

Spinale Mechanismen postoperativer Schmerzen*

Spinal mechanisms of postoperative pain

P. K. Zahn

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)

► **Zusammenfassung:** Schmerzen nach operativen Eingriffen gehören zu den häufigsten, im klinischen Alltag auftretenden Akutschmerzen. Obwohl durch eine suffiziente Analgesie die postoperative Morbidität und Mortalität deutlich gesenkt werden kann, ist die Inzidenz unzureichend therapierter postoperativer Schmerzen immer noch unzumutbar hoch. Eine mögliche Ursache dafür ist das eingeschränkte Wissen über die pathophysiologischen Mechanismen postoperativer Schmerzen.

Ein erster Schritt zu einem besseren Verständnis der speziellen Pathophysiologie postoperativer Schmerzen ist die Entwicklung eines tierexperimentellen Modells für den postoperativen Schmerz. Im Bereich der Verletzung kommt es in diesem tierexperimentellen Modell nach einer Inzision zu primärer mechanischer als auch primärer thermaler Hyperalgesie; sekundäre Hyperalgesie wird nur für mechanische Stimulation beobachtet. Im Gegensatz zu anderen Gewebeverletzungen scheint die spinale Applikation von NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Antagonisten nur eine untergeordnete Rolle im Rahmen der Therapie postoperativer Schmerzen zu spielen. Experimentelle Ergebnisse weisen dagegen darauf hin, dass spinale Non-NMDA-Rezeptoren wie AMPA (Alpha-amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole-propionsäure)- oder Kainat-Rezeptoren eine wichtige Aufgabe bei der Verarbeitung postoperativer Schmerzen erfüllen. Darüber hinaus gilt, dass eine präemptive Gabe antinozizeptiver Substanzen wie Morphin oder Lokalanästhetika vor einer operativen Gewebeverletzung nur einen fraglichen Vorteil gegenüber einer postoperativen Applikation zeigen. Vielmehr muss das Konzept der multimodalen protektiven Analgesie favorisiert werden, die suffizient vor der Operation beginnt und nachfolgend den gesamten Zeitraum der postoperativen Erholung über mehrere Tage abdeckt. Insgesamt machen diese Untersuchungen deutlich, dass Hyperalgesie nach einer Inzision sich neuropharmakologisch von entzündlicher oder neuropathisch induzierter Hyperalgesie unterscheidet.

► **Schlüsselwörter:** Primäre Hyperalgesie – Sekundäre Hyperalgesie – Inzisionsmodell – Präemptive Analgesie – NMDA-Rezeptor – Non-NMDA-Rezeptor, Spinale Sensibilisierung.

► **Summary:** Postoperative incisional pain is a unique and common form of acute pain. Although effective postoperative analgesia reduces morbidity after surgery, there is still a large group of patients suffering from moderate to severe postoperative pain. In order to improve postoperative pain treatment more effort has been dedicated toward studies of the mechanisms that subserve acute postoperative pain. There is ample evidence that pain caused by inflammation, nerve injury or incision is based on different pathophysiological mechanisms. This explains why many treatment strategies are efficacious only against specific types of persistent pain. Therefore a rat model for postoperative pain has been developed and characterized. Primary hyperalgesia, enhanced pain to mechanical and thermal stimuli in the area of the incision, and secondary hyperalgesia, enhanced pain only to mechanical stimuli adjacent to the area of tissue injury are present after a surgical incision in this model and in several clinical studies. Although spinal NMDA receptor antagonists inhibit exaggerated pain behaviours in most models of persistent pain, no effect on pain behaviours after plantar incision was observed in agreement with other clinical studies. Interestingly, non-NMDA receptor antagonists blocked pain related behaviours after incision. Furthermore results about the effect of pre-emptive analgesia indicate that when the early effect of a pharmacological treatment diminishes, the surgical wound appears capable of generating pain behaviours equivalent to a postoperatively treated group. This in agreement with the mostly disappointing results of clinical studies on pre-emptive analgesia indicating that the duration of treatment rather than the time initiated may be more important. In conclusion, it is important to recognize that pain caused by different tissue injuries is likely the result of distinct neurochemical mechanisms.

► **Keywords:** Primary Hyperalgesia – Secondary Hyperalgesia – Incisional Animal Model – Pre-emptive Analgesia – NMDA Receptors – Non-NMDA Receptors – Spinal Sensitisation.

1. Einführung

Postoperative Schmerzen gehören zu den häufigsten, im klinischen Alltag auftretenden Akutschmerzen.

* Rechte vorbehalten

► zen. Starke Schmerzen nach einem chirurgischen Eingriff führen zu einem Anstieg postoperativer Komplikationen. Die Folgen sind ein verlängerter Krankenhausaufenthalt, ein Anstieg der Patientenmortalität und erhöhte Behandlungskosten [48]. Typischerweise kommt es nach Operationen neben Ruheschmerzen insbesondere in den ersten Tagen nach der Operation zum Auftreten von teilweise ausgeprägten, bewegungsinduzierten Schmerzen [1, 60]. Während eine Verminderung des Ruheschmerzes durch die systemische Applikation von Opioiden oder nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) zufriedenstellend erreicht werden kann, stellt die Therapie des Bewegungsschmerzes ein großes Problem dar [37]. Eine Lösung dieses Problems ist von großem klinischem Interesse, da die Beherrschung des Bewegungsschmerzes eine frühe Mobilisation des Patienten ermöglicht, das Auftreten von Komplikationen reduziert und somit einen entscheidenden Faktor zur Senkung postoperativer Morbidität und Mortalität des Patienten darstellt. Die Einführung der kontinuierlichen patientenkontrollierten epiduralen Analgesie (PCEA) konnte bei bestimmten operativen Eingriffen den Bewegungsschmerz reduzieren und durch die Verminderung pulmonaler Embolien, gastrointestinaler Probleme und kardialer Komplikationen zu einer verbesserten postoperativen Erholung der Patienten beitragen [5, 11, 47, 48, 75]. Diese klinischen Ergebnisse heben den hohen Stellenwert einer optimalen postoperativen Analgesie und eines multimodalen perioperativen Behandlungskonzeptes deutlich hervor. Dennoch konnte in den letzten Jahren die Prävalenz mittelschwerer bis schwerer und damit unzureichend therapierte postoperative Schmerzen im klinischen Alltag nicht wesentlich reduziert werden und ist mit einer Inzidenz von 50-85% immer noch unzumutbar hoch [3, 22].

Eine mögliche Ursache für eine unzureichende perioperative Analgesie ist die weiterhin eingeschränkte Kenntnis pathophysiologischer Mechanismen postoperativer Schmerzen [45]. Es ist deshalb notwendig, unser Wissen über die speziellen neurobiologischen Entstehungsmechanismen postoperativer Schmerzen zu erweitern, um effektiv in den Schmerzprozess nach Operationen eingreifen und Schmerzen optimal therapieren zu können [10, 24, 25, 45, 78, 97].

2. Grundlagen: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese von Schmerzen

Die Etablierung verschiedener Tiermodelle hat zu einer deutlichen Verbesserung unseres Verständ-

nisses über die unterschiedlichen Mechanismen akuter und chronischer Schmerzen geführt.

2.1 Physiologisch-transienter Schmerz

Physiologischer Schmerz entsteht durch die kurzzeitige Aktivierung von Nozizeptoren (A- δ - und C-Fasern) im Bereich der Oberflächen- und Tiefensensibilität ohne eine zugrunde liegende Gewebeverletzung und besitzt eine warnende und protektive Funktion für den Körper; die Schmerzwahrnehmung dauert meist nur wenige Sekunden oder Minuten [55] an (Abb. 1).

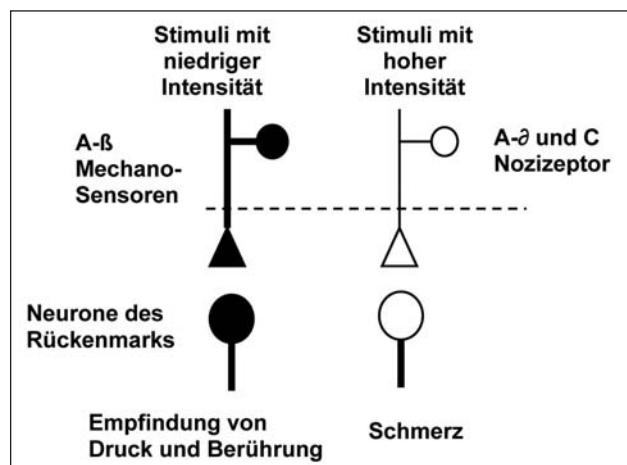


Abb. 1: Schematische Darstellung der Entstehung physiologisch-transienter Schmerzen [95].

