

Tabelle 62 Physikalisch-pharmakologische Daten gebräuchlicher Lokalanästhetika

	Lidocain	Prilocain	Mepivacain	Bupivacain	Ropivacain
Einführung	1948	1964	1957	1963	1997
Zubereitung	alle als Hydrochlorid				
Molmasse ¹	234	220	246	288	274
pK _s -Wert bei 25 °C	7,9	7,9	7,7	8,1	8,1
Fett/Wasser-Verteilungskoeffizient	2,9	0,9	0,8	27,5	6,7
Plasmaproteinbindungsrate ²	64 %	55 %	78 %	96 %	95 %
Plasma-HWZ	1,6 h	1,6 h	1,9 h	2,7 h	1,8 h
Wirkungsdauer ³	1–2 h	1–3 h	1–3 h	2–8 h	2–6 h
Maximale Dosen ⁴					
• bezogen auf kg KG	6 (7) ⁵ mg	8 mg	6 (7) ⁵ mg	2 mg	3,5 mg
• absolut (Erwachsene)	400 (500) ⁵ mg	600 mg	400 (500) ⁵ mg	150 mg	250 mg
Anwendung					
• intrakutan	0,5 ml 1 %	(0,5 ml 1 %)	(0,5 ml 1 %)	∅	∅
• Infiltration	ja	ja	ja	(∅)	(∅)
• Schleimhaut	Höchstdosis 200 mg bzw. 3 mg/kg!	∅	∅	∅	∅
• epikutan	ja	nur EMLA®	∅	∅	∅
• periphere Nerven	ja	ja	ja	ja	ja
• spinal	1,5–2,0 ml 5 % (hyperbar)	∅	1,5–2,0 ml 4 % (hyperbar)	2–4 ml 0,5 % (iso- ⁶ /hyperbar)	2–4 ml 0,5 % (isobar ⁶)
• epidural	wenig gebräuchlich	wenig gebräuchlich	wenig gebräuchlich	ja	ja
• intravenös ⁷	∅	bis 50 ml 0,5 %	∅	∅	∅

¹ Die Molmasse (in Dalton) ist für die LA-Base angegeben. ² Hauptbindungspartner der Lokalanästhetika im Plasma ist das saure α_1 -Glykoprotein. ³ verfahrensabhängig (ebenso wie der Wirkungseintritt); ⁴ Die maximal empfohlene Dosis ist die LA-Menge, bei der – eine Resorption wie bei subkutaner Infiltration zugrunde gelegt – keine toxischen Nebenwirkungen zu erwarten sind. Sie ist bezogen auf einen 70 kg schweren, gesunden Patienten. Bei Anwendung in gut durchblutetem Gewebe (z.B. Schleimhäute) gilt etwa die Hälfte der angegebenen Mengen als Höchstdosis. ⁵ mit Adrenalinzusatz; ⁶ „isobare“ LA können bei Körpertemperatur (37 °C) auch leicht hypobar (!) sein; ⁷ spezielles Verfahren!

Intravenöse „Grenzdosis“. Als weitere Faustregel kann gelten, daß etwa 25 % der für eine subkutane Infiltration angegebenen Grenzdosis normalerweise intravenös vertragen werden, ohne daß Intoxikationszeichen auftreten. Das sind z.B. für Lidocain 100 mg, eine Dosis also, in der diese Substanz intravenös auch als Antiarrhythmikum eingesetzt wird.

Merke:

Die Grenzdosis für die Anwendung von Lokalanästhetika in oder auf Schleimhäuten beträgt ca. ½, für die intravenöse (Fehl-)Injektion ca. ¼ der subkutan zulässigen Höchstdosis.

Anmerkung zur Spinalanästhesie. Für eine Spinalanästhesie werden aus den bereits dargelegten Gründen nur sehr niedrige Dosen benötigt (Tab. 62). Toxische LA-Plas-

makonzentrationen können nicht auftreten, auch nicht bei versehentlicher intravasaler Injektion.

Anmerkung zur Tumescenz-Lokalanästhesie. Bei der Tumescenz-Lokalanästhesie (TLA) handelt es sich um eine Sonderform der subkutanen Infiltrationsanästhesie mit z.T. extrem hohen Dosen von Lokalanästhetika (hierzulande meist Prilocain), denen – ebenfalls sehr hoch dosiert – Adrenalin beigemischt wird. Die TLA wird vor allem zur Fettabsaugung aus plastisch-kosmetischen Gründen eingesetzt; ihre Durchführung liegt ausschließlich in der Hand des Operators. Was die Dosierung der Lokalanästhetika und von Adrenalin angeht, so ist in beiden Fällen die Dosis oft um ein Vielfaches höher als die aus toxikologischer Sicht unbedenkliche Grenzdosis. Dem wird von den Verfechtern der TLA, den plastischen Chirurgen, entgegengehalten, daß durch die sehr niedri-

ge Konzentration der Substanzen (LA < 0,1 %, Adrenalin 1 : 1 Mio.), den hohen Gewebedruck, der durch das große Volumen der Trägerlösung (3–6 l NaCl 0,9 %) zustande kommt und durch den die Kapillaren komprimiert werden sollen, und den vasokonstriktorisches Effekt von Adrenalin die Resorption deutlich verlangsamt werden und somit keine toxischen Plasmakonzentrationen entstehen könnten. Den Beweis dafür ist man jedoch bisher schuldig geblieben. Ein weiterer komplikationsträchtiger Faktor ist das große Lösungsvolumen. Hier besteht durch Resorption die Gefahr einer intravasalen Flüssigkeitsüberladung.

Als Anästhesist zu einem Stand-by hinzugezogen, sollte man bei Eingriffen in TLA folgende **Sicherheitsregeln** beachten:

- keine Sedierung des Patienten oder Kombination der TLA mit einer Allgemeinanästhesie,
- äußerst restriktive intravasale Flüssigkeitszufuhr zur Vermeidung eines Lungenödems,
- verlängerte postoperative Überwachung (bis zu 24 h), bei Verwendung von Prilocain intermittierende Messung des MetHb-Spiegels (in vitro, da durch Pulsoxy-metrie nicht erfaßt!).

Todesfälle, die bislang im Zusammenhang mit der TLA bekannt wurden, ereigneten sich ausschließlich bei gleichzeitiger Sedierung des Patienten, also in einer Situation, in der sich keine präkonvulsive Warnsymptomatik entwickeln konnte. Diesen Zustand gilt es unter allen Umständen zu vermeiden. Unabhängig davon muß man damit rechnen, daß sich maximale LA-Plasmaspiegel (ebenso wie MetHb-Spiegel) erst mit erheblicher Verzögerung, d. h. im Laufe vieler Stunden, einstellen, was bei der Planung der Patientenüberwachung zu berücksichtigen ist.

Merke:

Am gefährlichsten ist die versehentliche **intravasale Injektion** eines Lokalanästhetikums, insbesondere dann, wenn direkt in eine **hirnversorgende Arterie** injiziert wird (z. B. A. vertebralis bei interskalärer Plexusanästhesie). Hier reichen selbst *kleine bis kleinste* LA-Mengen aus, um *schwerste* Nebenwirkungen hervorzurufen!

■ Sedierung bei Regionalanästhesien

Eine Sedierung aus Gründen des Patientenkomforts sollte bei Regionalanästhesien, bei denen LA-Dosen zum Einsatz kommen, die oberhalb der intravenös verträglichen Menge liegen, möglichst nicht frühzeitig vorgenommen werden. Am besten wartet man so lange ab, bis die maximalen LA-Plasmakonzentrationen erreicht sind, damit die präkonvulsiven Warnzeichen einer Intoxikation in der Anflutungsphase erhalten bleiben. Maximale Plasmaspiegel sind bei peripheren Nervenblockaden und bei Epiduralanästhesien i. d. R. nach 15–30 Minuten zu erwarten.

