [31]. Sie eignet sich besonders gut zur Erfassung einer opioidinduzierten Hyperalgesie [7]. Die Untersuchungsmethode ist somit gut ausgewählt für die vorliegende Studie.

Auch der Einfluss peripherer Nervenerkrankungen, welche die größten Störgrößen der QST darstellen, wurde ausgeschlossen, indem alle Patientinnen eine präoperative Screening-Untersuchung auf solche Erkrankungen an den Füßen erhielten.

Weiter ist der Einfluss der Compliance der Patientinnen zu beachten. Bei der QST handelt es sich um einen psychophysiologischen Test, welcher sowohl den Reiz als objektiven Faktor als auch die Patientenbewertung als subjektiven Faktor enthält. Somit war die Messung auch stark von der Mitarbeit der Patientinnen abhängig. In der vorliegenden Studie wurden nichtmitarbeitsfähige bzw. -willige Patientinnen ausgeschlossen, wenn eine mangelnde Compliance anzunehmen bzw. während der Testung zu beobachten war. Dieser Störfaktor wurde auf diese Weise gebannt.

Zudem wurde die Testung immer vormittags zwischen acht und zehn Uhr durchgeführt, so dass kein Einfluss von zirkadianen Schwankungen auf die Messergebnisse vorlag.

Vermutet werden, kann jedoch die Entstehung eines Lerneffektes von der ersten zur zweiten Untersuchung sowie eine psychische Belastung der Patientinnen durch die bevorstehende Operation. Gegen ersteres spricht allerdings die gute Test-Retest-Reliabilität der Quantitativ Sensorischen Testung [43]. Die relative Häufung pathologischer Ergebnisse in der präoperativen Untersuchung könnte durch die psychische Belastungsreaktion erklärt werden.

4.2. Klinische Relevanz

In der vorliegenden Untersuchung ist es zu keinem Nachweis einer opioidinduzierten Hyperalgesie gekommen. In vorangegangenen Studien hat sich bisher kein einheitliches Bild ergeben. Es stellt sich die Frage, welche Einflussfaktoren eine Rolle bei

der Entstehung einer OIH spielen und somit – über die genannten methodischen Aspekte hinaus – das Ergebnis der Studie beeinflusst haben könnten.

4.2.1. Dosierung des Remifentanils

Die Dosierung könnte hierbei ein wesentlicher Faktor gewesen sein. Guignard et al. untersuchten in einer prospektiven, klinischen Studie den postoperativen, kumulativen Morphinkonsum und die Schmerzbeurteilung bei 50 Patienten, die einen großen, bauchchirurgischen Eingriff erhalten hatten. Für die Narkose wurden zwei Gruppen gebildet. Die eine Hälfte erhielt eine Remifentanil-Infusion mit einer durchschnittlichen Rate von $0,3 \pm 0,2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$, die andere mit einer Rate von $0,1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$. In der ersten Gruppe zeigten sich ein signifikant höherer Morphinkonsum und höhere Schmerzskala-Ratings als in der zweiten Gruppe [8]. Es lässt sich also schlussfolgern, dass hoch dosiertes Remifentanil mit einer höheren Schmerzempfindlichkeit einhergeht als niedriger dosiertes. Diese Annahme bestätigten auch Joly et al. im Jahr 2005 in einer Untersuchung an 75 Patienten, welche ebenfalls am Bauch operiert wurden. Der Unterschied zwischen der Patientengruppe, welche niedrig dosiertes Remifentanil ($0,05 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) erhielt, und jener Patientengruppe, die hoch dosiertes Remifentanil ($0,4 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) bekam, zeigte sich in einer signifikant erhöhten periinzisären Hyperalgesie [22]. Dagegen führte eine Remifentanil-Infusion mit einer Durchschnittsgeschwindigkeit von lediglich $0,23 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ an 60 Frauen in einem elektiven, gynäkologischen, nicht-laparoskopischen Eingriff zu keinem höheren Morphinverbrauch bei unveränderter visueller Analogskala zur Schmerzbeurteilung [30]. Auch Lee et al. stellten unter $0,17 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ Remifentanil keine OIH fest [44].

An gesunden Versuchsteilnehmern zeigte sich die OIH dagegen schon bei geringeren Dosen. Zunächst erhielten die Probanden eine Remifentanil-Infusion ($0,1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) über vier Stunden. Die maximale Analgesie wurde nach 60 bis 90 Minuten erreicht. Nach drei Stunden Infusion blieben nur noch 25 % übrig, was am ehesten als Toleranzentwicklung zu bewerten ist [29]. In einer anderen Studie reichte bei gesunden, männlichen Probanden die Dosierung von $0,8 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ innerhalb von drei Stunden nicht aus, um eine OIH nachzuweisen [45]. Hood et al. zeigten eine Hyperalgesie bei $3,1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ Remifentanil [46].

Daraus lässt sich schließen, dass die Dosierung eine Rolle spielt. Es ist zu vermuten, dass eine positive Korrelation zwischen Menge und Hyperalgesie besteht. Dies bestätigt auch eine neuere Kohortenstudie von Ma et al., die Einflussfaktoren auf die OIH an 1620 Patienten untersuchten. Das Auftreten war signifikant häufiger bei Patienten, die mehr als 30 µg/kg Remifentanil erhielten [47].

In der vorliegenden Studie lag der durchschnittliche Remifentanil-Verbrauch bei $0,35 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ und der Durchschnitt der Gesamtmenge bei 2,1 mg. Die ursprüngliche Vorgabe lag allerdings bei $0,4 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$. Die Diskrepanz dieser Angaben entsteht durch die zur zeitgerechten Anästhesie-Ausleitung vorzeitige Beendigung der Remifentanil-Infusion, welche über die Zeit der Operation mit $0,4 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ durchgeführt wurde.

In Zusammenschau ist die gewählte Dosierung ausgehend von den oben beschriebenen Studien ausreichend hoch angesetzt worden. Somit ist das negative Ergebnis nicht durch eine zu geringe Opioid-Dosierung zu erklären.