Tiermodelle des physiologisch-transienten Schmerzes prüfen das Verhalten der Tiere auf schmerzhafte thermische, mechanische oder elektrische Stimuli. Zu diesen Schmerzmodellen zählen im Einzelnen der tail flick test/Reflex, der limb-withdrawal test/Reflex und der orofacial test/Reflex [15, 33]. Obwohl diese einfach anzuwendenden Verfahren eine verlässliche Überprüfung der analgetischen Wirkung bestimmter Substanzen ermöglichen [33], ist die Aussagekraft und der Anwendungsbereich deutlich eingeschränkt. So messen diese Tiermodelle die spinale Reflexaktivität bzw. Reflexlatenz und nicht ein bestimmtes Schmerzverhalten; die Messung der Reflexaktivität ist wie andere Verhaltensmuster nur ein indirektes Maß für das Auftreten von Schmerz. Außerdem ist die Reflexlatenz nicht direkt von der Stimulusintensität abhängig und kann durch Veränderungen der motorischen Funktion beeinflusst werden [15]. Da die Ausbildung von physiologischem und pathophysiologischem Schmerz auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen, kann aus den im akuten Schmerzmodell gewonnenen Ergebnissen nicht auf die Schmerzsituation nach einer Gewebeverletzung geschlossen werden [95]. Letztendlich spielt der

- ▶ physiologisch-transiente Schmerz im klinischen Alltag keine wichtige Rolle [55].

2.2 Pathophysiologischer Schmerz

Der pathophysiologische Schmerz tritt nach Gewebeverletzungen auf und kann sowohl durch Aktivierung von Nozizeptoren als auch A- β Mechanosensoren ausgelöst werden [14, 38, 95]. Schmerzen nach einer Gewebeverletzung können mehrere Tage (akuter Schmerz) oder Wochen (persistierender Schmerz) anhalten. Nach einer Verletzung neuronaler Strukturen (z.B. Schäden peripherer Nerven oder des Rückenmarks) kommt es zu einer gestörten Schmerzwahrnehmung, die auch nach dem Wundheilungsprozess noch Monate bis Jahre anhalten kann (chronischer Schmerz) (Abb. 2). Die Übergänge zwischen akutem Schmerz (einige Tage, z.B. postoperativer Schmerz), persistierendem Schmerz (Tage bis Wochen; z.B. Entzündungsschmerz) und chronischem Schmerz (Wochen bis Jahre; z.B. Neuropathie) sind fließend; aus einem akuten oder persistierenden Schmerz kann jederzeit ein chronischer Schmerzprozess werden [14, 49]. Welche Mechanismen z.B. zur Chronifizierung von postoperativen Schmerzen führen, ist bisher weitgehend unbekannt und bedarf weitergehender Klärung [49].

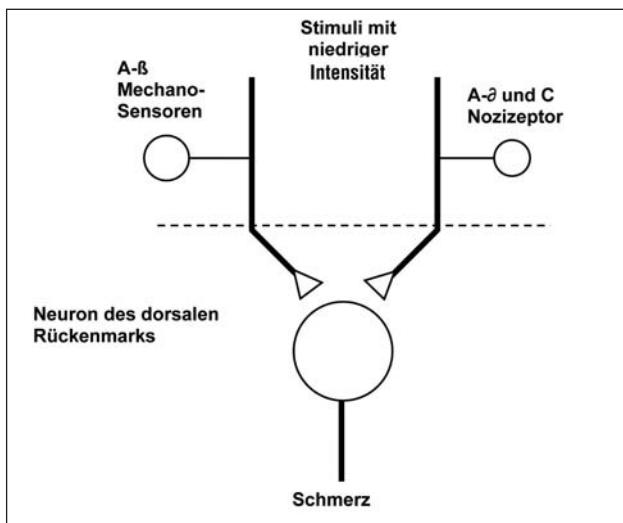


Abb. 2: Schematische Darstellung der Entstehung pathophysiologischer Schmerzen [95].

Für die Behandlung von Schmerzen nach unterschiedlichen Gewebeverletzungen wie einer Entzündung (z.B. Arthritis), einer chronischen Nervenverletzung (neuropathische Schmerzen z.B. nach spinalem Trauma oder Verletzung peripherer Nerven) oder einer chirurgischen Inzision (z.B. bei einem operativen Eingriff) müssen verletzungsspezifische Analgetika bzw. Therapiestrategien zum Einsatz kommen [42]. Diese klinischen Beobachtungen machen deutlich, dass der Ausbildung von Schmerzen nach Ent-

zündung, Nervenverletzung oder chirurgischer Inzision unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen. So konnte anhand verschiedener Untersuchungen festgestellt werden, dass bestimmte Gewebeverletzungen zu einer verletzungsspezifischen Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren und der charakteristischen Freisetzung von Neurotransmittern führen (neurochemische Signatur [42, 43, 63]). Auch und besonders dem postoperativen Schmerz scheint eine verletzungsspezifische Pathophysiologie zugrunde zu liegen.

3. Entwicklung und Charakterisierung eines Tiermodells für den postoperativen Schmerz

Um mehr über die speziellen Pathomechanismen postoperativer Schmerzen in Erfahrung zu bringen, entwickelten Brennan und Mitarbeiter [6] ein Rattenmodell für den postoperativen Schmerz. Im Rahmen dieses Tiermodells wird eine standardisierte Inzision in Haut, Faszie und Muskel der Fußsohle anästhesierter Ratten durchgeführt.

Dieses lokalisierte Gewebetrauma weist folgende spezifische Charakteristika auf:

1. Die chirurgische Inzision ist lokal begrenzt und greift nicht wie eine induzierte Entzündung oder chemische Irritation auf das umliegende Gewebe bzw. den gesamten Fuß der Ratte über.
2. Hyperalgesie nach einer Fußinzision ist zuverlässig mit mechanischen (z.B. von-Frey-Filamenten) und thermischen Reizen zu testen.
3. Der Zeitverlauf mechanischer Hyperalgesie erstreckt sich über mehrere Tage, um dann ab dem dritten Tag im Rahmen des Heilungsprozesses der Wunde an Intensität zu verlieren. Dieser Prozess ist vergleichbar mit dem Schmerzverlauf bei Patienten in der postoperativen Phase.
4. Geringe Belastung der Ratten (z.B. kein Gewichtsverlust, normales Trink- und Fressverhalten etc.)
5. Zuverlässige und reproduzierbare chirurgische Technik.

Zusammenfassend zeichnet sich dieses Modell durch eine gut quantifizierbare Hyperalgesie aus, die dem zeitlichen Verlauf postoperativer Schmerzen bei Patienten sehr nahe kommt. Mit diesem Modell ist es möglich die speziellen Mechanismen des Inzisions schmerzes nach Operationen näher zu erforschen und für die Behandlung postoperativer Schmerzen nützliche Therapiestrategien zu entwickeln [2]. Im Folgenden sollen die charakteristische Ausprägung und pathophysiologischen Mechanismen mechanischer und thermischer Hyperalgesie nach einer chirurgischen Inzision vorgestellt sowie der klinische Stellenwert hervorgehoben werden.

► Aufgrund dieser charakteristischen Mechanismen postoperativer Schmerzen entwickelten in den letzten Jahren auch andere Forschergruppen verschiedene postoperative tierexperimentelle Schmerzmodelle [12, 32, 58, 92]. Eine differenzierte Beschreibung dieser Tiermodelle würde den Rahmen dieser Publikation übersteigen und ist nicht Fokus dieser Arbeit.

4. Charakteristiken primärer und sekundärer Hyperalgesie nach einer Schnittinzision

In Verhaltensuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass es zu robustem spontanem Schmerzverhalten und primärer Hyperalgesie auf mechanische (Abb. 3A) und thermale (Hitze-) Reize (Abb. 3B) nach In-

zision kommt (Abb. 3). Primäre mechanische Hyperalgesie nach Inzision (Abb. 3A) hält im Tierexperiment über mehrere Tage an, um dann ab dem dritten Tag im Rahmen des Heilungsprozesses der Wunde an Intensität zu verlieren [6, 89]. Nach intrakutaner Injektion von Capsaicin [52, 53], lokaler Applikation von Senföl [13, 51] oder nach einer lokalisierten Verbrennungsverletzung [23, 59, 72] konnte eine ähnliche qualitative primäre Hyperalgesie beobachtet werden, die sich aber in ihrer zeitlichen Ausdehnung teilweise deutlich von der des Inzisionsmodells und bei postoperativen Patienten unterscheidet. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten Manning und Mitarbeiter [56] nach intradermaler Injektion von Bradykinin ausschließlich thermische, aber keine mechanische primäre Hyperalgesie auslösen. Diese unterschiedlichen Ergebnisse zeigen deutlich die modalitätsspezifischen Charakteristiken primärer Hyperalgesie nach verschiedenen Gewebeverletzungen.