■ Kombination von Lokalanästhetika

Häufige Praxis bei Nervenblockaden ist es, ein schnell wirkendes Lokalanästhetikum mit einem lang wirkenden zu kombinieren (z. B. hyperbares Mepivacain mit Bupivacain bei Spinalanästhesien; Prilocain mit Bupivacain oder Ropivacain bei peripheren Nervenblockaden, besonders bei Plexusanästhesien). Hiermit verbindet man nicht nur die Hoffnung, daß sich das Wirkungsprofil der einzelnen Substanzen ergänzt (Beschleunigung des Wirkungseintritts, Verlängerung der Wirkungsdauer; Verbesserung der Blockadequalität), bei den peripheren Nervenblockaden verspricht man sich auch eine Verminderung der Toxizität, weil die Kombinationspartner in reduzierter Dosis zugeführt werden können. Klinische Vorteile dieses empirisch begründeten Vorgehens sind wissenschaftlich aber nicht zweifelsfrei belegt. Wenn dennoch eine Kombination angestrebt wird, so sollten aus pharmakokinetischer Sicht Substanzen bevorzugt werden, die sich möglichst wenig in ihrem pK_s -Wert und dem pH-Wert ihrer Lösungen unterscheiden. Für *periphere Nervenblockaden* kommen danach **Prilocain 1 %** und **Bupivacain 0,5 %**, alternativ **Ropivacain 0,75 %**, in Frage. Hierbei sollte die schneller wirkende Substanz (Prilocain) immer als erste injiziert werden. Ist von vornherein eine beliebig lange Wirkungsdauer gewünscht oder kann die Eingriffsdauer nicht abgeschätzt werden, so empfiehlt sich die Verwendung eines Katheters.

Tabelle 63 Konzentrationen von Lokalanästhetika für Nervenblockaden

	Sympathische Blockade	Sensorische Blockade	Motorische Blockade	Kombination mit 10–15 µg Sufentanil ¹
Lidocain				
Prilocain	0,5 %	1 %	2 %	
Mepivacain				
Bupivacain	0,125 %	0,25 %	0,5 % (0,75 %)	0,1 % ^{2/3}
Ropivacain	0,2 %	0,5 %	0,75 % (1 %)	0,15 % ^{2/3}

¹ rückenmarknah; ² geburtshilfliche Epiduralanalgesie; ³ Spinalanästhesie für Sectio caesarea (10 ml Bupivacain 0,1% oder Ropivacain 0,15% + 10 µg Sufentanil)

■ Wechselwirkungen mit anderen Substanzen

Einige Pharmaka wie die Opioide oder Clonidin können die analgetische Wirkung von Lokalanästhetika verstärken. Ihre Kombination mit einem Lokalanästhetikum läßt dessen Konzentration bei Nervenblockaden reduzieren, ein Effekt, den man sich besonders bei rückenmarknahen Anästhesien gern zunutze macht, nicht nur für die postoperative Schmerztherapie, sondern auch für operative Eingriffe und außerdem für die Geburtshilfe (hier als Epiduralanalgesie) (Tab. 63). Aus formellen Gründen ist allerdings anzumerken, daß lediglich **Sufentanil** und **Morphin** für solche Zwecke zugelassen sind, Sufentanil für die epidurale und Morphin für die epidurale wie auch intrathekale Anwendung (s. Kap. 4.3.6; zu Clonidin s. Abschn. 3.3.6).

Auf der anderen Seite gibt es Stoffe, die die Wirkung von Lokalanästhetika abschwächen können. In erster Linie ist hier **Ethylalkohol** zu nennen. Sein Einfluß macht sich vor allem bei chronischem Abusus bemerkbar. Als Ursache werden Interaktionen auf pharmakodynamischer Ebene vermutet.

■ Regionalanästhesie versus Allgemeinanästhesie

Regionale Anästhesieverfahren treten bei entsprechender Lokalisation des operativen Eingriffs in Konkurrenz zur Allgemeinanästhesie und werden oft dann bevorzugt, wenn es sich um Patienten mit kardiovaskulären, pulmonalen oder endokrinen Erkrankungen oder um multimorbide Patienten handelt. Damit ist die Vorstellung verbunden, die perioperative Morbidität und Mortalität zu senken. Zweifelsohne darf solches bei **peripheren Nervenblockaden** erwartet werden; dagegen hat sich für die rückenmarknahen Anästhesien im Vergleich zur Allgemeinanästhesie auch in großangelegten Untersuchungen bisher kein derartiger Effekt zeigen lassen, so daß diese beiden Anästhesieformen statistisch als gleichwertig zu betrachten sind. Lediglich in einigen Untergruppen scheinen Patienten von einer rückenmarknahen Anästhesie zu profitieren (z.B. Hüftchirurgie, periphere Gefäßchirurgie). Auch wenn sonst keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden konnten, heißt das im Umkehrschluß nicht, daß der einzelne Patient nicht doch aus einer Spinal- oder Epiduralanästhesie einen Nutzen ziehen könnte (→ Abwägung der Umstände des Einzelfalls).

Bei Operationen, die aufgrund von Dauer, Lokalisation, Lagerung o.ä. nicht mit einer rückenmarknahen Anästhesie allein durchzuführen sind, bietet sich eine **Kombination mit der Allgemeinanästhesie** vor allem

dann an, wenn der rückenmarknahe Katheter auch für die postoperative Schmerztherapie genutzt werden soll. Dagegen ist eine Kombination dieser Verfahren nur für den operativen Eingriff im allgemeinen nicht nötig und damit wertlos – sie erhöht nur das Komplikationsrisiko. Eine Ausnahme bildet möglicherweise die segmentale thorakale Sympathikolyse mit Hilfe eines Epiduralkatheters. Bei Patienten mit KHK erhofft man sich davon eine verbesserte Durchblutung ischämiegefährdeter Myokardareale während einer Allgemeinanästhesie. Eine Verringerung der perioperativen Morbidität und Mortalität hat sich bislang allerdings nicht nachweisen lassen.

■ Kontraindikationen für Lokalanästhesien

Vor der Anwendung von Lokalanästhetika ist zu prüfen, ob Kontraindikationen bestehen. Diese können allgemeiner Art sein oder sich aus dem jeweiligen Verfahren ergeben. **Absolute Kontraindikationen** sind in jedem Fall

- die Ablehnung des Verfahrens durch den Patienten oder dessen mangelnde Kooperation,
- eine Infektion im Bereich des Applikationsortes,
- eine Allergie gegen (Amid-)Lokalanästhetika.

► Einige Leitsätze zum Gebrauch von Lokalanästhetika:

1. Wegen des günstigen Wirkungs-Nebenwirkungs-Profiles sollten nur noch **Amid-LA** benutzt werden.
2. Bei Verwendung von **Mehrfachinjektionsflaschen** (Durchstechflaschen) muß bedacht werden, daß diese „**Para-Stoffe**“ enthalten. Allergien auf Amid-LA selbst sind extrem selten.
3. **Razemisches Bupivacain** hat die **höchste (Kardio-)Toxizität**. Vorsicht ist besonders bei Patienten mit erhöhter Empfindlichkeit angebracht, wie Dehydratation, Eiweißmangel und Leberinsuffizienz.
4. Die schwersten toxischen Nebenwirkungen entstehen bei versehentlicher intravasaler Injektion eines Lokalanästhetikums. Das macht eine **Aspirationskontrolle** (möglichst in 2 Ebenen) und vor allem eine **fraktionierte Applikation des Lokalanästhetikums** unverzichtbar.
5. Unter einer **Sedierung** können die zentralnervösen Warnzeichen einer LA-Intoxikation völlig fehlen. Daher sollen Sedativa bei Regionalanästhesien mit LA-Dosen, die oberhalb der intravenös verträglichen Menge liegen, möglichst erst dann zugeführt werden, wenn der **maximale LA-Plasmaspiegel** schon erreicht ist; dagegen wird eine prophylaktische Sedierung unverzüglich bei Auftreten erster **präkonvulsiver Prodromi** erforderlich.