4.2.2. Dauer der Operation

Die Länge der Operation und somit der Verabreichung des intraoperativen Opioids könnte das Ergebnis beeinflusst haben. Es fällt auf, dass vor allem Studien mit einer längeren Anästhesiezeit und größeren Eingriffen eine OIH nachweisen konnten. So betrug die durchschnittliche Dauer bei Guignard et al. und auch bei Joly et al. etwa vier Stunden [8,22]. Bei Lee et al. sowie bei Cortinez et al., in deren Studien keine OIH nachweisbar war, dauerten die gynäkologischen bzw. kolorektalen Eingriffe im Durchschnitt 120 und 170 Minuten [30,44]. Nach Ma et al. besteht ein signifikanter Unterschied im Auftreten einer OIH zwischen Operationen, die weniger als zwei Stunden dauerten, und solchen Operationen, die mehr als zwei Stunden dauerten [47].

In der vorliegenden Studie errechnete sich eine durchschnittliche Anästhesiezeit von $75,6 \pm 22,8$ Minuten in der Sufentanil-Gruppe und $84,6 \pm 24,8$ Minuten in der Remifentanil-Gruppe. Es lässt sich vermuten, dass die Wahrscheinlichkeit des tatsächlichen Auftretens einer Hyperalgesie bei dieser Dauer eher niedrig ist. Allerdings kommt es bei kleineren Eingriffen zu einer geringeren postoperativen Schmerzintensität, so dass in dieser Studie keine zusätzlich Opioid-Gabe im Anschluss an die Operation notwendig war. Zudem werden länger dauernde Eingriffe

häufig nicht mit Remifentanyl, sondern mit anderen Opioiden als Analgetikum durchgeführt.

Zusammengefasst ist somit der Einfluss der Operationsdauer auf die vorliegende Studie nicht auszuschließen.

4.2.3. Dauer des Vorliegens einer Hyperalgesie

Der Untersuchungszeitpunkt für die Bestimmung einer OIH könnte mit 24 Stunden nach der Operation zu lang gewählt sein. Der Beginn und die Dauer einer Hyperalgesie nach kurzfristiger Opioid-Einnahme variieren in der Literatur. In tierexperimentellen Studien hielt der Effekt von wenigen Stunden bis zu sieben Tagen an [48,49]. Dagegen hielt der Effekt unter Entzugsbedingungen in einer experimentellen Studie an Normalprobanden nur vier Stunden an [46]. Bei Joly et al. waren nach den bauchchirurgischen Operationen der Morphinverbrauch erst 48 Stunden nach der Operation signifikant erhöht [22]. Bei Guignard et al. dagegen ließ sich ein erhöhter kumulativer Morphin-Verbrauch in den ersten 24 Stunden nachweisen [8]. Auch bei gesunden Probanden entwickelte sich die Hyperalgesie innerhalb von wenigen Stunden [29]. Bei Angst et al. klang dieser Effekt innerhalb von 24 Stunden wieder ab [50].

In der vorliegenden Untersuchung wurde die postoperative QST nach 24 Stunden durchgeführt. Der Zeitraum musste so gewählt werden, dass weder eine direkt postoperative kognitive Beeinträchtigung während der Untersuchung vorlag noch eine Testung mitten in der Nacht stattfand. Weiter wurde die Testung jeweils zur gleichen Tageszeit durchgeführt, um zirkadiane Schwankungen des Messprofils zu vermeiden.

Zudem ist anzumerken, dass eine länger andauernde Hyperalgesie nach kurzen Eingriffen deutlich kritischer zu bewerten wäre als eine kürzer andauernde, welche durch die direkt postoperativ durchgeführte Analgesie kaschiert werden könnte.

Nach derzeitiger Studienlage ist das Vorliegen einer Hyperalgesie zum Zeitpunkt 24 Stunden nach der Operation möglich. Dennoch lässt sich nicht ausschließen, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung eine mögliche OIH schon abgeklungen war.

4.2.4. Einfluss von Medikamenten

Zwar handelt es sich bei den beiden eingesetzten Anästhesieformen um klinisch etablierte und als gleichwertig anzusehende Verfahren, welche beide standardmäßig in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des UKSH Kiel eingesetzt werden. Es könnte aber zu einer Beeinflussung der Opioid-Effekte durch weitere in der Anästhesie und perioperativ eingesetzte Medikamente gekommen sein.

4.2.4.1. Einfluss von Propofol

Hier kommt zunächst Propofol in Betracht. Shin et al. verglichen in einer großen Studie mit 240 Patientinnen, die sich einer Brustkrebs-Operation unterziehen mussten, vier Gruppen miteinander. Die Patienten erhielten entweder Sevofluran oder Propofol in einer Remifentanil-basierten Anästhesie unter hoher oder niedriger „*effect-site concentration*“. Es zeigten sich in der Sevofluran-Gruppe mit hoher „*effect-site concentration*“ des Remifentanils ein signifikant erhöhter kumulativer Morphinbedarf und eine erhöhte Schmerzintensität auf der visuellen Analog-Skala (VAS) in den ersten 24 Stunden. Dies lässt vermuten, dass Propofol in der Lage ist, die Entstehung einer OIH zu vermindern bzw. zu verhindern [51].

Es wird angenommen, dass Propofol durch eine allosterische Modulation den NMDA-Rezeptor des Glutamatstoffwechsels hemmt [52]. Dabei wird die Phosphorylierung der NMDAR NR1-Untereinheit in Nervenzellen verhindert [53]. Die Aktivierung des NMDA-Rezeptors und die Hemmung des Glutamatttransporters wird als wichtiger Mechanismus in der Entstehung der OIH angesehen [5,12]. In gesunden Probanden führte die gleichzeitige Infusion von Propofol und Remifentanil zu abgeschwächten und verzögerten anti-analgetischen Effekten [54].