Klinische Untersuchungen haben Hinweise dafür gegeben, dass die Applikation mechanischer Stimuli in einiger Entfernung zur Operationswunde zu einer vermehrten Schmerzempfindung führt [60, 85, 88]. Diese Ergebnisse weisen auf das Auftreten sekundärer mechanischer Hyperalgesie bei postoperativen Patienten hin und machen deutlich, dass es nach einer Operation zu einer Veränderung der Schmerzverarbeitung im zentralen Nervensystem (Rückenmark und/oder Gehirn) kommt (sog. zentrale Sensibilisierung). Auch im Ratteninzisionsmodell von Brennan et al. konnte Hyperalgesie in einiger Entfernung zur Inzision (sekundäre Hyperalgesie) nachgewiesen werden (Abb. 3C). Sekundäre mechanische Hyperalgesie war allerdings signifikant von kürzerer Dauer als primäre mechanische Hyperalgesie. Darüber hinaus zeigte sich eine Abhängigkeit der Schmerzschwellenerniedrigung von der Distanz der Testpunkte zur Inzision. Zur systematischen Untersuchung sekundärer Hyperalgesie nach einer operativen Schnittinzision wurde ein spe-

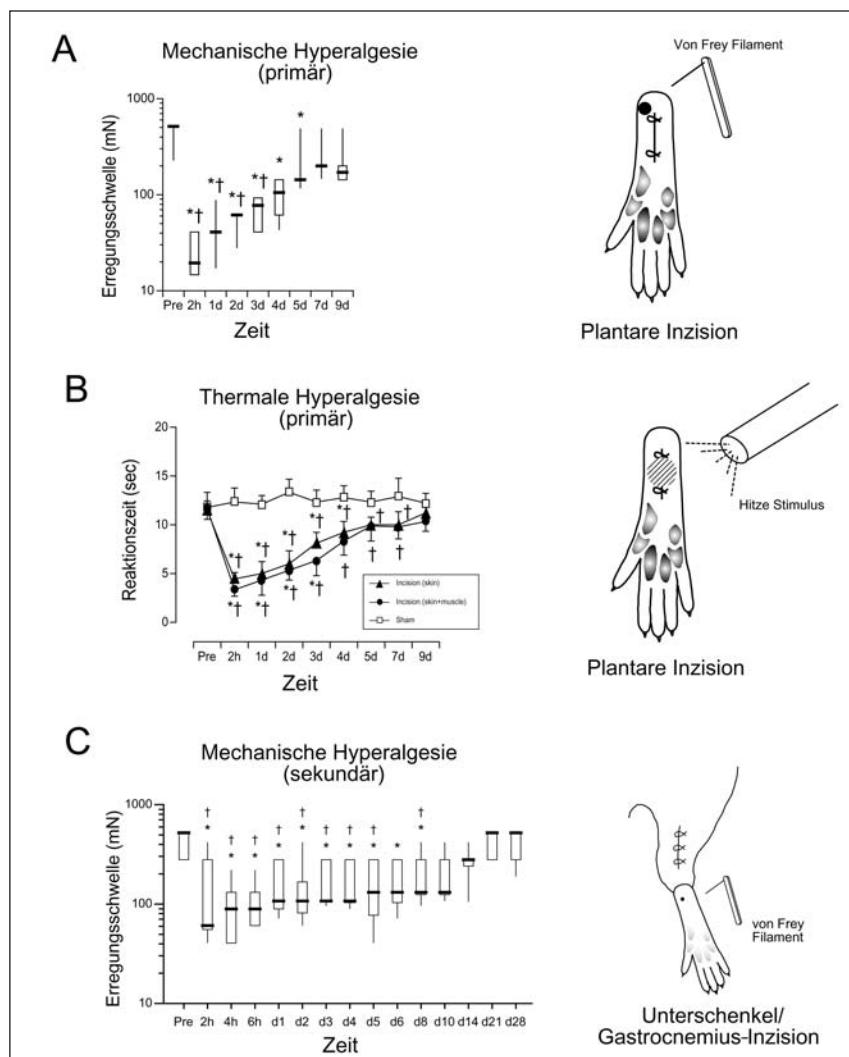


Abb. 3: Darstellung des zeitlichen Verlaufs mechanischer und thermaler Hyperalgesie nach einer experimentellen, chirurgischen Inzision im Tiermodell.
A. primäre mechanische Hyperalgesie nach Inzision in der Fußsohle. B. primäre thermale Hyperalgesie nach Inzision an der Fußsohle. C. Sekundäre mechanische Hyperalgesie nach Inzision am Unterschenkel (Gastrocnemius-Inzision).

► zielles Rattenmodell entwickelt, das eine Testung mechanischer Hyperalgesie in ausreichendem Abstand zur Inzision gewährleistet und damit den Einfluss verletzter Nozizeptoren weitgehend ausschließt [69]. Nach einem Schnitt in Haut und Muskel der hinteren oberen Extremität der Ratte (Gastrocnemiusinzision) kommt es zur Ausbildung sekundärer Hyperalgesie auf punktförmige mechanische Stimuli (Abb. 3C); sekundäre mechanische Hyperalgesie auf stumpfe Teststimuli und sekundäre Hyperalgesie auf Hitzereize konnten nicht nachgewiesen werden. In einigen Schmerzmodellen für den Entzündungsschmerz scheint es dagegen zu sekundärer Hitzehyperalgesie zu kommen [83], die nach Inzision nicht auftritt [68]. Nach Gastrocnemiusinzision ist sekundäre Hyperalgesie für mindestens 6 Tage nachweisbar und entspricht damit dem Zeitverlauf sekundärer Hyperalgesie bei postoperativen Patienten [68]. Sekundäre mechanische Hyperalgesie war bei Patienten nach Nephrektomie z.B. noch nach sieben Tagen [85] und nach abdomineller Hysterektomie noch am 5. postoperativen Tag nachweisbar [29]. Da sekundäre mechanische Hyperalgesie in den meisten Entzündungsmodellen nur 24 Stunden anhält und z.T. andere modalitätsspezifische Charakteristiken aufweist [4, 19, 65, 91], ermöglicht die Anwendung des Inzisionsmodell klinisch relevante, experimentelle Bedingungen für die Untersuchungen von Mechanismen postoperativer sekundärer Hyperalgesie. Diese Untersuchungen zeigen weiter, dass es wichtig ist, pathophysiologische Mechanismen primärer und sekundärer Hyperalgesie in Modellen zu untersuchen, die ein der Gewebeverletzung ähnliches Verletzungsmuster zeigen. Die systemische oder spinale Applikation von Opoiden zählt zu den bekanntesten und etablierten Verfahren der klinischen postoperativen Schmerztherapie [66, 90, 98]. Aufgrund dieser vielfältigen klinischen Erfahrungen ist Morphin eine geeignete Substanz, die klinische Relevanz und Zuverlässigkeit des vorgestellten tierexperimentellen Modells zu demonstrieren. Es konnte gezeigt werden, dass eine systemische und eine spinale Applikation von Morphin zu einer dosisabhängigen Reduktion von nicht evoziert Hyperalgesie (Ruheschmerz) und mechanisch-evoziert Hyperalgesie (primäre und sekundäre mechanische Hyperalgesie) nach chirurgischer Inzision führt [8, 70]; analgetische Effekte konnten durch den spezifischen Opoid Antagonisten Naloxon blockiert werden.

Zusammenfassend weisen diese Untersuchungen darauf hin, dass sich diese neuen postoperativen Schmerzmodelle durch gut quantifizierbare robuste Hyperalgesie bei Ratten auszeichnen, die dem zeitlichen Verlauf postoperativer Schmerzen bei Pa-

tienten sehr nahe kommen. Die Tiermodelle für den postoperativen Schmerz stellen also eine klinisch relevante experimentelle Möglichkeit dar, Mechanismen postoperativer Schmerzen im Tierexperiment systematisch zu untersuchen.

5. Pharmakologie primärer und sekundärer Hyperalgesie nach Schnittinzision

Periphere A- δ - und C-Fasern mit ihren nozizeptiven Endigungen werden durch eine Gewebeverletzung erregt und transportieren nozizeptive Informationen zu Neuronen des dorsalen Rückenmarks [84, 86, 87, 93]. Die wichtigsten Überträgerstoffe an den Synapsen primärer Schmerz-Nervenfasern sind die exzitatorischen Aminosäuren (EAA) Glutamat und Aspartat [17, 20, 35]. Die präsynaptische Freisetzung dieser EAAs führt zur Aktivierung von auf der postsynaptischen Membran dorsaler Rückenmarksneuronen gelegenen Non-NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren wie AMPA (Alpha-amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionsäure)- und Kainat-Rezeptoren, NMDA- (ionotrope Liganden gesteuerte Rezeptoren) und metabotropen Rezeptoren (mGluR; G-Protein gekoppelte Rezeptoren). Die schnelle Weiterleitung an glutamatergen Synapsen im Rückenmark wird überwiegend über eine Aktivierung postsynaptischer AMPA-Rezeptoren vermittelt; die Erregung des NMDA-Rezeptors erfolgt dagegen nur durch intensive schmerzhafte Stimulation [31]. Dies beruht auf den komplexen Eigenschaften des NMDA-Rezeptors, dessen Ionenkanäle durch einen zusätzlichen Mg²⁺-Block verschlossen werden. Dieser Mg²⁺-Block wird nur dann beseitigt und dadurch der NMDA-Rezeptor aktiviert, wenn das Neuron bereits durch andere Mechanismen erregt wurde. Eine Aktivierung spinaler NMDA-Rezeptoren durch Glutamat wird deshalb auch als ein wesentlicher Mechanismus für die Entstehung spinaler Sensibilisierungsprozesse nach ausgeprägten Schmerzreizen angesehen [18, 95]. Der intrazelluläre Einstrom von Kalzium nach NMDA-Rezeptor Aktivierung und das Auslösen kalziumabhängiger, intrazellulärer Second-messenger-Kaskaden wird von einigen Autoren als das Schlüsselereignis spinaler, nozizeptiver Sensibilisierungsprozesse angesehen [21].