4 Analgetika

4.1	Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes ...159
4.1.1	Grundaufbau des nozizeptiven Systems ...159
4.1.2	Schmerzentsstehung ...160
4.1.3	Schmerzmodulation ...163
4.1.4	Pathophysiologische Auswirkungen von Schmerzen ...164
4.1.5	Postoperativer Wundschmerz ...164
4.2	Pharmakologische Grundprinzipien der Schmerzhemmung ...165
4.2.1	Pharmakologische Hauptansatzpunkte ...165
4.2.2	Analgesie als Komponente der Anästhesie ...165
4.2.3	Multimodale Schmerztherapiekonzepte ...166
4.3	Opioide ...168
4.3.1	Substanzübersicht und Anwendungsgebiete ...168
4.3.2	Chemie ...169
4.3.3	Pharmakodynamik ...169
4.3.4	Nebenwirkungen ...172
4.3.5	Pharmakokinetik ...178
4.3.6	Klinische Anwendung der Opiode ...179
4.3.7	Opioidantagonisten ...185
4.4	Nicht-Opioid-Analgetika ...187
4.4.1	Substanzübersicht und Anwendungsgebiete ...187
4.4.2	Nichtsteroidale Antiphlogistika ...188
4.4.3	Anilinderivate ...192
4.4.4	Pyrazolderivate ...193
4.4.5	Triptane ...194
4.4.6	Spasmolytika ...195
4.4.7	Klinische Anwendung der Nicht-Opioid-Analgetika ...196

4.1 Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes

Schmerzen entstehen als Ausdruck eines für den Organismus potentiell bedrohlichen Eingriffs in die körperliche Integrität. Dabei kann es sich um eine Operation oder ein Trauma (Eingriff von außen) oder um eine Erkrankung (Eingriff von innen) handeln. Der Schmerz hat evolutionsbiologisch eine *Warnfunktion*, er soll den Organismus auf eine Störung der Homöostase hinweisen. Im Laufe der Phylogenese hat sich dazu ein fein abgestimmtes System von

- Schmerzleitung,
- Schmerzverarbeitung und
- Schmerzantwort

entwickelt („nozizeptives System“). Ein wesentlicher Nachteil ist, daß sich Schmerzen verselbständigen können, wenn sie über eine gewisse Zeit andauern. Das kann bis zu der sog. *Schmerzkrankheit* gehen, bei der der ursprüngliche Schmerzauslöser völlig in den Hintergrund tritt oder nicht einmal mehr vorhanden ist.

Nomenklatur einiger Grundbegriffe der Algesiologie

Algesiologie:	Lehre von der Erforschung des Schmerzes
Nozizeptor:	spezieller Sinnesfühler für Schmerz, gebildet von der freien Nervenendigung schmerzleitender A δ - und C-Fasern; kommt in allen Organen vor mit Ausnahme des ZNS
Hyperalgesie:	auf einen Reiz hin verstärkte Schmerzempfindung, beruht auf peripheren und zentralen Sensibilisierungsvorgängen (s. Abschn. 4.1.3)
Allodynie:	Auslösung von Schmerzen durch Sinnesreize, die normalerweise nicht schmerzhaft sind, z.B. Berührungen
Parästhesie:	spontane, d.h. reizunabhängige Mißempfindung (z.B. Kribbeln)
Dysästhesie:	spontane oder provozierte unangenehme und abnorme Empfindung (oft schwierige Abgrenzung gegen Allodynie und Parästhesie)
Neuralgie:	Schmerz im Ausbreitungsgebiet eines peripheren oder zentralen Nervs
Kausalgie:	dumpfer, brennender Schmerz, der nach einer Nervenläsion auftreten kann, als äußerst qualvoll empfunden wird (z.B. Zosterneuralgie), mit Hyperalgesie und Allodynie verknüpft ist und oft von vaso- und sudomotorischer Dysfunktion begleitet wird (z.B. sympathische Reflexdystrophie)
Phantom-schmerz:	kausalgiefomer Schmerz, der in einen nicht mehr vorhandenen Körperteil projiziert wird (z.B. nach Amputationen)

4.1.1 Grundaufbau des nozizeptiven Systems

Der **Schmerz** durchläuft auf seinem *afferenten* Weg von spezifischen peripheren Schmerzrezeptoren („*Nozizeptoren*“) zum Kortex, d.h. bis zur Bewußtwerdung, spinale und subkortikale Umschaltstationen (Abb. 55). Die erste davon ist das **Hinterhorn** des Rückenmarks. Hier werden die aus schnell leitenden A δ - und langsam leitenden C-Fasern stammenden „Schmerzrohnsignale“ auf das jeweilige, sog. 2. Neuron übertragen. Dessen Fasern bilden den nach kranial verlaufenden Tractus spinothalamicus lateralis. Zentrale und zugleich wichtigste Durchgangsstation ist der **Thalamus**. Erst hier werden die Rohnsignale zum Schmerz, d.h., der Schmerz wird als solcher erkannt („Schmerzidentifikation“). Vom Thalamus aus existieren

Verbindungen zum Kortex und im Nebenschluß zum limbischen System. Das **limbische System**, ein Randgebiet zwischen Groß- und Stammhirn, verleiht dem Schmerz seinen affektiven Charakter („Schmerzemotionalisierung“ oder „-affektierung“). Kortikale Areale im **Gyrus postcentralis** dienen neben der Schmerzlokalisierung vor allem der Schmerzwahrnehmung, hier werden die Schmerzimpulse zum bewußten Sinneseindruck verknüpft, hier wird der Schmerz „erlebt“ („bewußte Schmerzintegration“). Unterhalb der Thalamusebene werden die Schmerzimpulse durch die Formatio reticularis des Mittelhirns geleitet und erreichen über Kollateralen auch die motorischen Kerne im Hirnstamm sowie den Hypothalamus. Unter dem Einfluß der in der **Formatio reticularis** eintreffenden Schmerzsignale erhöht sich die Vigilanz (das bedeutet z.B.: „eine Narkose wird flacher“). Die motorischen **Hirnstammkerne** leiten über *efferente* Bahnen die schmerzinduzierten physiologischen Fluchtreflexe und Abwehrbewegungen ein. Vom **Hypothalamus** aus werden über afferent-efferente Verschaltungen die *autonomen* Schmerzreaktionen kontrolliert und in Gang gesetzt. So kommt es schmerzbedingt zu einer Aktivierung des Sympathikus mit Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg, Steigerung der Stoffwechselaktivität, Schwitzen, Pupillenerweiterung, evtl. Übelkeit und Erbrechen etc. („Streßreaktion“) sowie zu einer Zunahme der Atemtätigkeit unter Spontanatmung. Durch die Stoffwechselsteigerung kann sich der Energiebedarf und damit der Sauerstoffverbrauch des Organismus ganz erheblich erhöhen.

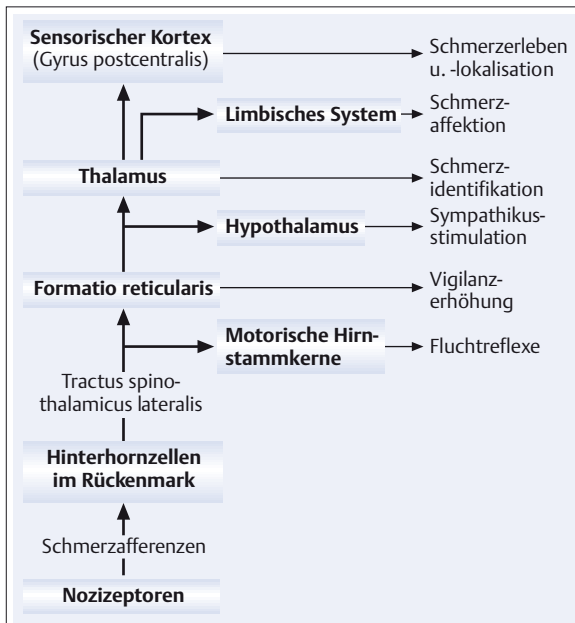


Abb. 55 Topographische Zuordnung der Schmerzverarbeitung

4.1.2 Schmerzentstehung

■ Schmerzarten und Schmerzursachen (Tab. 64)

Physiologischer Schmerz. Ein „natürlicher“ Schmerz wird durch von außen auf das Gewebe einwirkende mechanische, thermische, chemische oder elektrische Reize ausgelöst. Sie führen, wenn sie stark genug sind, zu einer *Gewebeirritation* und damit verbunden zu einer Stimulation von Nozizeptoren („physikalische Nozizeption“). Die daraufhin neuronal generierten Schmerzimpulse aktivieren umgehend subkortikale Flucht- und Schutzreflexe, die eine (weitere) Gewebeschädigung verhindern oder begrenzen sollen (z.B. reflektorisches Wegziehen der Hand bei Berühren einer heißen Herdplatte).