In dieser Studie wurde Propofol verwendet. Es lässt sich mithin nicht ausschließen, dass es zu einer Beeinflussung und Abschwächung einer eventuellen OIH durch Propofol gekommen ist.

4.2.4.2. Einfluss von Paracetamol

Auch die Verwendung von Paracetamol zur postoperativen Analgesie könnte zur Widerlegung der Hypothese geführt haben. Schon länger ist bekannt, dass Paracetamol bei intravenöser Verabreichung ein effektives Medikament gegen postoperative Schmerzen darstellt. Dabei lässt sich sogar Morphin signifikant

einsparen [55]. Nach Operationen an der Mamma mit einer Remifentanil-Anästhesie reicht bei 50 % der Patientinnen eine alleinige Paracetamolgabe ohne weitere Opioidgabe zur effektiven Schmerzreduktion aus [39].

Prostaglandine sollen in der Lage sein, die Glutamatfreisetzung im zentralen Nervensystem zu aktivieren. Daraus resultiert eine verstärkte Aktivierung des für die Entstehung der OIH wichtigen NMDA-Rezeptors [56]. Eine Hemmung durch einen Cyclooxygenase(COX)-Inhibitor führt zu einer Erniedrigung des Prostaglandin-Spiegels und somit zu einer Antagonisierung der NMDA-Rezeptor-Aktivität [57]. Dabei soll eine zentrale Hemmung von COX-2 durch zum Beispiel Parecoxib entscheidend sein [58,59]. In einer Studie von Yalcin et al. wurden drei Gruppen, welche eine Hysterektomie erhalten sollten, verglichen. Vor der Anästhesie mit hoch dosiertem Remifentanil erhielten die Patienten entweder eine Kochsalzlösung, eine Ketaminlösung oder 1000 mg Paracetamol intravenös. Lediglich in der Kochsalzgruppe zeigten sich signifikant verminderte Schmerzschwellen. Auch die Schmerzbewertungen auf der VAS fielen in den ersten 12 Stunden höher aus. Dies zeigt deutlich, dass nicht nur Ketamin, sondern auch Paracetamol eine OIH reduzieren können [60].

Es lässt sich somit nicht ausschließen, dass Paracetamol einen präventiven Effekt auf die Entwicklung einer OIH hatte. Weitere Studien zur Erforschung des Effektes von Paracetamol sind in Zukunft notwendig. Es ist allerdings aus ethischen Gesichtspunkten hierin zu bedenken, dass eine ausreichende analgetische Therapie in der frühen postoperativen Phase zwingend erforderlich ist.

4.2.4.2.1. Zusätzliche Gabe von Piritramid

In dieser Studie war bei zwei Patientinnen aus der Remifentanil-Gruppe die zusätzliche Gabe von Piritramid postoperativ notwendig. Obwohl sich keine signifikant häufigere Einnahme im Gegensatz zur Sufentanil-Gruppe nachweisen ließ, stellt sich dennoch die Frage, ob es sich nicht gerade bei diesen Patientinnen um eine Sub-Gruppe handeln könnte, in welcher eine opioidinduzierte Hyperalgesie auftritt. Die Klärung dieser Hypothese war allerdings zuvor nicht als primäres Studienziel definiert worden. Zur Beantwortung dieser Frage ist dringend eine Anschlussstudie mit verändertem Studiendesign notwendig.

4.2.5. Genetische Einflussfaktoren

Auch genetische Polymorphismen könnten erklären, warum nicht alle Patienten eine OIH entwickelten. Gesunde Probanden nahmen Schmerzreize nach Remifentanil-Infusion signifikant stärker wahr, wenn sie eine Mutation im COMT-Gen (=Catechol-O-Methyltransferase-Gen) trugen [61]. Dieses Gen codiert für das Enzym Catechol-O-Methyltransferase, welches für den Abbau der Katecholamine Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin zuständig ist. Bei der Mutation kommt es zu einem Austausch der Aminosäure Valin durch Methionin (COMT val(158)met) [3]. Es wurde nicht untersucht, ob in der vorliegenden Studie Patientinnen mit einer Mutation teilnahmen. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch genetische Faktoren lässt sich somit nicht ausschließen.

Weiter zeigen sich im Tiermodell Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede im Mechanismus der Entstehung einer OIH. So liegen die mechanischen Schmerzschwellen bei Morphin-induzierter Hyperalgesie bei weiblichen Ratten niedriger [62]. Die vorliegende Studie trifft somit nur eine Aussage für weibliche Patienten und sollte nicht ohne Weiteres auf die OIH-Entstehung bei Männern übertragen werden.

4.3. Schlussfolgerung

Eine opioidinduzierte Hyperalgesie nach intraoperativer Remifentanilgabe konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden, obwohl die Methoden zur Messung der OIH sinnvoll ausgewählt worden sind. Aber die Beeinflussung durch klinische Parameter spielte wahrscheinlich eine große Rolle. Während die verwendete Dosierung des Remifentanils wahrscheinlich keinen Einfluss auf das Ergebnis hatte, könnte die Dauer der Opioidgabe insgesamt zu kurz gewesen sein. Auch die Auswahl des Zeitpunktes der postoperativen Messung kann nicht sicher als geeignet bezeichnet werden, da die aktuelle Studienlage zur Länge des Vorliegens einer OIH uneindeutig bleibt. Die weiteren verwendeten Medikamente Propofol und Paracetamol stehen im Verdacht, eine OIH zu reduzieren bzw. zu verhindern. Diese Erkenntnisse waren zu Beginn der Studie noch nicht ausreichend bekannt und sind derzeit noch nicht zufriedenstellend erforscht worden. Es lässt sich aber vermuten, dass Propofol und Paracetamol sehr geeignete Kombinationspartner für das

Remifentanil in der perioperativen Analgesie darstellen. Ein genetischer Einfluss auf die Entwicklung einer OIH ist ebenfalls nicht auszuschließen.