In pharmakologischen Untersuchungen sind spinale EAA-Rezeptoren charakterisiert worden, die an der Aufrechterhaltung primärer und sekundärer Hyperalgesie nach Inzision beteiligt sind [9, 30]. Die Bedeutung spinaler EAA-Rezeptoren für den Ruheschmerz und primäre mechanische Hyperalgesie wurde im plantaren Inzisionsmodell der Ratte untersucht; hierzu wurden verschiedene spezifische ►

► Antagonisten gegen NMDA-, AMPA-Kainat und metabotrope EAA-Rezeptoren intrathekal (IT) nach Inzision in chronisch instrumentierten Ratten verabreicht. Während metabotrope Glutamat-Rezeptorantagonisten zu keiner Reduktion primärer mechanischer Hyperalgesie nach Inzision führten, reduzierten NMDA-Rezeptor-Antagonisten nur marginal, AMPA-Kainat-Rezeptorantagonisten hingegen sehr wirkungsvoll primäre mechanische Hyperalgesie nach Inzision [9, 30]. Der klinische Einsatz von NMDA-Rezeptorantagonisten wie Dextrometorphan oder Ketamin im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie muss differenziert betrachtet werden. In Übereinstimmung mit der geringen Wirkung von NMDA-Rezeptorantagonisten in tierexperimentellen Untersuchungen nach Inzision bewirkt die epidurale Gabe von Ketamin nach Operationen zumeist nur eine unbefriedigende Reduktion postoperativer Schmerzen [27, 44, 46, 73, 81, 94]. Im Rahmen einer quantitativen systemischen Übersichtsarbeit kommen Elia und Mitarbeiter [34] zu dem Ergebnis, dass die bisher vorliegenden Ergebnisse über die epidurale Anwendung von Ketamin die Durchführung einer verlässlichen Meta-Analyse aufgrund inhomogener Untersuchungsbedingungen nicht erlauben. Die in einem kürzlich veröffentlichten Übersichtsartikel vorbehaltlose Befürwortung der epiduralen Anwendung von Ketamin zur postoperativen Schmerztherapie [39] ist daher kritisch zu sehen.

Im Gegensatz dazu könnte die subanästhetische intravenöse Gabe von Ketamin ein sinnvolles Adjuvant für eine balancierte postoperative Schmerztherapie darstellen [27]. Weitere Studien müssen die Rolle von NMDA-Rezeptorantagonisten für die Entwicklung chronischer Schmerzen nach einem chirurgischen Eingriff [49, 54] oder den Einfluss von NMDA-Rezeptoren auf das Phänomen der opioid-induzierten Hyperalgesie aufklären.

AMPA/Kainat-Rezeptorblocker könnten für die Zukunft eine vielversprechende Substanzgruppe zur Therapie postoperativer Schmerzen darstellen. Da bisher keine für den klinischen Einsatz zugelassene Non-NMDA-Rezeptor-Antagonisten existieren, liegen nur wenige Ergebnisse bei der Anwendung am Menschen vor. Sang und Mitarbeiter [79] konnten an freiwilligen Probanden zeigen, dass die intravenöse Applikation eines neueren Non-NMDA-Rezeptor-Antagonisten eine durch Capsaicin ausgelöste Hyperalgesie deutlich vermindert. Im Rahmen einer anderen Studie zeigte die gleiche Gruppe eine signifikante Reduktion akuter Migräne durch die Gabe eines Non-NMDA-Rezeptor-Antagonisten [80]. Die Entwicklung klinisch einsetzbarer, spezifischer AMPA/Kainat-Rezeptorantagonisten könnte in Zukunft die Therapie postoperativer Schmerzen, insbe-

sondere bisher therapieresistenter Bewegungsschmerzen, verbessern.

6. Präemptive Analgesie – tierexperimentelle und klinische Ergebnisse

Das Konzept der präemptiven Analgesie beruht auf den Ergebnissen von Woolf und Mitarbeitern [95], die in tierexperimentellen Untersuchungen nach einer Gewebeverletzung die Sensitisierung dorsaler Rückenmarksneurone beobachteten. Als Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen wurde vermutet, dass eine Applikation von Analgetika vor Induktion der Gewebeverletzung die zentrale Sensibilisierung reduziert und die Entwicklung eines spinalen „Schmerzgedächtnisses“ verhindert [88, 95]. Im Rahmen von Untersuchungen über die Auswirkung spinaler NMDA-Rezeptorblockade nach lokaler Entzündung konnte im Tierexperiment nicht nur eine Wirkung durch Gabe der NMDA-Rezeptorantagonisten nach der Gewebeverletzung beobachtet werden. Vielmehr zeigte sich, dass z.B. die spinale Blockade des NMDA-Rezeptors vor Induktion einer Entzündung oder einer Nervenverletzung einen über die zu erwartende pharmakologische Wirkung der Substanz hinaus hemmenden Effekt auf das Schmerzverhalten aufweist [82, 99]. Aufgrund dieser Ergebnisse aus dem neuropathischen und entzündlichen Schmerzgeschehen wurde vermutet, dass es auch im Rahmen einer chirurgischen Inzision durch Aktivierung von NMDA-Rezeptoren zu einer anhaltenden Sensibilisierung dorsaler Rückenmarksneurone kommt und sich so beim postoperativen Patienten ein NMDA-Rezeptor gesteuertes „Schmerzgedächtnis“ ausbildet [40, 74, 77, 96]. Dies führte zu der Hypothese, dass die Gabe eines NMDA-Rezeptorblockers vor Operationsbeginn zu einer Reduktion von Schmerzen und des Analgetikaverbrauchs nach einer Operation führt [76, 78, 96]. Untersuchungen am Inzisionsmodell zeigten allerdings, dass sowohl die IT-Gabe eines NMDA- als auch eines metabotropen Glutamat-Rezeptorantagonisten vor bzw. nach Inzision zu keiner signifikanten Verminderung mechanischer Hyperalgesie führte. Die IT-Gabe eines Non-NMDA-Rezeptor-Antagonisten vor Inzision blockierte zwar zunächst effektiv die Ausbildung mechanischer Hyperalgesie, allerdings hielt der beobachtete Effekt nicht länger als eine postoperative Applikation an (ca. 1 h). Eine pharmakologische Überlegenheit der präemptiven Gabe eines Non-NMDA-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich zu einer postoperativen Gabe konnte also nicht beobachtet werden [67]. Offensichtlich handelt es sich hierbei nicht um einen substanzspezifischen Effekt. Auch die präemptive spinale Gabe von ►

► Lokalanästhetika (Bupivacain) oder Opiaten (Morphin) im Inzisionsmodell führte im Vergleich zu einer postoperativen Gabe zu keinem verbesserten analgetischen Effekt [7].

Dies zeigt, dass während einer Inzision in der Regel keine glutamatvermittelte Ausbildung eines unabhängigen Schmerzgedächtnisses initiiert wird, die an der Entstehung mechanischer Hyperalgesie nach Inzision beteiligt ist. Die sogenannte präemptive spinale Gabe eines NMDA-Rezeptorantagonisten vor einer operativen Schnittinzision bringt deshalb keine Vorteile für die Therapie postoperativer Schmerzen. Diese Ergebnisse werden durch drei kürzlich veröffentlichte Meta-Analysen bestätigt [26, 28, 62]. Weder eine nachhaltige Reduktion postoperativer Schmerzen noch eine klinisch relevante Verminderung des Analgetikabedarfs konnte bei Aufarbeitung der vorliegenden Ergebnisse im Rahmen der präemptiven Applikation von NMDA-Rezeptorantagonisten gezeigt werden. Diese Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine präoperative Blockade von NMDA-Rezeptoren bei der Therapie postoperativer Schmerzen keine Vorteile im Vergleich zur postchirurgisch begonnenen Therapie erbringt [26, 62, 64] und lassen vermuten, dass spinale Sensibilisierungsprozesse nach einer Inzisionsverletzung sich von denen anderer Genese unterscheiden.

Weitere Untersuchungen müssen klären, ob und wie die präoperative Gabe eines NMDA-Rezeptor-

blockers längerfristig die Auswirkungen postoperativer Schmerzen (z.B. chronische-postoperative Schmerzen) beeinflusst.

Neben der Untersuchung eines präemptiven Effektes durch die systemische Applikation von NMDA-Rezeptorantagonisten haben die Übersichtsarbeiten von Moiniche [62], Dahl [26] und Ong et. al. [64] auch die Ergebnisse vorliegender Studien bezüglich eines präemptiven Effektes durch Epiduralanalgesie, systemische Gabe von NSAIDs und Opioiden sowie der Wundinfiltration durch Lokalanästhetika aufgearbeitet. Der Übersichtsarbeit von Moiniche [62], die Ergebnisse von Studien über präemptive Analgesie zwischen 1966-2000 verglichen hat, folgte im Dezember 2004 eine ergänzende Analyse durch Dahl [26] von Arbeiten des Zeitraumes 2001-2004. Dabei kommen die Analysen von Moiniche und Dahl im Vergleich zu denen von Ong zu teilweise unterschiedlichen Ergebnissen (Abb 4).