Pathophysiologischer Schmerz. Kommt es nicht nur zu einer Irritation, sondern auch zu einer *Gewebeschädigung*, dann werden am Ort des Geschehens chemische Substanzen gebildet, sog. *Schmerzmediatoren*, die entweder ihrerseits die Bildung von Schmerzimpulsen initiieren oder deren Intensität verstärken („chemische Nozizeption“). Eine Gewebeschädigung, sei es als Folge exogener Reize oder krankhafter endogener Prozesse, läßt den Schmerz fortbestehen; sie unterhält das Schmerzeschehen, und zwar mindestens so lange, wie die Schädigung andauert. Im Mittelpunkt steht die Aktivierung körpereigener Mechanismen, die den Ablauf modifizieren und das Schmerzerleben intensivieren können (s.u.). Neben dem typischen *Ruheschmerz* können dabei Phänomene wie *Hyperalgesie*, *Allodynie* und *Dysästhesie* auftreten.

Neuropathischer Schmerz. Eine eigene und besondere Schmerzform entsteht, wenn *periphere oder zentrale Nerven* nicht nur stimuliert, sondern selbst geschädigt werden (z.B. durch Quetschung, Kompression, Durchtrennung, Entzündung oder metabolische Störungen). Die Verletzung der Nervenintegrität kann *persistierende Schmerzen* mit einem abnormen, oft brennenden Charakter auslösen, den sog. neuropathischen Schmerz. Er wird von *Hyperalgesie* und *Allodynie* geprägt und meist von

Tabelle 64 Einteilung des Schmerzes nach Art und Ursache

Art des Schmerzes	Ursache	Dauer	Typische Auslöser
physiologisch	Gewebeirritation	kurz, wenn keine Gewebeschädigung eintritt	mechanische, thermische, chemische oder elektrische Reize
pathophysiologisch	Gewebeschädigung	anhaltend	Operation, Trauma, Entzündung, Verbrennung
neuropathisch	Nervenschädigung	persistierend	Nerventrauma, Neuritis, Amputation, Diabetes mellitus

Dysästhesien und Parästhesien begleitet. Darüber hinaus lassen sich häufig sensorische und motorische *Ausfallerscheinungen* finden.

Eine Sonderform des neuropathischen Schmerzes ist der *Phantom- oder auch Deafferenzierungsschmerz*. Er kann nach Amputationen auftreten und ist rein zentral bedingt, da afferente Impulse im Areal distal der Durchtrennung ja nicht mehr entstehen können.

■ Schmerzqualitäten

Schmerzen können nach ihrem *Entstehungsort* und ihrem *Charakter* differenziert werden (Tab. 65). Außerdem werden nach der *Dauer* akute und chronische Schmerzen unterschieden.

Akuter Schmerz. Der akute Schmerz ist i. d. R. zeitlich eng begrenzt und klingt mit dem Wegfall des Reizes schnell wieder ab. Er ist meist gut lokalisierbar und in seinem Ausmaß von der Reizintensität abhängig. Er hat eindeutig eine *Warnfunktion*.

Chronischer Schmerz. Der chronische Schmerz äußert sich entweder als *permanent* oder als *ständig rezidivierender* Schmerz. Gemeinhin spricht man von einem chronischen Schmerz erst dann, wenn er über *mehr als 3 Monate* anhält. Hierbei kann der Schmerzauslöser allmählich in seiner Bedeutung ganz zurücktreten und der Schmerz eine Eigendynamik entwickeln; der Schmerz selbst wird so zur Grundlage eines eigenständigen Erkrankungsbildes, das man als *Schmerzkrankheit* bezeichnet. Schmerzen, die ihre Warnfunktion eingebüßt haben, werden für den Organismus zu einer „Pein“ (engl. *pain*, abgeleitet von lat. *poena*, die *Strafe*).

■ Schmerzmediatoren

Eine Gewebeschädigung führt zu einer Bildung und Freisetzung von Substanzen, die entweder selbst algetisch wirken, wie

- ATP (Adenosintriphosphat), Protonen (pH < 6), Kaliumionen und Acetylcholin (in hoher Konzentration),

oder Nozizeptoren sensibilisieren und die Übertragung nozizeptiver Impulse im ZNS fördern, wie

- Prostaglandine, Bradykinin, Neuropeptide (Substanz P), Histamin und Acetylcholin (in niedriger Konzentration).

Eine weitere Substanz, *Serotonin*, nimmt eine Sonderstellung ein. Es wirkt peripher schmerzsensibilisierend, zentral dagegen schmerzhemmend (s. u.).

■ Prostaglandine

Einige der Prostaglandine sind wesentlich an der chemischen Nozizeption beteiligt. Sie stammen aus dem Arachidonsäurestoffwechsel, der pharmakologisch an verschiedenen Stellen zu beeinflussen ist. Da dies die Möglichkeit einer therapeutischen Schmerzhemmung eröffnet, wird er an dieser Stelle ausführlicher besprochen.

Arachidonsäurestoffwechsel. Die *Arachidonsäure* ist eine 4fach ungesättigte Fettsäure mit 20 C-Atomen (deshalb auch die Bezeichnung „Eicosatetraensäure“). Sie ist normaler Bestandteil biologischer Membranen. Durch Phospholipase A₂ kann sie aus dem Membranverband herausgelöst und dann unter der Einwirkung weiterer Enzyme (Cyclooxygenase, Lipoxygenase) in kurzlebige *Gewebeshormone* umgewandelt werden:

- zyklisierte Prostaglandine (PG; durch Cyclooxygenase) und
- aliphatische Leukotriene (LT; durch Lipoxygenase); beide zusammen werden auch Eikosanoide (Derivate der Arachidonsäure) genannt (Tab. 67, Abb. 56). Während die Synthese von Leukotrienen auf Leukozyten beschränkt ist, können Prostaglandine in nahezu allen Zellen gebildet werden.

Was die *Nomenklatur* angeht, so herrscht eine gewisse Uneinigkeit. Teils werden zu den Prostaglandinen auch Prostacyclin und Thromboxan gezählt, teils werden diese beiden auch als eigenständig angesehen. Ungeachtet dessen entstehen alle unter dem Einfluß der Cyclooxygenase über eine gemeinsame Zwischenstufe, das zyklische Endoperoxid, aus Arachidonsäure. Formal sind sie der Prostan säure ähnlich und werden daher alle auch unter dem Begriff „Prostanoide“ zusammengefaßt.

Tabelle 65 Schmerzqualitäten

	Ursache	Charakter	Lokalisierbarkeit
Somatischer Schmerz			
• Oberflächenschmerz	Hautreizung	Erstschmerz: spitz Zweitschmerz: dumpf	gut schlecht
• Tiefenschmerz	z.B. Kopfschmerz	dumpf oder brennend, z.T. dumpf-pochend	schlecht
Viszeraler Schmerz (Eingeweideschmerz)			
	Dehnung von Hohlorganen, Spasmen, Ischämie, Entzündung	dumpf, wellenförmig bei Koliken	schlecht

Die **Cyclooxygenase (COX)** ist das Schlüsselenzym der Prostaglandinsynthese. Sie entsteht in den Zellmembranen und bildet 2 Isoformen, die sich in Vorkommen und Funktion unterscheiden: die COX_1 und die COX_2 (Tab. 66).

Während die COX_1 in vielen Zellarten ständig (konstitutiv) vorhanden, aber nicht dauerhaft aktiv ist, wird die COX_2 vor allem in Leukozyten gebildet, nachdem diese in ein Entzündungsgebiet eingewandert sind. In geringerem Maße kommt auch die COX_2 in einigen Körperzellen konstitutiv vor. Die wichtigsten **Cyclooxygenaseprodukte** sind

- PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ (Prostaglandine im engeren Sinn),
- PGI_2 (Prostacyclin),
- TXA_2 (Thromboxan A_2).