Um die noch offenen Fragen und Mechanismen zu klären, sind dringend weitere Studien notwendig. Mit Hilfe der Grundlagenforschung könnten verbesserte klinische Modelle entwickelt werden, die unter anderem den Einfluss weiterer Medikamente oder der Genetik mit einbeziehen. So wären Studien unter Verwendung von Sevofluran anstatt von Propofol und mit einer durchschnittlichen Operationsdauer von mehr als zwei Stunden denkbar.

Mit der Quantitativ Sensorischen Testung lag der vorliegenden Studie ein geeignetes und vergleichbares Mittel vor, welches auch in möglichen Folgestudien angewendet werden sollte.

Diese Studie hat gezeigt, dass eine Anästhesie mit hoch dosiertem Remifentanil ($0,4 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) und BIS-gesteuertem Propofol bei Patientinnen, die sich einem kleinen, operativen Eingriff von weniger als zwei Stunden Dauer unterziehen mussten und eine perioperativer Analgesie mit intravenöser Paracetamol-Gabe erhielten, keine erhöhte, postoperative Schmerzempfindlichkeit auslöste. Das Konzept der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des UKSH Kiel bedarf hinsichtlich einer möglichen OIH somit keiner Veränderung.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Opioide stellen eine wichtige Säule der perioperativen Analgesie dar. Zunehmend wird das Vorhandensein pronozizeptiver Effekte diskutiert und untersucht. Die opioidinduzierte Hyperalgesie beschreibt die paradoxe Reaktion, bei der es nach einer zunächst vorliegenden Analgesie zu abgesenkten Schmerzschwellen und einem erhöhten postoperativen Schmerzmittelbedarf kommen kann. Es wird vermutet, dass insbesondere Remifentanil im Gegensatz zu Sufentanil mit einer sehr schnellen Desensibilisierung des Opioid-Systems einhergeht. In dieser Studie sollte herausgefunden werden, ob es unter Remifentanil oder Sufentanil postoperativ zu einer Änderung der somatosensorischen Schwellen kommt und ob Remifentanil eine Hyperalgesie hervorruft.

16 Patientinnen wurden vor und 24 Stunden nach einer Segmentresektion der Mamma mittels Quantitativ Sensorischer Testung nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) untersucht. Zwei verschiedene Anästhesieverfahren kamen zum Einsatz: Acht Patientinnen erhielten Sufentanil ($0,25 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ initial, ggf. $0,15 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ Repetition nach 60 min), die andere Hälfte Remifentanil ($0,4 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$). Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch Propofol. Zur postoperativen Analgesie wurde bereits intraoperativ 1 g Paracetamol infundiert und anschließend die Gabe alle sechs Stunden wiederholt mit einer maximalen Tagesdosis von 3 g. Das untersuchte Areal der QST befand sich im Dermatom Th 5 auf der mittleren Axillarlinie beidseitig, auf der operierten sowie zum Vergleich auf der kontralateralen Seite.

Im Vergleich zu gesunden Probanden traten pathologische QST-Werte weder präoperativ noch postoperativ signifikant häufiger in einer der beiden Gruppen auf. Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests bzw. des Mann-Whitney-U-Tests konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den QST-Parametern im Intra- bzw. Intergruppenvergleich nachgewiesen werden. Lediglich in der Sufentanil-Gruppe zeigte sich ein Trend zur Entwicklung einer Hypästhesie in den thermischen und Vibrationsschwellen.

Somit konnte 24 Stunden nach der durchgeführten Operation weder für die intraoperative Einnahme von Remifentanil noch von Sufentanil eine Veränderung des

QST-Profiles nachgewiesen werden. Insbesondere unter Remifentanil zeigte sich keine Entstehung einer opioidinduzierten Hyperalgesie.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/041-003l.pdf.
- [2] Herdegen T, Luippold GR. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Thieme; 2008.
- [3] Zollner C. Induzieren Opiode Hyperalgesie? *Der Anaesthesist* 2010;59(11):983-6, 988-93.
- [4] Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? *Anesthesiology* 2000;92(2):308–9.
- [5] Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104(3):570–87.
- [6] Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011;14(2):145–61.
- [7] Chen L, Malarick C, Seefeld L, Wang S, Houghton M, Mao J. Altered quantitative sensory testing outcome in subjects with opioid therapy. *PAIN* 2009;143(1-2):65–70.
- [8] Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93(2):409–17.
- [9] Low Y, Clarke CF, Huh BK. Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med J* 2012;53(5):357–60.
- [10] Koch T, Hollt V. Role of receptor internalization in opioid tolerance and dependence. *Pharmacol Ther* 2008;117(2):199–206.
- [11] Tompkins DA, Campbell CM. Opioid-induced hyperalgesia: clinically relevant or extraneous research phenomenon? *Curr Pain Headache Rep* 2011;15(2):129–36.
- [12] Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21(1):65–83.

- [13] Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport* 2003;14(1):1–7.
- [14] Koppert W. Opioid-induzierte Hyperalgesie. *Der Anaesthesist* 2004;53(5):455–66.
- [15] Brush DE. Complications of long-term opioid therapy for management of chronic pain: the paradox of opioid-induced hyperalgesia. *J Med Toxicol* 2012;8(4):387–92.
- [16] Bie B, Peng Y, Zhang Y, Pan ZZ. cAMP-mediated mechanisms for pain sensitization during opioid withdrawal. *J. Neurosci.* 2005;25(15):3824–32.
- [17] Chen L, Huang LY. Sustained potentiation of NMDA receptor-mediated glutamate responses through activation of protein kinase C by a mu opioid. *Neuron* 1991;7(2):319–26.
- [18] McCarthy RJ, Kroin JS, Tuman KJ, Penn RD, Ivankovich AD. Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats. *Anesth. Analg.* 1998;86(4):830–6.
- [19] Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 1991;251(4989):85–7.
- [20] Li X, Angst MS, Clark JD. A murine model of opioid-induced hyperalgesia. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2001;86(1-2):56–62.
- [21] Minville V, Fourcade O, Girolami J, Tack I. Opioid-induced hyperalgesia in a mice model of orthopaedic pain: preventive effect of ketamine. *Br J Anaesth* 2010;104(2):231–8.
- [22] Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103(1):147–55.
- [23] Colvin LA, Fallon MT. Opioid-induced hyperalgesia: a clinical challenge. *Br J Anaesth* 2010;104(2):125–7.
- [24] Haugan F, Rygh LJ, Tjølsen A. Ketamine blocks enhancement of spinal long-term potentiation in chronic opioid treated rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(5):681–7.