Sowohl in der Übersichtsarbeit von Moiniche als auch der erweiterten Studie von Dahl wurde für keines der untersuchten Analgesiekonzepte eine Überlegenheit der präemptiven Analgesie gegenüber der postoperativen Anwendung im Rahmen der Beeinflussung der Schmerzintensitäts-Scores festgestellt. Einschränkend fanden die Untersucher eine statistisch signifikante, aber fraglich klinisch bedeutende Reduktion des Analgetikaverbrauchs bei den präemptiven Analgesiegruppen. Weiterhin interes-

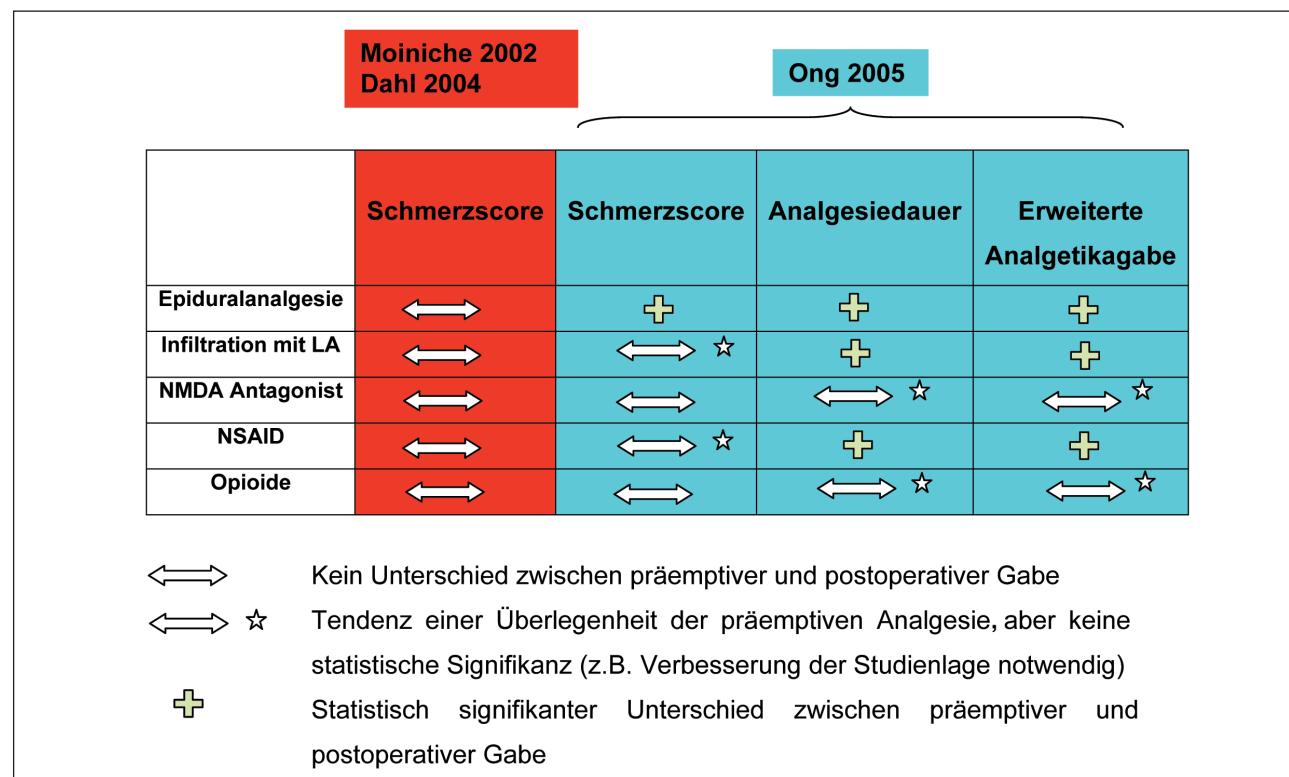


Abb. 4: Vergleich der Analysen von Moiniche [62], Dahl [26] und Ong [64].

► sant ist, dass 6 der 8 nach 2001 durchgeführten klinischen Untersuchungen über einen präemptiven Effekt von NSAIDs gegenüber einer postoperativen Gabe eine verringerte Schmerzintensität nachwiesen. Bei der Zusammenfassung der in beiden Übersichtsarbeiten verwendeten Studien über die präemptive Gabe von NSAIDs konnte allerdings keine signifikante Verminderung der Schmerzintensitäts-Scores gegenüber einer postoperativen Gabe beobachtet werden.

Die vorliegenden Unterschiede könnten teilweise auf der Auswahl der den Analysen zugrundeliegenden Studien sowie einer unterschiedlichen Anwendung der verschiedenen Schmerzintensität-Scores beruhen. Gemeinsam beurteilten Dahl [26], Moiniche [61] und Ong einen präemptiven Effekt neben einer Beeinflussung der Schmerzintensität (VAS Scores) auch in Hinblick auf den Analgetikaverbrauch und der Zeitdauer bis zur erweiterten Gabe zusätzlicher Analgetika. Inwieweit diese Parameter auch eine klinische Relevanz besitzen wird kontrovers diskutiert [41]. Interessant ist allerdings, dass sich die Übersichtsartikel im Rahmen der Überlegenheit einer präemptiven Analgesie nur in der Beurteilung der Epiduralanalgesie unterscheiden. Während Moiniche und Dahl keinen Unterschied zwischen einem präoperativen und postoperativen Beginn der Epiduralanalgesie sehen, zeigen Ong et al. einen positiven Effekt der präemptiven Analgesie gegenüber der postoperativ begonnenen Epiduralanalgesie.

Als Grund für die kontroversen und teilweise negativen Ergebnisse vermuten wir, dass nach Abklingen der pharmakologischen Wirkung des Analgetikums nozizeptive Informationen erneut zu zentralen Neuronen des Rückenmarks gelangen und zu einer Aktivierung/Sensibilisierung dorsaler Rückenmarksneurone führen. Neben dem frühen Beginn scheint die Länge einer kontinuierlichen adäquaten und effektiven postoperativen Schmerztherapie von noch größerer Bedeutung zu sein. Das Fazit dieser Ergebnisse ist die Anwendung einer multimodalen präventiven Analgesie (Abb. 5), die suffizient vor der Operation beginnt und nachfolgend den gesamten Zeitraum der postoperativen Erholung (mehrere Tage) abdeckt [11, 47].

Dieses Therapieverfahren soll das postoperative Schmerzgeschehen positiv beeinflussen und zur Reduzierung des postoperativen Analgetikabedarfs führen.

Zusammenfassung

Wenige Untersuchungen haben bisher systematisch die speziellen pathophysiologischen Mechanismen postoperativer Schmerzen untersucht. Aus diesem

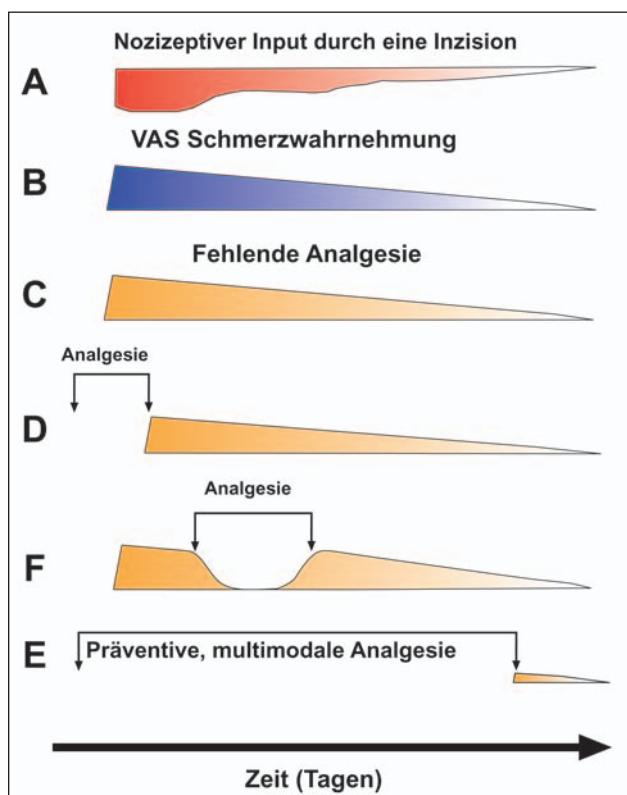


Abb. 5: Verlauf postoperativer Schmerzen in Abhängigkeit zum Zeitpunkt und der Dauer eines Analgesiekonzeptes.