Im Zusammenhang mit der **Nozizeption** kommen der COX_2 und dem unter ihrem Einfluß vermehrt gebildeten PGE_2 die größte Bedeutung zu. Bei Einwirken einer Noxe wird die leukozytäre Synthese von COX_2 im Schädigungsareal massiv gesteigert. Entsprechend stark nimmt hier dann die Konzentration von PGE_2 zu. PGE_2 *sensibilisiert die Nozizeptoren* für Schmerzreize¹ und erzeugt damit eine *primäre Hyperalgesie*. Darüber hinaus fördert es die Entwicklung einer lokalen Entzündungsreaktion (Vaso-

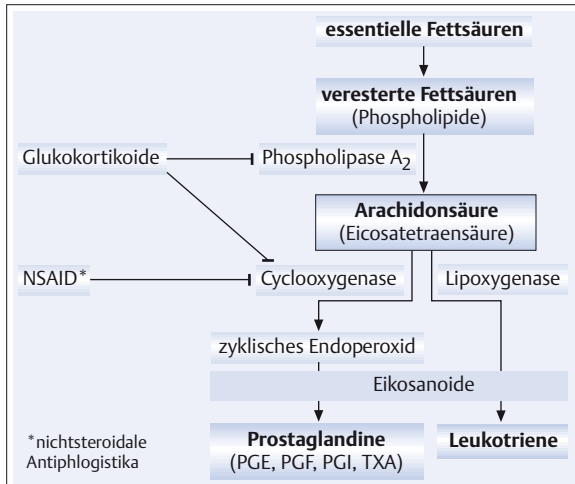


Abb. 56 Arachidonsäurestoffwechsel

¹ PGE_2 erhöht über eine vermehrte cAMP-Bildung die Leitfähigkeit der Nozizeptoren für Na^+ und Ca^{2+} .

Tabelle 66 Vorkommen und Funktion der Cyclooxygenase

Cyclooxygenase-Typ	Vorkommen	Physiologische Funktion
COX_1	überwiegend konstitutiv (in fast allen Körperzellen ständig vorhanden)	Bildung „protektiver“ und „regulativer“ Prostaglandine Magenschleimhautprotektion, Regulation der Nierenausscheidung, des peripheren Gefäßwiderstands und der Plättchenaggregation
COX_2	überwiegend reaktiv, d.h. durch einen Stimulus ¹ induzierbar konstitutiv (Niere, Endothel, ZNS, Knochen, Sexualorgane)	Bildung „adaptiver“ Prostaglandine ² Erzeugung von Entzündung, Schmerz und Fieber Regulation der Nierenausscheidung, des peripheren Gefäßwiderstands und der Plättchenaggregation

¹ Gewebeschaden, Entzündung, Streß (COX_2 unmittelbar induziert durch proinflammatorische Zytokine wie TNF_α , IL_1 , IL_6 , IL_8 , gehemmt durch antiinflammatorische Zytokine wie IL_4 , IL_{10} , IL_{13}); ² Bei mißlungener oder überschießender Adaptation entsteht „Krankheit“.

Tabelle 67 Hauptfunktionen einiger Eikosanoide und Auswirkungen einer Cyclooxygenasehemmung

Eikosanoid	Physiologische Funktion	COX_1 -Hemmung	COX_2 -Hemmung
PGE_2 (konstitutiv)	Vasodilatation, Bronchokonstriktion, Uteruskontraktion, Steigerung der gastrointestinalen Motilität	$PGE_2 \downarrow$	$(PGE_2 \downarrow)$
PGE_2 (reaktiv)	Induktion von Entzündung, Schmerz und Fieber		$PGE_2 \downarrow$
PGI_2	Vasodilatation, Hemmung der Plättchenaggregation		$PGI_2 \downarrow$
TXA_2	Vasokonstriktion, Förderung der Plättchenaggregation	$TXA_2 \downarrow$	
$PGF_{2\alpha}$	Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion, Uteruskontraktion, Steigerung der gastrointestinalen Motilität	$PGF_{2\alpha} \downarrow$	
LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , LTE_4	Induktion von Entzündung; Bronchokonstriktion (deutlich stärker als Histamin)		Überwiegen von Leukotrienen

PG = Prostaglandin; PGI_2 = Prostacyclin; TXA_2 = Thromboxan A_2 ; LT = Leukotrien

dilatation, Erhöhung der Gefäßpermeabilität u.a.). Das periphere Geschehen führt – unter Vermittlung durch Interleukine – zu einer verstärkten Bildung von COX_2 und PGE_2 auch im Rückenmark. Hier hemmt PGE_2 die glycinerge Transmission, was die *spinale Weiterleitung von Schmerzimpulsen erleichtert* und eine *Hyperalgesie* entstehen läßt. PGE_2 ist außerdem an der Induktion von Fieber beteiligt. Pyrogene (z.B. bakterielle Zerfallsprodukte, Interleukine) lösen eine vermehrte Produktion von PGE_2 im Hypothalamus aus, woraufhin der Soll-Wert der Körpertemperatur ansteigt.

4.1.3 Schmerzmodulation

Der Organismus ist in der Lage, die Intensität der Schmerzwahrnehmung zu modulieren, d.h., die Schmerzwahrnehmung entweder abzuschwächen oder zu steigern.

■ Endogene Schmerzhemmung

Parallel zum aufsteigenden nozizeptiven System verläuft zwischen Hirnstamm und Rückenmark ein *deszendierendes schmerzhemmendes System* („antinozizeptives System“; Abb. 57). Dessen Fasern entspringen in verschiedenen Regionen im Hirnstamm (u.a. periaquäduktales Grau, Locus coeruleus). Das antinozizeptive System umfaßt als wichtigste Bestandteile

- serotoninerge und noradrenerge Bahnen sowie
- Opioidrezeptoren

im Rückenmark (s. auch Kap. 3.3.6 u. 4.3.3). Es soll die synaptische Übertragung von Schmerzimpulsen erschweren und ist damit der natürliche Gegenspieler des endogenen schmerzverstärkenden Systems (s. u.). Es wird z.B. in Stressituationen aktiviert, um die Schmerzschwel-

le anzuheben und so zu verhindern, daß der Organismus durch eine Schmerzreaktion handlungsunfähig wird.

■ Endogene Schmerzverstärkung

Starke Schmerzreize können, vor allem wenn sie länger anhalten, also z.B. bei unzureichender Behandlung, Spuren im Nervensystem hinterlassen („neuronalen Plastizität“). Sie können sich gewissermaßen in neuronale Strukturen einbrennen und werden so zu „Schmerzengrammen“. Nachgewiesen werden konnte dies bisher zweifelsfrei auf der Ebene des *Rückenmarks* (Synapsen im Hinterhornbereich); vermutlich ist dieses Phänomen aber auch supraspinal zu finden. Im ZNS gespeicherte Schmerzreste sind das Korrelat eines Schmerzgedächtnisses. Sie lassen nozizeptive Nervenzellen gegen Reize deutlich empfindlicher werden („Hypersensibilisierung“ oder „Wind-up-Phänomen“). Klinisch kann sich das wie folgt zeigen:

1. Die Wahrnehmungsintensität von Schmerzreizen wird gesteigert („Hyperalgesie“).
2. Auch primär nicht schmerzhaft Reize werden als Schmerz wahrgenommen („Allodynie“).
3. Schmerz tritt ohne vorangehenden Reiz auf („Spontanschmerz“).
4. Das „Irritationsareal“ dehnt sich mit der Zeit auf angrenzende Hautbezirke aus.