- [25] Vardanyan A, Wang R, Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, Porreca F et al. TRPV1 Receptor in Expression of Opioid-Induced Hyperalgesia. *The Journal of Pain* 2009;10(3):243–52.
- [26] Williams JT, Ingram SL, Henderson G, Chavkin C, Zastrow M von, Schulz S et al. Regulation of mu-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev* 2013;65(1):223–54.
- [27] Laulin JP, Célèrier E, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G. Opiate tolerance to daily heroin administration: an apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity. *Neuroscience* 1999;89(3):631–6.
- [28] Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain* 2006;7(1):43–8.
- [29] Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth. Analg.* 1998;86(6):1307–11.
- [30] Cortínez LI, Brandes V, Muñoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001;87(6):866–9.
- [31] Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede R, Beyer A et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123(3):231–43.
- [32] Gierthmühlen J, Maier C, Baron R, Tölle T, Treede R, Birbaumer N et al. Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. *Pain* 2012;153(4):765–74.
- [33] Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 2005;115(3):410–8.
- [34] Brannagan III TH. Current issues in peripheral neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2012;17:1–3.
- [35] Dewhurst F, Dewhurst MJ, Gray WK, Aris E, Orega G, Howlett W et al. The prevalence of neurological disorders in older people in Tanzania. *Acta Neurol Scand* 2013;127(3):198–207.

- [36] Meretoja P, Silander K, Kalimo H, Aula P, Meretoja A, Savontaus ML. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord* 1997;7(8):529–32.
- [37] Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(11):682–90.
- [38] Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede R, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *PAIN* 2010;151(3):598–605.
- [39] Ohnesorge H, Bein B, Hanss R, Francksen H, Mayer L, Scholz J et al. Paracetamol versus metamizol in the treatment of postoperative pain after breast surgery: a randomized, controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology* 2009;26(8):648–53.
- [40] Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* 2000;61(2):169–203.
- [41] Pfau DB, Krumova EK, Treede R, Baron R, Toelle T, Birklein F et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia. *Pain* 2014;155(5):1002–15.
- [42] Rollman GB, Lautenbacher S. Sex differences in musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 2001;17(1):20–4.
- [43] Geber C, Klein T, Azad S, Birklein F, Gierthmühlen J, Hüge V et al. 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* 2011;152(3):548–56.
- [44] Lee, Libby H Y, Irwin MG, Lui S. Intraoperative remifentanil infusion does not increase postoperative opioid consumption compared with 70% nitrous oxide. *Anesthesiology* 2005;102(2):398–402.
- [45] Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH, Kress HG. The absence of acute tolerance during remifentanil infusion in volunteers. *Anesth Analg* 2002;94(5):1223-8, table of contents.

- [46] Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanil produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 2003;97(3):810–5.
- [47] Ma J, Huang Z, Li J, Hu S, Lian Q. Cohort study of remifentanil-induced hyperalgesia in postoperative patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011;91(14):977–9.
- [48] Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000;92(2):465–72.
- [49] Célérier E, González JR, Maldonado R, Cabañero D, Puig MM. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology* 2006;104(3):546–55.
- [50] Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 2003;106(1-2):49–57.
- [51] Shin S, Cho A, Lee H, Kim H, Byeon GJ, Yoon J et al. Maintenance anaesthetics during remifentanil-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. *Br J Anaesth* 2010;105(5):661–7.
- [52] Orser BA, Bertlik M, Wang LY, MacDonald JF. Inhibition by propofol (2,6 diisopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. *Br J Pharmacol* 1995;116(2):1761–8.
- [53] Kingston S, Mao L, Yang L, Arora A, Fibuch EE, Wang JQ. Propofol inhibits phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunits in neurons. *Anesthesiology* 2006;104(4):763–9.
- [54] Singler B, Troster A, Manering N, Schuttler J, Koppert W. Modulation of remifentanil-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Anesth Analg* 2007;104(6):1397-403, table of contents.
- [55] Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(4):279–86.

- [56] Bezzi P, Carmignoto G, Pasti L, Vesce S, Rossi D, Rizzini BL et al. Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature* 1998;391(6664):281–5.
- [57] Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992;257(5074):1276–9.
- [58] Troster A, Sittl R, Singler B, Schmelz M, Schuttler J, Koppert W. Modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. *Anesthesiology* 2006;105(5):1016–23.
- [59] Lenz H, Raeder J, Draegni T, Heyerdahl F, Schmelz M, Stubhaug A. Effects of COX inhibition on experimental pain and hyperalgesia during and after remifentanil infusion in humans. *Pain* 2011;152(6):1289–97.
- [60] Yalcin N, Uzun ST, Reisli R, Borazan H, Otelcioglu S. A comparison of ketamine and paracetamol for preventing remifentanil induced hyperalgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Int J Med Sci* 2012;9(5):327–33.
- [61] Jensen KB, Lonsdorf TB, Schalling M, Kosek E, Ingvar M. Increased sensitivity to thermal pain following a single opiate dose is influenced by the COMT val(158)met polymorphism. *PLoS One* 2009;4(6):e6016.
- [62] Bodnar RJ, Kest B. Sex differences in opioid analgesia, hyperalgesia, tolerance and withdrawal: central mechanisms of action and roles of gonadal hormones. *Horm Behav* 2010;58(1):72–81.