A und B: Zeitverlauf neuronaler Schmerzverarbeitung und bewusster Schmerzwahrnehmung (VAS). C. Schmerzwahrnehmung ohne Analgesiekonzept. D. Beeinflussung des zeitlichen Verlaufs postoperativer Schmerzen durch das Konzept der präemptiven Analgesie. E. Schmerzwahrnehmung durch eine zeitlich begrenzte postoperative begonnene Analgesie. F. Ausgeprägte Hemmung der Schmerzwahrnehmung durch ein multimodales Analgesiekonzept, das präoperativ beginnt und kontinuierlich über mehrere Tage postoperativ fortgeführt wird (mod. n. [50]).

Grunde entwickelten Brennan und Mitarbeiter ein Rattenmodell für den postoperativen Schmerz, das sich durch gut quantifizierbare mechanische Hyperalgesie auszeichnet [6]. Mit den gleichen Stimuli, mit denen mechanische Hyperalgesie nach Inzision bei Ratten ausgelöst werden kann, konnte mechanische Hyperalgesie bei postoperativen Patienten nachgewiesen werden [85].

Nach Inzision in den plantaren Aspekt der Rattenpfote sowie nach Inzision in die behaarte Haut der Rattenhinterpfote tritt Hyperalgesie nicht nur im direkt verletzten Gewebe (primäre mechanische Hyperalgesie), sondern auch in einiger Entfernung um den Operationsschnitt herum auf (sekundäre mechanische Hyperalgesie). Das Beobachten von primärer mechanischer Hyperalgesie im Bereich der Inzision lässt vermuten, dass es zur Sensibilisierung primärer afferenter Nervenfasern nach Inzision kommt. Das Auftreten sekundärer mechanischer ►

► Hyperalgesie weist darauf hin, dass es nach einer Operation zu zentralen Sensibilisierungsprozessen kommt. Die Untersuchung dieser Sensibilisierungsprozesse und deren zugrundeliegender Mechanismen sind deshalb von Bedeutung für das Verständnis postoperativer Schmerzen und seiner Therapie.

Die hier dargestellten pharmakologischen Untersuchungen machen deutlich, dass spinale AMPA-, nicht aber NMDA-Rezeptoren an der Ausbildung mechanischer Hyperalgesie im Inzisionsmodell maßgeblich beteiligt sind. Die Entwicklung spezifischer AMPA-Rezeptorblocker könnte zu einer Optimierung der Therapie postoperativer Schmerzen beitragen. Diese Untersuchungen machen ebenfalls deutlich, dass Hyperalgesie nach einer Inzision sich pharmakologisch von entzündlicher oder neuropathisch induzierter Hyperalgesie unterscheidet. Während AMPA-Rezeptoren bei der durch Inzision ausgelösten Hyperalgesie eine wichtige Rolle spielen [71, 100], erfüllt die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren bei tierexperimentellen Schmerzmodellen anderer Genese, z.B. dem Formalintest, chronischen Entzündungen nach Injektion inflammatorischer Substanzen oder Nervenverletzungen, eine wichtige Funktion der zugrunde liegenden Nozizeption [16, 36, 57]. Dies könnte erklären, warum ein Analgetikum in der Behandlung von Schmerzen unterschiedlicher Genese nicht die gleiche therapeutische Wirksamkeit zeigt. Die Wirksamkeit bestimmter Pharmaka für den postoperativen Schmerz sollte deshalb an den dargestellten Inzisionsmodellen, nicht aber anhand entzündlicher oder unspezifischer Schmerzmodelle untersucht werden.

Literatur

1. Abe T, Sugihara H, Nawa H, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S. Molecular characterization of a novel metabotropic glutamate receptor mGluR5 to inositol phosphate/Ca signal transduction. *J Biol Chem* 1992;267:13361.
2. Abram SE. Necessity for an animal model of postoperative pain. *Anesthesiology* 1997;86:1015.
3. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97:534.
4. Baumann TK, Simone DA, Shain CN, LaMotte RH. Neurogenic hyperalgesia: The search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *J Neurophysiol* 1991;66:212.
5. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Jr., Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *Jama* 2003;290:2455.
6. Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996;64:493.
7. Brennan TJ, Umali E, Zahn PK. Comparison of pre- versus post-incision administration of intrathecal bupivacaine and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 1997;87:1517.
8. Brennan TJ, Umali EF, Zahn PK. Comparison of pre- versus post-incision administration of intrathecal bupivacaine and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 1997;87:1517.
9. Brennan TJ, Zahn PK. Intrathecal (IT) ACEA-1021 attenuates mechanical hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 1998; 89:A1078.
10. Brennan TJ. Frontiers in translational research: the etiology of incisional and postoperative pain. *Anesthesiology* 2002;97:535.
11. Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A, Goeters C, Buerkle H, Harks A, Kehlet H. Multimodal perioperative management--combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition--reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg* 2001;92:1594.
12. Buvanendran A, Kroin JS, Kerns JM, Nagalla SN, Tuman KJ. Characterization of a new animal model for evaluation of persistent postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2004;99:1453.
13. Cervero F, Gilbert R, Hammond RGE, Tanner J. Development of secondary hyperalgesia following non-painful thermal stimulation of the skin: psychophysical study in man. *Pain* 1993;54:181.
14. Cervero F, Laird JMA. From acute to chronic pain: mechanisms and hypotheses. In: G. Carli and M. Zimmermann eds. *Towards the neurobiology of chronic pain*: Elsevier; 1996:3.
15. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain Measurement: An Overview. *Pain* 1985;22:1.
16. Chapman V, Honore P, Buritova J, Besson JM. The contribution of NMDA receptor activation to spinal c-Fos expression in a model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 1995;116:1628.
- 17.Coderre TJ, Melzack R. The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 1992;12:3665.
18. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence [see comments]. *Pain* 1993;52:259.
19. Coderre TJ, Katz J. Peripheral and central hyperexcitability: differential signs and symptoms in persistent pain. *Behav Brain Sci* 1997;20:404.
20. Collingridge GL, Singer W. Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. *TIPS* 1990;11:290.
21. Costigan M, Woolf CJ. Pain: Molecular Mechanisms. *J Pain* 2000;1:35.
22. Cousins M, Power I. Acute and postoperative pain. In: Wall PD, Melzack R eds. *Textbook of Pain*. London: Churchill Livingstone; 1999:447.
23. Dahl JB, Brennum J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS, Kehlet H. The effect of pre- versus postinjury infiltration with lidocaine on thermal and mechanical hyperalgesia after heat injury to the skin. *Pain* 1993;53:43.
24. Dahl JB. Neuronal plasticity and pre-emptive analgesia: implications for the management of postoperative pain. *Dan Med Bull* 1994;41:434.
25. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999;91:1919.
26. Dahl JB, Moiniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull* 2004;71:13.
27. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001;92:373.
28. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. *Anesth Analg* 2005;101:1566.
29. Dirks J, Moiniche S, Hilsted KL, Dahl JB. Mechanisms of postoperative pain: clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology* 2002;97:1591.
30. Dorsi MJ, Chen L, Meyer RA, Pogatzki E, Belzberg AJ. Ronald Tasker Award: a novel model of neuroma pain. *Clin Neurosurg* 2003;50:382.
31. Dougherty PM, Palacek J, Paleckova V, Sorkin LS, Willis WD. The role of NMDA and non-NMDA excitatory amino acid receptors in the excitation of primate spinothalamic tract neu-