Klinische Bedeutung. Die Veränderungen in der synaptischen Übertragungsstärke können sich spontan nach unterschiedlich langen Zeiträumen zurückbilden (Stunden bis Jahre); sie können aber auch lebenslang persistieren, vor allem nach Nervenläsionen. Sie sind damit immer ein wichtiges Element *chronischer Schmerzen* und natürlich der eigentlichen *Schmerzkrankheit*; allerdings können sie auch

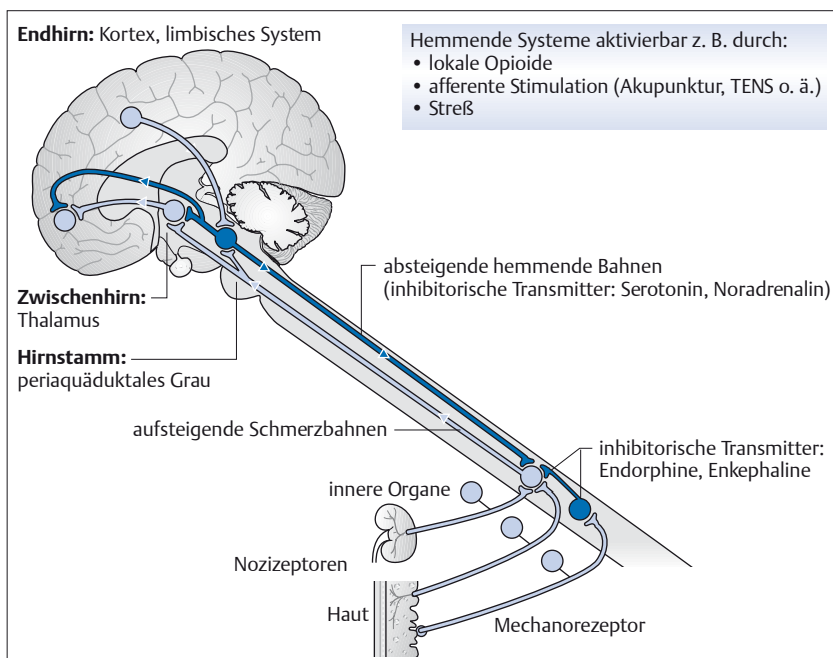


Abb. 57 Antinozizeptives System

schon in der akuten Phase, *postoperativ oder posttraumatisch*, eine Rolle spielen, nämlich dann, wenn Schmerzen nicht adäquat behandelt werden (s. Abschn. 4.2.3).

Molekularbiologisches Substrat. Unter Normalbedingungen werden über A δ - und C-Fasern im Hinterhorn ankommende Schmerzimpulse auf das 2. Neuron umgeschaltet, indem dieses nur kurz anhaltend depolarisiert wird. Das wird nach heutiger Vorstellung durch den am postsynaptischen NMDA-Rezeptorkanal wirkenden Neurotransmitter Glutamat vermittelt. Glutamat bindet hier zunächst lediglich an den *Non-NMDA-Locus*, was den Na⁺-Einstrom in die Hinterhornzelle leicht ansteigen läßt. Bei wiederholten starken Schmerzreizen werden jedoch große Mengen an Glutamat präsynaptisch freigesetzt, und es bindet dann zusätzlich an den *NMDA-Locus*. Hierdurch wird nicht nur der Na⁺-Einstrom deutlich intensiviert, es gelangt nun auch in erheblichem Maße Ca²⁺ nach intrazellulär. Beides zusammen bewirkt eine lang anhaltende Depolarisation der postsynaptischen Membran. Darüber hinaus werden intraneuronale Veränderungen in Gang gesetzt, die zu einer vermehrten Bildung von Rezeptoren und Ionenkanälen führen können. Das sind die Voraussetzungen für eine Verstärkung der synaptischen Impulsübertragung über längere Zeit („synaptische Langzeitpotenzierung“). Als Folge der Hypersensibilisierung lösen dann selbst schwache Schmerzreize eine starke Schmerzempfindung aus. Hierbei ist nicht nur die Dauer der Erregung von nozizeptiven Hinterhornneuronen verlängert, es werden auch mehr Neurone als ursprünglich erregt („zeitlich-räumliche Bahnung“).

4.1.4 Pathophysiologische Auswirkungen von Schmerzen

Die **Stimulation des sympathischen Nervensystems** ist das entscheidende Substrat dafür, daß Schmerzen den Organismus akut gefährden können. In erster Linie bedrohlich sind die *kardiovaskulären Auswirkungen* dieser Stimulation: Steigerung der Herzfrequenz und der links- wie auch rechtsventrikulären Nachlast (Abb. 58). Koronarkranke können hierauf mit Myokardischämien bis hin zum Infarkt reagieren, Hypertoniker mit einer hypertensiven Krise, Herzinsuffiziente mit einer Links- und/oder Rechtsherzdekompensation. Der O₂-Verbrauch des Organismus nimmt zu, und das in einer Situation, in der er als Folge des Postaggressionsstoffwechsels sowieso schon unphysiologisch gesteigert ist. In den „Schockorganen“ kommt erschwerend hinzu, daß die präkapillare Vasokonstriktion das zelluläre O₂-Angebot einschränkt. Zusätzlich können Schmerzen, besonders nach Eingriffen

oder Verletzungen im Thorax- oder Oberbauchbereich, zu einer Schonatmung, mangelhaftem Abhusten und infolgedessen zu Mikroateletasen führen und dadurch den pulmonalen Gasaustausch im Sinne einer *alveolären Hypoventilation* beeinträchtigen. Weitere schmerzbedingte Veränderungen, die den Heilungsverlauf verzögern und komplizieren können, sind eine Hemmung der Motilität des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts (→ Übelkeit/ Erbrechen, Subileus; Harnretention), ein erhöhtes Thromboserisiko und allgemein die Stoffwechsellkatabolie.

4.1.5 Postoperativer Wundschmerz

Schmerzen sind nur dann physiologisch sinnvoll, wenn sie auf eine bislang unerkannte Organschädigung oder -funktionseinschränkung hinweisen. Diese Warnfunktion erfüllt der postoperative Wundschmerz gemeinhin nicht. Er ist allein Folge des chirurgischen Traumas und der damit einhergehenden Erregung von Nozizeptoren im Operationsgebiet.

Intensität. Der postoperative Wundschmerz ist ein Ruheschmerz. Er ist um so stärker, je ausgedehnter die *operative Gewebeerletzung* und damit die Erregung von Nozizeptoren ist. Besonders ausgeprägt sind Schmerzen nach

- Thorax-, Oberbauch- und Niereneingriffen sowie nach
- umfangreichen Eingriffen an Gelenken, Knochen und der Wirbelsäule.

Psychische Faktoren können das subjektive Schmerzerlebnis verstärken oder abschwächen. Sie tragen sicherlich nicht unerheblich zur großen interindividuellen Streuung der Ergebnisse bei, wenn man versucht, den postoperativen Schmerz anhand von Score-Systemen zu quantifizieren, und sie sind entscheidend mit dafür verantwortlich, daß Schmerz als Erlebnis überhaupt schlecht zu objektivieren ist. Für die Intensität postoperativer Schmerzen spielt auch das *Anästhesieverfahren* eine Rolle. Nach Inhalationsanästhesien ist der postoperative Wundschmerz ausgeprägter als nach intravenösen Anästhesien mit noch anhaltender Opioidwirkung. Zudem sind Inhalationsanästhetika nicht in der Lage, ein Wind-up-Phänomen zu verhindern (s. Abschn. 4.2.3). Die Schmerzintensität nimmt naturgemäß mit zunehmendem *zeitlichen Abstand* zur Operation ab.

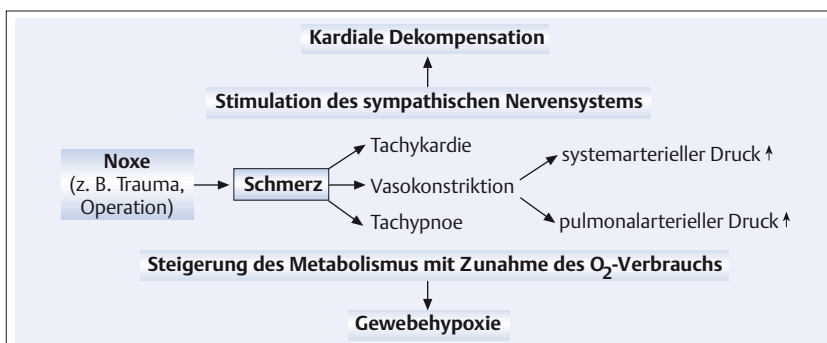


Abb. 58 Akute Auswirkungen des Schmerzes

4.2 Pharmakologische Grundprinzipien der Schmerzhemmung

Jeder Patient hat aus medizinischen, ethischen und juristischen Gründen ein Anrecht auf Schmerzfremheit. Eine Analgesie verbessert nicht nur den Gemütszustand, auch werden Komplikationen verringert, das Outcome nach operativen Eingriffen wird verbessert, und die Gesamtkosten einer Behandlung reduzieren sich.