7. ANHANG

7.1. Abkürzungsverzeichnis und Erläuterungen

5-HT ₃ -Rezeptor	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor
C	Celsius
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CDT	Kälteerkennungsschwelle
CPT	Kälteschmerzschwelle
DAMGO	[D-Ala ₂ , N-MePhe ₄ , Gly-ol]-Enkephalin
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DMA	Allodynie
HPT	Hitzeschmerzschwelle
Hz	Hertz
kPa	Kilopascal
MDT	mechanische Detektionsschwelle
mN	Millinewton
MPS	mechanische Schmerzsensitivität
MPT	mechanische Schmerzschwelle
NK-1-Rezeptor	Neurokinin-1-Rezeptor
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OIH	opioidinduzierte Hyperalgesie
OP	Operation
PHS	paradoxe Hitzeempfindung
PPT	Druckschmerz über der Muskulatur
QST	Quantitativ Sensorische Testung
TRPV1-Rezeptor	Transient Rezeptor Potential Vanilloid 1
TSL	thermische Unterschiedsschwelle
VDT	Vibrationsschwelle
WDT	Wärmedetektionsschwelle
WUR	Wind-up-Phänomen
γGT	Gamma-Glutamyl-Transferase

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Die „Opponent Process Theory“ modifiziert nach Koppert [14]	Seite 2
Abbildung 2	Formaler Ablauf der Studie	Seite 9
Abbildung 3	Studienverlauf mit Darstellung der ausgeschlossenen Patientinnen	Seite 20
Abbildung 4	Somatosensorisches Profil der Remifentanil-Gruppe auf der operierten Seite	Seite 26
Abbildung 5	Somatosensorisches Profil der Sufentanil-Gruppe auf der operierten Seite	Seite 27
Abbildung 6	Somatosensorisches Profil der Remifentanil-Gruppe auf der kontralateralen Seite	Seite 28
Abbildung 7	Somatosensorisches Profil der Sufentanil-Gruppe auf der kontralateralen Seite	Seite 29

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Auflistung der verwendeten Medikamente im Verlauf der Studie	Seite 11
Tabelle 2	Charakteristika der Gruppen Sufentanil und Remifentanil	Seite 21
Tabelle 3	Erfasste Operations-Parameter der Gruppen Sufentanil und Remifentanil	Seite 22
Tabelle 4	Häufigkeit pathologischer QST-Werte auf der operierten Seite einschließlich pathologischer Seitendifferenzen	Seite 24
Tabelle 5	Häufigkeit pathologischer QST-Werte auf der kontralateralen Seite einschließlich pathologischer Seitendifferenzen	Seite 25
Tabelle 6	Frequenz pathologischer QST-Werte bei der individuellen Patientin einschließlich pathologischer Seitendifferenzen	Seite ix

7.4. Abnorme Werte bei der individuellen Patientin

Opioid	Operierte Seite		Kontralaterale Seite	
	präoperativ	postoperativ	präoperativ	postoperativ
Sufentanil	keine Auffälligkeiten		keine Auffälligkeiten	
Sufentanil	MPS ++	MPS ++	MPS ++	MPS ++
Sufentanil	keine Auffälligkeiten		keine Auffälligkeiten	
Sufentanil	keine Auffälligkeiten		normal	MPS --
Sufentanil	normal	CDT -- WDT -- TSL --	normal	WUR --
Sufentanil	normal	MPS --	normal	MPS --
Sufentanil	normal	MPS ++	keine Auffälligkeiten	
Sufentanil	MPS ++	MPS ++ MPT ++	MPS ++ WDT --	MPS ++
Remifentanil	keine Auffälligkeiten		keine Auffälligkeiten	
Remifentanil	keine Auffälligkeiten		normal	WDT ++
Remifentanil	normal	WDT --	keine Auffälligkeiten	
Remifentanil	keine Auffälligkeiten		keine Auffälligkeiten	
Remifentanil	normal	MDT ++	WDT --	normal
Remifentanil	PHS ++	PHS ++ MPS ++	keine Auffälligkeiten	
Remifentanil	keine Auffälligkeiten		normal	WDT --
Remifentanil	normal	WDT ++	WDT ++	normal

Tabelle 6 – Frequenz pathologischer QST-Werte bei der individuellen Patientin einschließlich pathologischer Seitendifferenzen. ++: Funktionsgewinn; --: Funktionsverlust.

7.5. Zustimmung der Ethikkommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Schwanenweg 20
D-24105 Kiel
Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31
Datum: 12.1.2010

A.D. 1665

Herrn
Prof. Dr. med. R. Baron
Dr. H. Ohnesorge
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Schittenhelmstr. 10
24105 Kiel

AZ: A 188/09 (bitte stets angeben)

Studienplan: **Untersuchung des Einflusses intraoperativ applizierter Opiode auf die Quantitativ Sensorische Testung (QST) und Aufklärung möglicher pharmakogenetischer Einflussfaktoren**
Studienprotokoll mit Patienteninformation und Einverständniserklärung

Antragsteller: **Dr. H. Ohnesorge, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel**

Projektleiter: **Prof. Dr. R. Baron, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel**

Datum des Antrages: **10.12.2009 (Eingang 15.12.2009)**

V o t u m

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Die Kommission stimmt darin überein, dass gegen die Durchführung der Studie keine Bedenken bestehen.

Es wird darauf hingewiesen, dass künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

Seite 2 zum AZ: A 188/09

Nachfolgend sind die Mitglieder der Ethik-Kommission aufgeführt, die diese Studie im Umlaufverfahren beurteilt haben:

Prof. Dr. med. H.M. Mehdorn (Neurochirurgie)

Herr Pastor K. Becker (Pastor i.R.)