- rons by mechanical, chemical, thermal, and electrical stimuli. *J Neurosci* 1992;12:3025.
- 32. Duarte AM, Pospisilova E, Reilly E, Mujenda F, Hamaya Y, Strichartz GR.** Reduction of postincisional allodynia by subcutaneous bupivacaine: findings with a new model in the hairy skin of the rat. *Anesthesiology* 2005;103:113.
- 33. Dubner R, Ren K.** Assessing transient and persistent pain in animals. In: P. D. Wall and R. Melzack eds. *Textbook of Pain*: Churchill Livingstone; 1999:359.
- 34. Elia N, Tramer MR.** Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113:61.
- 35. Fagg GE, Foster AC.** Amino acid neurotransmitters and their pathways in the mammalian central nervous system. *Neurosci* 1983;9:701.
- 36. Fisher K, Coderre TJ.** The contribution of metabotropic glutamate receptors (mGluRs) to formalin-induced nociception. *Pain* 1996;68:255.
- 37. Gould TH, Crosby DL, Harmer M, Lloyd SM, Lunn JN, Rees GAD, Roberts DE, Webster JA.** Policy for controlling pain after surgery: effect of sequential changes in management. *BMJ* 1992;305:1187.
- 38. Handwerker HO.** *Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes*: Springer; 1999.
- 39. Himmelseher S, Durieux ME.** Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005;102:211.
- 40. Hocking G, Cousins MJ.** Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 2003;97:1730.
- 41. Hogan QH:** No preemptive analgesia: is that so bad? *Anesthesiology* 2002; 96:526.
- 42. Honore P, Rogers SD, Schwei MJ, Salak-Johnson JL, Luger NM, Sabino MC, Clohisy DR, Manthey PW.** Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. *Neurosci* 2000;98:585.
- 43. Hunt SP, Manthey PW.** The molecular dynamics of pain control. *Nature Rev Neurosci* 2001;2:83.
- 44. Ivankovich AD, McCarthy RJ.** Epidural ketamine for control of postoperative pain: Two comments. *Anesth Analg* 1986;65:988.
- 45. Kalso E, Rosenberg P.** Modern trends in postoperative pain control. *Ann Med* 1995;27:211.
- 46. Kawana Y, Hironobu S, Shimada H, Fujita N, Ueda Y, Hayashi A, Araki Y.** Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecologic operations: A double-blind study and comparison with epidural morphine. *Anesth Analg* 1987;66:735.
- 47. Kehlet H, Holte K.** Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:62.
- 48. Kehlet H.** Effect of postoperative pain treatment on outcome-current status and future strategies. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:244.
- 49. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ:** Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006, 367:1618.
- 50. Kissin I.** Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:1138.
- 51. Koltzenburg M, Lundberg LER, Torebjörk HE.** Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain* 1992;51:207.
- 52. LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai E-FP.** Neurogenic hyperalgesia: Psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991;66:190.
- 53. LaMotte RH, Lundberg LER, Torebjörk HE.** Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive units in humans after intradermal injection of capsaicin. *J Physiol* 1992;448:749.
- 54. Lavand'homme P, De Koch M, Waterloos H.** Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005;103:813.
- 55. Loeser JD, Melzack R.** Pain: An overview. *Lancet* 1999;353:1607.
- 56. Manning DC, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN.** Pain and hyperalgesia after intradermal injection of bradykinin in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:721.
- 57. Mao J, Price DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ.** Differential roles of NMDA and non-NMDA receptor activation in induction and maintenance of thermal hyperalgesia in rats with painful peripheral mononeuropathy. *Brain Research* 1992;598:271.
- 58. Martin TJ, Buechler NL, Kahn W, Crews JC, Eisenach JC.** Effects of laparotomy on spontaneous exploratory activity and conditioned operant responding in the rat: a model for postoperative pain. *Anesthesiology* 2004;101:191.
- 59. Moiniche S, Dahl JB, Kehlet H.** Time course of primary and secondary hyperalgesia after heat injury to the skin. *Br J Anaesth* 1993;71:201.
- 60. Moiniche S, Dahl JB, Erichsen C-J, Meinert Jensen L, Kehlet H.** Time course of subjective pain ratings, and wound and leg tenderness after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:785.
- 61. Moiniche S, Jorgensen H, Wetterslev J, Dahl JB.** Local anesthetic infiltration for postoperative pain relief after laparoscopy: a qualitative and quantitative systematic review of intraperitoneal, port-site infiltration and mesosalpinx block. *Anesth Analg* 2000;90:899.
- 62. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB.** A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002;96:725.
- 63. Obata H, Li X, Eisenach JC.** Spinal adenosine receptor activation reduces hypersensitivity after surgery by a different mechanism than after nerve injury. *Anesthesiology* 2004;100:1258.
- 64. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ.** The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757.
- 65. Petersen KL, Rowbotham MC.** A new human experimental pain model: the heat/capsaicin sensitization model. *Neuroreport* 1999;10:1511.
- 66. Pflug AE, Bonica JJ:** Physiopathology and control of postoperative pain. *Arch Surg* 1977;112:773.
- 67. Pogatzki EM, Zahn PK, Brennan TJ.** Effect of pretreatment with intrathecal excitatory amino acid receptor antagonists on the development of pain behavior caused by plantar incision. *Anesthesiology* 2000;93:489.
- 68. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ.** Characterization of Adelta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol* 2002;87:721.
- 69. Pogatzki EM, Niemeier JS, Brennan TJ.** Persistent secondary hyperalgesia after gastrocnemius incision in the rat. *Eur J Pain* 2002;6:295.
- 70. Pogatzki EM, Vandermeulen EP, Brennan TJ.** Effect of plantar local anesthetic injection on dorsal horn neuron activity and pain behaviors caused by incision. *Pain* 2002;97:151.
- 71. Pogatzki EM, Niemeier JS, Sorkin LS, Brennan TJ.** Spinal glutamate receptor antagonists differentiate primary and secondary mechanical hyperalgesia caused by incision. *Pain* 2003;105:97.
- 72. Raja SN, Campbell JN, Meyer RA.** Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain* 1984;107:1179.
- 73. Ravat F, Dorne R, Baechle JP, Beaulaton A, Lenoir B, Leroy P, Palmier B.** Epidural ketamine or morphine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1987;66:819.
- 74. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ.** Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. *Lancet* 1993;342:73.
- 75. Rosenberg J, Kehlet H.** Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity? *Eur Surg Res* 1999;31:133.
- 76. Sandkuhler J, Chen JG, Cheng G, Randic M.** Low-frequency stimulation of afferent Adelta-fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *J Neurosci* 1997;17:6483.
- 77. Sandkuhler J.** Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000;88:113.
- 78. Sandkuhler J.** Schmerzgedächtnis. *Dt Ärztebl* 2001;98:A 2725.
- 79. Sang CN, Hostetter MP, Gracely RH, Chappell AS, Schoepp DD, Lee G, Whitcup S, Caruso R, Max MB.** AMPA/kainate antagonist LY293558 reduces capsaicin-evoked hyperalgesia but not pain in normal skin in humans [see comments]. *Anesthesiology* 1998;89:1060.
- 80. Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, Chappell AS,** ►

- **Freitag FG, Smith TR, Silberstein SD, Johnson KW, Phebus LA, Bleakman D, Ornstein PL, Arnold B, Tepper SJ, Vandenhende F.** LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalgia* 2004;24:596.
- 81. Schmid RL, Sandler AN, Katz J.** Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82:111.
- 82. Seltzer Z, Paran Y, Eisen A, Ginzburg R.** Neuropathic pain behavior in rats depends on the afferent input from nerve-end neuroma including histamine-sensitive C-fibers. *Neurosci Lett* 1991;128:203.
- 83. Serra J, Campero M, Ochoa J.** Flare and hyperalgesia after intradermal capsaicin injection in human skin. *J Neurophysiol* 1998;80:2801.
- 84. Snider WD, McMahon SB.** Tackling pain at the source: New ideas about nociceptors. *Neuron* 1998;20:629.
- 85. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A.** Mapping of punctate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1124.
- 86. Treede RD.** Peripheral acute pain mechanisms. *Ann Med* 1995;27:213.
- 87. Treede R-D, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN.** Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992;38:397.
- 88. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Jr., Kissin I.** Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994;78:205.
- 89. Urban MO, Zahn PK, Gebhart GF.** Descending facilitatory influences from the rostral medial medulla mediate secondary, but not primary hyperalgesia in the rat. *Neurosci* 1999;90:349.
- 90. Utting JE, Smith JM:** Postoperative Analgesia. *Anaesthesia* 1979;34:320.
- 91. Wall PD, Melzack R:** Textbook of Pain London: Churchill Livingstone; 1999.
- 92. Weber J, Loram L, Mitchell B, Themistocleous A.** A model of incisional pain: the effects of dermal tail incision on pain behaviours of Sprague Dawley rats. *J Neurosci Methods* 2005;145:167.
- 93. Willis WD.** Central Plastic Responses to Pain. In: G. F. Gebhart, D. L. Hammond and T. S. Jensen eds. *Progress in Pain Research and Management*. Seattle: IASP; 1994:301.
- 94. Wong C-S, Liaw W-J, Tung C-S, Su Y-F, Ho S-T.** Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 1996;21:534.
- 95. Woolf CJ, Chong M-S.** Preemptive analgesia-treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362.
- 96. Woolf CJ, Shortland P, Sivilotti LG.** Sensitization of high mechanothreshold superficial dorsal horn and flexor motor neurons following chemosensitive primary afferent activation. *Pain* 1994;58:141.
- 97. Woolf CJ, Salter MW.** Neuronal Plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765.
- 98. Yaksh TL, Noueihed R.** The physiology and pharmacology of spinal opiates. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:433.
- 99. Yamamoto T, Yaksh TL.** Comparison of the antinociceptive effects of pre- and posttreatment with intrathecal morphine and MK801, an NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. *Anesthesiology* 1992;77:757.
- 100. Zahn PK, Umali E, Brennan TJ.** Intrathecal non-NMDA excitatory amino acid receptor antagonists inhibit pain behaviors in a rat model of postoperative pain. *Pain* 1998;74:213.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Peter K. Zahn
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
D-48149 Münster
Tel.: 0251 83-47255
Fax: 0251 83-55551
E-Mail: schmerz@uni-muenster.de



Besser...



Dormicum®



Pharma

Komplikationsfreie Regionalanästhesie bei Kindern

Das Neue Allgemeine Krankenhaus Wien nutzt transportable Ultraschallsysteme von SonoSite für die ultraschallgezielte Regionalanästhesie bei Kindern

Das Neue Allgemeine Krankenhaus Wien AKH wurde 1994 eröffnet und ist heute gleichzeitig Universitätsklinik, Universität und Österreichs größtes medizinisches Forschungszentrum. Die Leitung des Bereichs Kinderanästhesie an der Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin hat seit 2004 Univ. Prof. Dr. Peter Marhofer inne. Neben seiner Tätigkeit in der Klinik widmet er sich im Rahmen seiner wissenschaftlichen Arbeit insbesondere der Erforschung regionalanästhesiologischer Techniken in der Kinderanästhesie und der ultraschallgestützten Regionalanästhesie.