Im folgenden werden die allgemeinen Gesichtspunkte der medikamentösen Analgesie

- für operative Eingriffe,
- in der postoperativen Phase und
- bei chronischen Schmerzen

erläutert und die Grundkonzepte zur Schmerzbekämpfung vorgestellt.

4.2.1 Pharmakologische Hauptansatzpunkte

Für eine medikamentöse Schmerzbekämpfung bieten sich verschiedene Ansatzpunkte (Tab. 68, Abb. 59). Dies läßt mehr und mehr ein differenziertes therapeutisches Vorgehen zu, ausgerichtet nach

- der Ursache des Schmerzes,
- seines Charakters und
- seiner Intensität.

Im Mittelpunkt steht in den meisten Fällen eine somatisch orientierte Schmerztherapie. Damit sollen nicht nur die bewußte Schmerzwahrnehmung, sondern auch die den Organismus in seiner Integrität bedrohenden somatoformen Schmerzreaktionen unterdrückt und Langzeitschäden verhindert werden. Ziel ist also die Bekämpfung des Schmerzes in seiner Gesamtdimension, die „**somatische oder somatotrope Analgesie**“ (s. auch Kap. 3.1). Zu diesem Zweck geht die pharmakologische Forschung zunehmend in die Richtung, neurophysiologisch definierte Ansatzpunkte im nozizeptiven System für die (Weiter-)Entwicklung möglichst spezifisch wirkender Analgetika zu nutzen. Der Einsatz *psychotroper* Substanzen, die insbesondere bei chronischen Schmerzen die psychisch-

reaktive Komponente ausschalten sollen, beschränkt sich dagegen i.d.R. auf eine Komedikation.

Das Grundrepertoire an somatischen Analgetika umfaßt

- als spezifische Substanzen die Opioide, Lokalanästhetika und Nicht-Opioide-Analgetika,
- als unspezifische die Narkotika.

4.2.2 Analgesie als Komponente der Anästhesie

Das zentrale Prinzip einer Anästhesie für operative Eingriffe ist die Analgesie. Um intraoperativ Schmerzfremheit zu erreichen, bestehen 2 grundverschiedene, eingriffs- und patientenabhängig auch konkurrierende Möglichkeiten:

- die Allgemeinanästhesie (Narkose) und
- die Regionalanästhesie.

■ Allgemeinanästhesie

Das überaus komplexe System von Schmerzerzeugung und -verarbeitung macht deutlich, daß die alleinige Ausschaltung des Bewußtseins nicht genügt, um eine klinisch suffiziente, d.h. eine auch die Schmerzreaktionen aus-

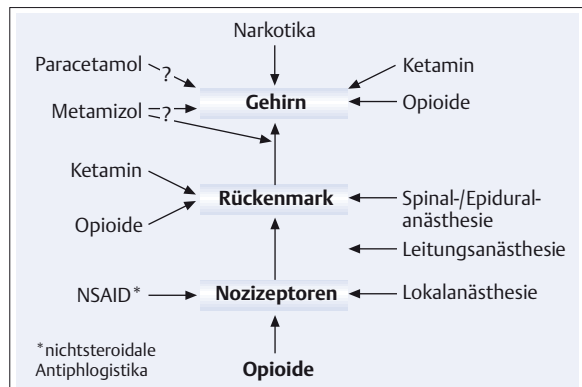


Abb. 59 Nozizeptives System und Analgetika

Tabelle 68 Medikamentöse Schmerzhemmung

Analgesie	Pharmakotherapeutische Möglichkeiten	Ansatzpunkte
somatotrop	Hemmung der Prostaglandinsynthese (nichtsteroidale Antiphlogistika) Lokal- bzw. Regionalanästhesie	Verhinderung der Sensibilisierung von Nozizeptoren und Hemmung der spinalen Schmerzweiterleitung Verhinderung der Erregungsbildung in Nozizeptoren und/oder der Impulsfortleitung
	nicht selektiv: Narkose selektiv: in erster Linie systemisch applizierte Opioide, daneben auch einige Nicht-Opioide-Analgetika	Hemmung der Schmerzverarbeitung auf zerebraler Ebene
psychotrop	Stimmungsaufhellung (z.B. Antidepressiva; nur adjuvant)	Modulation des Schmerzerlebnisses

schaltende Analgesie zu erzeugen. Erst Pharmaka, die die zentralnervöse Schmerzintegration beeinflussen, können zu einer adäquaten, d. h. somatischen Analgesie führen (s. Kap. 3.1). Der Wirkungsansatz kann hierbei *komplett* sein (Narkotika) oder *selektiv* und nur die Schlüsselpositionen der Schmerzverschaltung umfassen (Opioide).

■ Regionalanästhesie

Topisch angewendete Lokalanästhetika können, je nachdem wo sie appliziert werden, die Impulsfortleitung im Bereich peripherer Nerven oder Nervengeflechte oder auch auf Rückenmarkebene (z. B. Hinterhornzellen) *regional* unterbrechen (s. Kap. 3.4.5). Ihr selektiver Ansatz lässt einen weniger gravierenden Eingriff in die Homöostase des Organismus vermuten. Nachweislich gilt dies jedoch nur für die Formen der peripheren Nervenblockade. Was die rückenmarknahen Anästhesien betrifft, so ist es hier bislang nur gelungen, wenige Patientenuntergruppen zu definieren, die – zudem eingriffsabhängig – von der Regionalanästhesie mehr profitieren als von der Allgemeinanästhesie (z. B. periphere gefäßchirurgische Eingriffe, Hüftchirurgie bei alten Patienten).

4.2.3 Multimodale Schmerztherapiekonzepte

Für die Pharmakotherapie postoperativer, posttraumatischer oder chronischer Schmerzen sind verschiedene Konzepte entwickelt worden. Sie nutzen die unterschiedlichen pharmakologischen Ansatzpunkte, um im Einzelfall entweder das „eine beste“ Pharmakon auszuwählen oder – was häufiger ist – Pharmaka mit sinnvoll ineinandergreifenden Wirkungsmechanismen zu kombinieren. Die Auswahl richtet sich nach

- dem Entstehungsort und der Lokalisation des Schmerzes,
- dem Schmerzcharakter und
- der Schmerzintensität.

■ Konzept zur postoperativen Analgesie

Das traditionelle, heute überholte Konzept, bestand darin, Schmerzen lediglich zu *therapieren*, also Schmerzmittel erst dann einzusetzen, wenn bereits Schmerzen aufgetreten waren („reaktiver Ansatz“); Grundlage des modernen Konzeptes ist es dagegen, Schmerzen zu *vermeiden*, also Schmerzmittel bei zu erwartenden Schmerzen möglichst schon vor deren Eintritt zu verabreichen („präventiver Ansatz“). Die präventive Analgesie dient im besonderen dazu, eine Hypersensibilisierung („Wind-up-Phänomen“) und die Entwicklung eines „Schmerzgedächtnisses“ zu verhindern (s. Abschn. 4.1.3). Sie soll außerdem die bei der „Analgesie nach Bedarf“ typische Schmerzungulation mit den belastenden Phasen ausgeprägter Schmerzen vermeiden (auch als „Rollercoaster-Effekt“ bekannt).

Merke:

Die postoperative Analgesie beginnt spätestens intraoperativ!

Verhinderung des Schmerzgedächtnisses. Die Aktivierung bestimmter physiologischer Schmerzhemmsysteme wirkt der Entwicklung eines Schmerzgedächtnisses entgegen (hauptsächlich das deszendierende antinozizeptive System im Rückenmark). Damit ist der Organismus innerhalb gewisser Grenzen selbst in der Lage, eine Sensibilisierung auf Schmerzreize zu verhindern. Der pharmakologische Ansatz besteht entweder darin,

- diese Systeme in ihrer Funktion zu unterstützen oder
- Schmerzimpulse bereits vorher, d. h. in statu nascendi, zu unterdrücken.