Frau Prof. Dr. med. R. Fölster-Holst (Dermatologie)

Prof. Dr. med. N. Frey (Innere Medizin und Kardiologie)

Prof. Dr. med. Dr. jur. H.-J. Kaatsch (Rechtsmedizin)

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig (Strahlentherapie)

Frau PD Dr. S. Nikolaus (Innere Medizin)

PD Dr. med. D. Proppe (Innere Medizin und Klinische Pharmakologie)

Prof. Dr. med. M. Schrappe (Pädiatrie)

Votum

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat sich zu den oben genannten Versuchsplan eingesehen. Unterlagen auf Grundlage der ethischen und rechtlichen Bedenken hin überprüft. Die Kommission ist der Ansicht, dass auch bei Durchführung der Studie keine Bedenken bestehen.

Es sind keine Änderungen zum Antrag eventuell für zweckmäßig und notwendig geachtete Änderungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission. Änderungen sind nur dann erforderlich, wenn eine erneute Bewertung erforderlich machen.

Der Vorsitz der Kommission ist der Kommission einen kurzen Bericht mit einem Protokoll über die ethischen und rechtlichen Probleme beigefügt sind.

Prof. Dr. med. M. Schrappe
Vorsitz der Ethik-Kommission

Dr. med. Thelma Glöckle
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

7.6. Aufklärung und Einverständniserklärungen

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Sektion Schmerzforschung und -therapie der Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Schwanenweg 21, 24105 Kiel, Tel. 0431-597-2991

Untersuchung des Einflusses von morphinartigen Schmerzmitteln auf das Schmerzempfinden und Aufklärung möglicher genetischer Zusammenhänge

Patienteninformation

Bei Ihnen ist eine Operation an der Brust geplant. Sie wurden über den Ablauf sowie die typischen Risiken einer Vollnarkose aufgeklärt.

Im Rahmen der Narkose erhalten sie morphinartige Schmerzmittel (Opioide), die zur Unterdrückung der Körperreaktionen auf die Schmerzreize während der Operation notwendig sind. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass bei der längerfristigen Einnahme von morphinartigen Schmerzmitteln eine Veränderung des Schmerzempfindens auftreten kann. Ziel dieser Untersuchung ist es, zu untersuchen, ob bereits die Schmerzmittelgabe während der Operation vergleichbare Veränderungen des Schmerzempfindens auslösen kann. Dies ist von Bedeutung, um zukünftig vor allem die Schmerzbehandlung nach größeren und stark schmerzhaften Operationen zu verbessern. Hierzu erhalten Sie im Rahmen der Narkose nach dem Zufallsprinzip 2 unterschiedliche Opioide, die auch bei anderen Narkosen eingesetzt werden. Für Sie ist der Unterschied nicht spürbar oder mit sonstigen Risiken verbunden.

Wir bitten darüber hinaus an 2 Untersuchungen teilzunehmen, die vor und 24h nach der Operation durchgeführt werden und bei denen die Empfindlichkeit auf Hitze, Kälte und Druck in kleinen Hautbereichen untersucht wird. Zunächst wird Ihre Warm- und Kaltempfindung sowie Ihre Wahrnehmung von Kälte- und Hitzeschmerzreizen geprüft. Hierfür wird Ihnen eine ca. 13cm² große Metallfläche auf die Haut gelegt. Diese hat eine Ausgangstemperatur von 32°C, die in einer festgelegten Reihenfolge ansteigt oder abfällt. Sobald Sie Temperaturveränderung oder Schmerzempfindungen an der Auflagefläche wahrnehmen, bitten wir Sie einen Stop-Knopf zu drücken, woraufhin die Metallfläche ihre Ausgangstemperatur wieder erreicht. Dieser Vorgang wiederholt sich insgesamt 3 mal für jede Temperaturänderung. Es folgt die Prüfung Ihrer Wahrnehmungsschwellen für Berührungsreize und Nadelreize, die mittels eines Haares und einer Nadel unterschiedlichen Auflagedruckes auf der Haut geprüft wird. Darauf folgend wird untersucht, ob bei Ihnen Schmerzen durch Berührung, eine so genannte Allodynie, bestehen. Hierzu wird mit einem Wattebausch,

einem Q-tip sowie einem weichen Make-up Pinsel die Haut bestrichen bzw. leichter Druck auf die Haut ausgeübt. In einer weiteren Untersuchung wird ein Einzelreiz mit einer Nadel appliziert. Im Abstand von zehn Sekunden folgt eine Serie von zehn identischen Nadelreizen innerhalb desselben Hautareals. Unmittelbar nach dem Einzelreiz sowie erneut im Anschluss an die nachfolgende Reizserie erfolgt eine zusammenfassende Beurteilung der Empfindungsstärke mit Hilfe einer numerischen Skala. Zur Untersuchung der Vibrationsschwelle wird eine Stimmgabel an den Füßen über Innenknöchel, an den Händen über dem Handgelenk, am Kopf seitlich über der Schläfe platziert. Zur Prüfung der Wahrnehmung der Druckempfindlichkeit der Muskulatur wird über definierten Muskeln ein Druckstimulator aufgesetzt (an den Füßen über der Fußinnenmuskulatur, an den Händen über dem Daumenballen, am Gesicht über der Schläfenregion). Mittels einer aufsteigenden Druckintensität kann die Druckschmerzschwelle über den entsprechenden Muskeln bestimmt werden. Die Gesamtdauer der Untersuchungen wird 90 min nicht überschreiten.

Weiterhin bitten wir Sie um eine einmalige Spende eines Röhrchens Blut bei der routinemäßigen Blutabnahme für die Untersuchung genetischer Einflussfaktoren auf diese Untersuchung.

Ihre Zustimmung oder Ablehnung der Teilnahme an dieser Untersuchung hat keinen Einfluss auf Ihre medizinische Betreuung in unserer Klinik. Alle erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht, werden so ausgewertet, dass eine Zuordnung der bei Ihnen erhobenen Befunde (einschl. der genetischen Merkmale) nur dem Studienleiter möglich ist. Die Verarbeitung der Daten erfolgt entsprechend der Anforderungen des Landesdatenschutzgesetzes Schleswig-Holstein. Die Bestimmung genetischer Merkmale erstreckt sich ausschließlich auf die Wirkung von morphinartigen Schmerzmitteln. Weitere genetische Untersuchungen werden nicht vorgenommen. Da die Zuordnung der genetischen Untersuchungsergebnisse zu den sonstigen erhobenen Daten erst nach Abschluss der Studie vorgenommen wird, ist eine Mitteilung der Ergebnisse an die beteiligten Patienten nicht vorgesehen.