„Wir führen schon seit ungefähr zehn Jahren in der Klinik ultraschallgeführte Regionalanästhesien durch und können uns durchaus als Vorreiter in dieser Technik bezeichnen. Bislang haben wir hierfür ein Ultraschall-Großgerät eingesetzt, doch im Zuge unserer Forschungen im Bereich der Kinder-Regionalanästhesie sind wir auf transportable Ultraschallgeräte des Anbieters SonoSite aus Erlangen umgestiegen. Diese Geräte haben uns insbesondere durch ihre Zuverlässigkeit und Robustheit sowie die Tatsache, dass es keine PC-basierten Systeme sind, überzeugt. Obwohl sie täglich in der Klinik und auch sehr häufig im Ausland – teilweise unter Dritte-Welt-Bedingungen – eingesetzt werden, hatten wir noch nie ein technisches Problem damit“, so Prof. Marhofer.

Unter anderem führt das Forschungsteam von Prof. Marhofer seit etwa zwei Jahren in Zusammenarbeit mit der Universität Kapstadt und dem dortigen Kinderkrankenhaus, dem Red Cross Childrens Hospital, Ultraschallstudien bei Kindern durch. Im Zuge dieser Studien konnte Prof. Marhofer auf dem Gebiet der ultraschallgezielten Kinderregionalanästhesie, insbesondere der peripheren Nervenblockaden und zentralen Blockaden große Fortschritte erzielen.

„Das hohe Potential der Technik der ultraschallgezielten Blockaden können wir bei Kindern zu hundert Prozent nutzen. Inzwischen konnten wir die Studienergebnisse bei uns hier in der Klinik in Wien vollständig umsetzen und sehen gerade bei



Kindern enorme Vorteile“, erläutert Prof. Marhofer. „Narkosen bei Kindern sollten in einem kombinierten Verfahren durchgeführt werden, also mit einer leichten Allgemeinnarkose und einer entsprechend guten Blockade. Das hat den Vorteil, dass die Kinder nie eine Schmerzsensation spüren, weder während einer Operation noch an den Tagen danach. Nach meiner Erfahrung ist dies essentiell für das spätere Verhalten der Kinder, sei es bei Säuglingen das Trinkverhalten oder bei Impfungen, die dann besser toleriert werden. Zudem konnten die Mengen der eingesetzten Lokalanästhetika auf teilweise 10 % der bisher eingesetzten Dosis reduziert werden, was die Belastung der Kinder zusätzlich deutlich senkt.“

Als größten Vorteil der SonoSite-Geräte sieht Prof. Marhofer die Tatsache, dass es keine umgebauten Laptops sind. „Geräte auf PC-Basis benötigen genauso lange wie ein Laptop, bis sie betriebsbereit sind – und das dauert in der täglichen Praxis einfach deutlich zu lange.“

Das TITAN- und das MicroMaxx-System dagegen sind innerhalb von Sekunden einsatzbereit. Darüber hinaus ist ihre Robustheit wirklich erstaunlich. Das TITAN-System ist uns schon einmal aus 2,20 m Höhe heruntergefallen und hat keine Beschädigung davongetragen, auch wenn SonoSite die Geräte nur für Stürze aus bis zu 75 cm Höhe testet. Wir haben die Geräte auch schon in Indien bei +40 °C und Staub und Sand benutzt und sie haben immer tadellos funktioniert“.

Mit dem SonoSite 180Plus und dem SonoSite TITAN hat man in Wien bereits gute Erfahrungen gemacht. Bei dem neuen SonoSite MicroMaxx haben Prof. Marhofer vor allem die deutlich höhere Bildauflösung und die höherfrequenten Sonden überzeugt. „Mit den neu entwickelten 13-Megahertz-Schallköpfen kann man die oberflächlichen Nerven um ein Vielfaches besser zur Darstellung bringen. Die Bildqualität ist so gut, dass wir problemlos auch bisher schwer zu erkennende Nerven darstellen

können und inzwischen nur noch mit dem transportablen Gerät arbeiten. Und die so genannten Hockey-Stick-Sonden von SonoSite bieten darüber hinaus eine sehr geringe Auflagefläche von nur 25 mm, so dass wir gerade bei Kindern um einiges besser arbeiten können“, so Prof. Marhofer weiter.

Problematisch bei Blockaden bei Kindern ist laut Prof. Marhofer, dass man es hier mit wesentlich kleineren und engeren anatomischen Strukturen zu tun hat als bei Erwachsenen und dass diese auch entsprechend vulnerabler sind. „Die meisten Techniken bei Kindern sind jedoch interessanterweise blind beschrieben, also ohne ein Nervenidentifikationsverfahren. Die Erfolgsraten liegen entsprechend laut Fachliteratur bei 50 % bis 80 % und das ist aus unserer Sicht natürlich nicht akzeptabel. Bei Ultraschall haben wir nun den großen Vorteil, dass wir alles visualisieren können.“

Viele Anästhesietechniken haben sich bisher lediglich an bestimmten Knochenpunkten oder Gefäßen orientiert. Dabei kann es jedoch leicht zu schweren Komplikationen, wie z. B. zu Darmperforationen bei Bauchwandblockaden usw., kommen. Ein wichtiger wirtschaftlicher Vorteil der ultraschallgezielten Regionalanästhesie liegt damit auf der Hand: In Wien gab es in den zehn Jahren, in denen diese Technik bereits zum Einsatz kommt, keine einzige Komplikation. Dies ist ein nicht unerheblicher Kostenfaktor für Krankenhäuser, da rund 50 % der Anästhesieprozesse aufgrund von Regionalanästhesiekomplikationen geführt werden.



Laut Prof. Marhofer steht die Bildqualität der transportablen Geräte der von großen High-End-Geräten in fast nichts nach – die dann jedoch drei- bis viermal so teuer sind. Weitere deutliche Einsparungsmöglichkeiten für Krankenhäuser durch die ultraschallgezielte Regionalanästhesie sieht er darin, dass weniger Lokalanästhetikum eingesetzt werden muss und dass eine raschere Anschlagzeit und bessere Blockaden erreicht werden, d.h. die Konversionsrate in die Allgemeinnarkose, die dann natürlich entsprechend hohe Kosten verursacht, geht gegen Null. Auch das Nadelmaterial sei deutlich billiger. „Und die Patientenzufriedenheit, die damit verbunden ist, kann man vielleicht nicht in Zahlen messen, aber die ist natürlich heutzutage auch ein wichtiger Faktor. Darüber hinaus sind die leichten tragbaren Geräte in einem flächenmäßig so ausgedehnten

Krankenhaus wie dem AKH äußerst vorteilhaft. Wir stechen mittlerweile auf der Kinderklinik sehr viele zentrale Venenwege ultraschallgezielt direkt am Bett und sind sehr viel unterwegs. Dabei ist es natürlich sehr bequem, wenn man ein Gerät dabei hat, das knapp 4 kg wiegt“, so Prof. Marhofer abschließend.

SonoSite GmbH
Hofmannstraße 32
91052 Erlangen
Tel.: (0 91 31) 97 79 29-0
Fax: (0 91 31) 97 79 29-10
E-Mail: info@sonosite.de
www.sonosite.de

SonoSite
Der weltweit führende Anbieter
mobiler Ultraschalltechnologie

ANNOUNCEMENTS / VERBANDSMITTEILUNGEN

Personalia

Dr. John Stanley Mornington Zorab, bis 1996 Consultant Anaesthetist am Frenchay Hospital in Bristol, ist am 17. Juli 2006 im Alter von 77 Jahren verstorben. Sein Medizinstudium absolvierte er an der Universität von London. Neben seiner beruflichen Tätigkeit übernahm er bereits frühzeitig Verantwortung im Fachgebiet auf internationaler Ebene. Dabei setzte er sich vor allem für die Weiter- und Fortbildung sowie deren Evaluation ein. Dr. Zorab war von der Gründung der European Academy of Anaesthesiology an, von 1978 bis 1999 Vorsitzender des Komitees für das Europäische Diplom und hat die Ausgestaltung dieses Qualitätssicherungsinstruments für unser Fachgebiet durch sein persönliches Engagement

ganz wesentlich mit geprägt und auf einen sehr hohen Standard geführt. Hier liegt sein gar nicht hoch genug einschätzbares bleibendes Verdienst um unser Fachgebiet, für den ihm europaweit einhellig Anerkennung gezollt wird. Von 1997 bis 2002 war er zudem Herausgeber des EAA Newsletter. Dr. Zorab setzte sich auch weltweit für die Belange der Anästhesiologie ein. Von 1980 bis 1988 war er Secretary der World Federation of Societies of Anaesthesiologists und in dieser Funktion auch verantwortlich für die Herausgabe des WFSA Newsletter. Die Krönung seiner verbandspolitischen Tätigkeit war die Wahl zum Präsidenten der WFSA für die Amtszeit 1988-1992.