Dazu bieten sich folgende Möglichkeiten:

- am effektivsten die Durchführung von **Nervenblockaden** (peripher oder rückenmarknah);
- der Einsatz von **Opioiden** zur „chirurgischen Analgesie“ (sie wirken auch auf Rückenmarkebene [prä- und postsynaptisch] und verstärken die physiologischen Mechanismen der Antinozizeption);
- die Verwendung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten wie **Ketamin** (sie können direkt den Sensibilisierungsmechanismus am NMDA-Ionenkanal unterbinden);
- aus theoretischer Sicht, bislang aber nicht systematisch untersucht, die Gabe **nichtsteroidaler Antiphlogistika** (sie wirken zum einen vorgelagert, indem sie die Nozizeptoren „hyposensibilisieren“, zum anderen aber auch spinal, indem sie hier die Impulsfortleitung beeinträchtigen) und von **Metamizol** (es fördert wahrscheinlich die deszendierende Schmerzhemmung).

Ungeeignet für diese Zwecke scheinen Inhalationsanästhetika zu sein; sie wirken zerebral, also nur nachgelagert, und können damit weder die Schmerzübertragung auf Hinterhornneurone dämpfen noch die körpereigene Antinozizeption im Rückenmark aktivieren. Ob und inwieweit Inhalationsanästhetika supraspinal Hemmechnismen fördern können, ist noch offen.

Merke:

Inhalationsanästhetika können höchstwahrscheinlich die Bildung eines Schmerzgedächtnisses nicht verhindern.

Analyse des Schmerzes. Vor der Schmerztherapie steht immer die Schmerzanalyse. Diese dient zur Erfassung des *Schmerzcharakters* und der *Schmerzintensität*. Schmerzen im Operationsgebiet sind stechend, bohrend oder brennend, stammen sie aus tieferen Gewebeschichten, auch dumpf. Spastische Schmerzen sind kennzeichnend für trans- oder retroperitoneale Eingriffe. Es können aber auch Schmerzen auftreten, die nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Eingriff stehen: Stenokardien; Kopfschmerzen; Rückenschmerzen; Dehnungsschmerzen bei voller, nicht katheterisierter Blase.

Therapie des Schmerzes. Die Indikation für eine *symptomatische postoperative Schmerztherapie* besteht dann, wenn sich kausal zu behandelnde Ursachen ausschließen lassen. Es können folgende **Verfahren** eingesetzt werden:

- intravenöse Applikation von Opioiden (Bolus- oder PCA-Technik);
- intravenöse, selten auch rektale Gabe von Nicht-Opioid-Analgetika;
- Injektion von Lokalanästhetika/Opioiden in nervennah platzierte Katheter (auch hier ggf. PCA-Technik).

Die einzelnen Methoden oder Medikamente sollen am besten *präventiv* und ggf. auch *kombiniert* („balancierte Analgesie“) angewendet werden.

Präventive Analgesie. Die präventive Analgesie beginnt nicht erst im Aufwachraum, sondern schon intraoperativ, zuweilen sogar präoperativ (z. B., wenn Nicht-Opioid-Analgetika mit zur Prämedikation oder nach der Narkoseeinleitung verabreicht werden). Bei Allgemeinanästhesien läßt sich intraoperativ mit **Opioiden** in höherer Dosierung bereits ein Teil der postoperativen Schmerztherapie vorwegnehmen (was auch als „präemptive Analgesie“ bezeichnet wird), dann nämlich, wenn postoperativ noch wirksame Plasmaspiegel des Opioids vorhanden sind („Basisanalgesie“). Ein weiterer Grund für den dann reduzierten Analgetikabedarf liegt darin, daß Opiode – ebenso wie nichtsteroidale Antiphlogistika – eine Schmerzhypersensibilisierung verhindern helfen („antihyperalgetischer Effekt“). Besonders erfolgreich sind unter diesem Gesichtspunkt auch **Regionalanästhesien**. Sie können z. B. sehr effektiv Schmerzengramme und damit die Rate von Phantomschmerzen nach Amputationen verringern. Gleichfalls im präventiven Sinn wirksam ist die Gabe von **Metamizol** kurz vor der Narkoseausleitung. Wegen möglicher gravierender Nebenwirkungen muß allerdings vor einem routinemäßigen, unkritischen Einsatz gewarnt werden (s. Abschn. 4.4.4).

Merke:

Es ist sinnvoller und auch einfacher, Schmerzen durch eine ausreichende vorzeitige nozizeptive Blockade zu verhindern, als sie zu behandeln.

Balancierte Analgesie. Postoperativ bietet sich eine Kombination von **Nicht-Opioid-Analgetika** und **Opioiden** dann an, wenn mit einer Substanzgruppe allein keine hinreichende Schmerzfreiheit zu erzielen ist. Dies trifft vor allem auf *osteogene Schmerzen* zu. Sie sprechen nicht so gut auf Opiode an. In solchen Fällen sollte frühzeitig kombiniert werden und nicht erst nach dem Einsatz bereits größerer Mengen an Opioiden. Anderenfalls droht mit dem Einsetzen der Analgesie eine opioidinduzierte Atemdepression. Empfehlenswert ist daher die Abfolge:

- erst die Basisanalgesie mit Nicht-Opioid-Analgetika,
- dann die Supplementierung mit Opioiden.

Patientenkontrollierte Analgesie (PCA). Die Fortschritte auf dem Gebiet der Mikroprozessortechnik haben zur Entwicklung von vielfältig programmierbaren

Infusionspumpen geführt. Sie erlauben es, einen Teil der Analgesie „aus der Hand des Arztes in die Hand des Patienten zu legen“. Die Methode einer wesentlich vom Patienten zu steuernden Analgesie läßt sich wie folgt verwirklichen:

- intravenös mit Opioiden (PCA im engeren Sinn oder auch PCA),
- epidural oder subarachnoidal mit Lokalanästhetika und/oder Opioiden (PCEA).

Der Arzt legt die kontinuierliche Abgaberate der Pumpe für die *Basisanalgesie* fest und programmiert außerdem einen *Bolus*, der vom Patienten nach Bedarf abgerufen werden kann. Hierbei muß sichergestellt werden, daß bestimmte, ebenfalls ärztlich vorzugebende Höchstmengen nicht überschritten werden können (Sperrintervall für die Bolusapplikation sowie 4-Stunden-Maximaldosis). Die Vorteile der PCA-Technik bestehen in

- der relativen Unabhängigkeit des Patienten von Schwester und Arzt bei Analgetikabedarf,
- der individuellen, bedarfsadaptierten Dosierung der Schmerzmittel und
- bei richtiger Handhabung in einer hohen Sicherheit des Verfahrens hinsichtlich einer Atemdepression.

Der schwer therapierbare Schmerz. Sollte ein postoperativer Schmerz nicht auf die übliche, in den meisten vergleichbaren Fällen erfolgreiche Strategie ansprechen, so müssen folgende Fragen geklärt werden:

1. Sind das Medikament und seine Applikationsform richtig?
2. Reicht die Dosierung?
3. Ist der Schmerz Ausdruck einer Komplikation (operativ, nicht operativ bedingt)?

► Empfehlungen zur postoperativen Schmerztherapie:

1. wenn irgend möglich **präventive Analgesie**
2. **Art der Analgesie** abhängig von Schmerzcharakter und Schmerzintensität sowie Kontraindikationen: nach *Allgemeinanästhesien* Nicht-Opioid-Analgetika und/oder Opiode, nach *Regionalanästhesien* bei noch liegendem Katheter primär Lokalanästhetika, ggf. zusammen mit einem Opioid
3. **frühzeitiges Kombinieren** von Nicht-Opioid-Analgetika mit Opioiden
4. wegen möglicher Atemdepression und der Vigilanzverminderung **keine Opiode bei ambulanten Patienten** und zumindest nicht primär bei geriatrischen

■ Pharmakologisches Konzept zur Therapie chronischer Schmerzen

Hinter dem Begriff „chronischer Schmerz“ verbirgt sich eine Vielzahl ätiologisch und pathogenetisch unterschiedlicher Erkrankungen. Deshalb können an dieser Stelle nur sehr allgemeine Hinweise gegeben werden, und es kann auch nur ein Teilaspekt der Therapie beleuchtet werden, nämlich die symptomatische Behandlung mit Analgetika.