Sie können jederzeit ohne Nennung von Gründen Ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Untersuchung zurückziehen, ohne dass sich daraus ein Nachteil für Sie ergibt. Auf Ihren Wunsch wird dann die gewonnene Blutprobe vernichtet.

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Sektion Schmerzforschung und -therapie der Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Schwanenweg 21, 24105 Kiel, Tel. 0431-597-2991

**Untersuchung des Einflusses von morphinartigen Schmerzmitteln
auf das Schmerzempfinden und Aufklärung möglicher genetischer
Zusammenhänge**

Patienteneinwilligungserklärung

Herr/Frau Dr. med. _____ hat mich, Herrn/Frau _____ ausführlich über Wesen, Bedeutung und Tragweite sowie Maßnahmen und Durchführung dieser klinischen Untersuchung aufgeklärt.

Die schriftliche Patienteninformation habe ich gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Zeit und Gelegenheit, Fragen zu stellen. Meine Fragen sind ausreichend und zufriedenstellend beantwortet worden. Sollten im Verlauf der Studie weitere Fragen auftreten, ist mir bewusst, dass ich mich jederzeit an den Prüfarzt wenden kann, der mir diese nach bestem Wissen und Gewissen beantworten wird.

Ich bin mir bewusst, dass meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie freiwillig ist, und ich dies jederzeit widerrufen kann, ohne dass meine medizinische Versorgung in irgendeiner Weise nachteilig beeinträchtigt ist.

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Studie erhobenen Daten aufgezeichnet und in anonymisierter Form weiterverarbeitet und publiziert werden.

Ich, Name _____, Vorname _____,

geb. am _____,

erkläre mein Einverständnis zur Teilnahme an der vorgenannten Studie.

Die genannte Patienteninformation und eine Kopie der Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Ort, Datum: _____

Unterschrift des Patienten: _____

Unterschrift Ärztin / Arzt: _____

7.7. Danksagungen

Als erstes danke ich meinen Betreuern PD Dr. med. Janne Gierthmühlen und Dr. med. Henning Ohnesorge für die großartige Unterstützung bei der Durchführung der Messungen, bei der Findung von Probanden, für die Koordination der Anästhesie, für jeden kleinen oder großen Tipp bei der Auswertung der erhobenen Daten und nicht zuletzt für das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Im neurovegetativen Labor hat Martina Freyer mir sowohl den Rücken als auch das Labor zu jeder Uhrzeit freigehalten. Ihr und Prof. Dr. med. Ralf Baron danke ich, dass alles in der Schmerzsektion so reibungslos funktionierte und ich mich als Doktorandin stets ernst genommen fühlte.

Danken möchte ich insbesondere auch allen Patientinnen für Ihr Interesse an dem Projekt und Ihren Einsatz, hieran – trotz der emotional belastenden Situation – teilzunehmen. Nicht zu vergessen ist außerdem das Pflorgeteam der Klinik für Gynäkologie, welches den Ablauf für die Patientinnen mitgestaltet hat.

Herzlicher Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, welche mich sowohl durch ihre Mitarbeit als Proband für das Erlernen von QST als auch durch geduldiges Zuhören, Ratschläge und motivierende Worte unterstützt haben. Insbesondere möchte ich Morten J. Alpes danken, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und ohne dessen liebevolle Unterstützung diese Arbeit kaum möglich gewesen wäre.

7.8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Annekathrin Alpes geb. Rohde
Geburtsdatum	17.12.1986 in Schleswig

Schulische Ausbildung

08/1993–07/1997	Grundschule Fahrndorf
08/1997–06/2006	Gymnasium Domschule Schleswig

Studium

10/2006–05/2013	Studium der Humanmedizin an der CAU zu Kiel
08/2008	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2013	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

02/2009–03/2009	Klinik für Neurologie, Schlei-Klinikum Schleswig MLK
08/2009–09/2009	Praxis für Kardiologie und Innere Medizin, Dres. W. Schoormans und H.-H. Prillwitz, Schleswig
08/2010–09/2010	Klinik für Dermatologie, UK S-H Kiel
02/2011–03/2011	Praxis für Allgemeinmedizin, Dr. C. Menges, Kiel
03/2011–04/2011	Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, UK S-H Kiel

Praktisches Jahr, Ausland

08/2011–12/2011	Klinik für Neurologie, UK S-H Kiel
12/2011–04/2012	Innere Medizin, imland Klinik Rendsburg
04/2012–07/2012	Chirurgie, imland Klinik Rendsburg
07/2012–09/2012	student elective/volunteering, Ottawa Inner City Health, Ontario, Kanada (medizinische Versorgung von Obdachlosen)

Berufstätigkeit

seit 09/2013	Assistenzärztin an der Klinik für Neurologie, UK S-H Kiel
--------------	---

7.9. Publikationen

Ohnesorge H, **Rohde A**, Gierthmühlen J, Bein B, Baron R (2013), Einfluss von intraoperativ applizierten Opioiden auf die postoperative Quantitativ Sensorische Testung, Abstract CD Deutscher Anästhesiekongress 2013, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin.

Ohnesorge H, Baron R, Gierthmühlen J, **Rohde A** (2013), Einfluss von intraoperativ applizierten Opioiden auf die postoperative quantitativ-sensorische Testung (QST), Der Schmerz, Supplement 1: 94.

Ohnesorge H, **Alpes A**, Baron R, Gierthmühlen J (2016), Influence of intraoperative Remifentanyl and Sufentanyl on sensory perception. A randomized trial, Curr Med Res Opin. 2016 Aug 1:1-9.