

A. Wiebalck · M. Zenz · Universitätsklinik für Anaesthesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil, Bochum

Neurophysiologische Aspekte von Schmerz und ihre Konsequenzen für den Anästhesisten

Zusammenfassung

Eine detaillierte Kenntnis der Schmerzphysiologie erlaubt dem Anästhesisten, gezielte Narkose- und Analgesieverfahren einzusetzen, um das postoperative Outcome der Patienten zu verbessern.

Antinozizeption: Postoperative Schmerzen können vermindert werden durch eine effektive Antinozizeption während der Operation und in der frühen postoperativen Phase. Antinozizeptive Therapie ist effektiver, wenn sie präoperativ eingeleitet wird. Dazu können lokal- und regionalanästhesiologische Verfahren unter Verwendung von Lokalanästhetika/Opioiden eingesetzt werden, aber auch systemische Opiode [21]. Klinisch besonders eindrucksvolle Resultate werden erzielt, wenn die antinozizeptive Blockade vollständig ist und sich deutlich in die postoperative Phase hinein erstreckt.

Nozizeption: Eine gute Abschirmung der Nozizeption ist besonders wichtig, wenn sich dadurch Spätfolgen wie Phantomschmerzen oder eine sympathische Reflexdystrophie vermeiden lassen. Das konnte nur für regionalanästhesiologische Verfahren nachgewiesen werden, weshalb diese Verfahren bei Amputationen und Extremitäteneingriffen eine klare Indikation haben.

Schlüsselwörter

Antinozizeption · Perioperativer Schmerz · Präemptive Analgesie · Regionalanästhesie · Schmerzphysiologie · Spätfolgen

Nozizeption

Die Nozizeption ist ein Schutzsystem des Menschen, das uns in die Lage versetzt, drohenden Gewebeschäden zu entgehen und Verletzungen zu vermeiden. So reagiert der Mensch auf schädigende Reize reflektorisch mit dem Wegziehen der betreffenden Körperstelle von der Noxe und lernt durch die aufgetretene Schmerzempfindung, solche Reize in Zukunft zu meiden. Bei größeren Verletzungen ist er meist einige Zeit schmerzfrei: diese vorübergehende Analgesie schafft die Voraussetzung für die Flucht aus dem Gefahrenbereich, danach einsetzende Schmerzen stellen die verletzte Körperstelle ruhig und unterstützen so die Heilung.

Während akuter Schmerz sinnvoll sein kann, haben chronische Schmerzen keinen Nutzen. Sie mindern zusammen mit der begleitenden depressiven Verstimmung die Lebensqualität.

Die Schmerzempfindung

Die einzelnen Gewebe haben eine unterschiedliche Schmerzempfindung: Haut hat ein hochentwickeltes nozizeptives System für viele, jedoch nicht alle schädigenden Reize (UV-, Röntgenstrahlen). Oberflächenschmerz ist gut einzuorten. Schlechtere Ortung besteht in tiefer liegenden Muskeln, Gefäßen, Gelenkkapseln, bei übertragenem Schmerz; von Brust- und Baueingeweiden können

bei plötzlicher Kapseldehnung sowie bei isometrischen Kontraktionen heftigste Schmerzen ausgehen, die übertragen werden und kaum zu lokalisieren sind. Der übertragene Schmerz tritt in der Regel in Hautregionen auf, die von denselben Rückenmarksegmenten wie das betroffene Organ sensibel versorgt werden.

Stärke, Ort und Art eines kurzdauernden Schmerzes werden ähnlich wie bei anderen somatischen Sinneseindrücken überwiegend kognitiv wahrgenommen. Hält der Schmerz an, wird die kognitive Wahrnehmung zunehmend vom Leiden überdeckt, das zur Abnahme von Antrieb, Appetit und Vigilanz führt. Kognitive und affektive Anteile des Schmerzerlebens können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein: so besitzen Oberflächenschmerzen nur geringe, Tiefen- und Eingeweideschmerzen dagegen sehr ausgeprägte Komponenten, die durch Angst und Ungewißheit weiter verstärkt werden können.

Schmerzrezeptoren

Rezeptoren, die eine Gewebeschädigung melden, sind Teile von Nervenzel-

Prof. Dr. M. Zenz
Universitätsklinik für Anaesthesiologie,
Intensiv- und Schmerztherapie, BG-Kliniken
Bergmannsheil, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1,
D-44789 Bochum

A. Wiebalck · M. Zenz

Neurophysiological aspects of pain

Abstract

Nociception is a protective system of the body which prevents it from injury and tissue damage. Human beings respond to noxious stimuli by moving away. They learn by pain to avoid these situations in future. Shortly after major injury, there is a limited analgesic period allowing the body to flee the area of danger, later on, emerging pain compels the body to rest and supports recuperation. While acute pain has a certain meaning, chronic pain does not. It induces a comprehensive suffering including loss of initiative, appetite and vigilance. It reduces life-quality, often accompanied by depressive moods. Acute pain causes changes in the central nervous system leading to an increased sensitivity of nociception (hyperalgesia). During healing, the central processing of noxious stimuli is normalised taking minutes to weeks. Sometimes, unknown factors initiate chronification of pain. Changes on a molecular level in peripheral tissue as well as in the central nervous system induce "cellular early genes" [24], a synthesis of c-fos, c-jun and other proteins favouring the chronification of pain. All efforts have to be made to depress or interrupt such a development. One of the first steps to pain prophylaxis in a hospital is an optimal surgical technique: incision, extension, limited tissue damage and minimal invasive surgery should guarantee the smallest impairment of the nociceptive system possible. However, nociceptive input is intense and of long duration and leads to central sensibilisation. Postoperative pain has lost its function as surgery anticipates healing. Pain induces a reduction of ventilation, circulation, digestion and increases the risk of other disorders. There is need of aggressive pain treatment for humanitarian reasons and for reasons of late sequelae like permanent pain and increased reduction of function [10]. This is of pivotal importance in patients with amputations or sympathetic reflex dystrophy (SRD). Antinociception is best provided by regional anaesthesia technique with a combination of local anaesthetics and opioids which results in better outcome [2, 12]. Hence, regional anaesthesia techniques are strongly indicated in those patients. Good antinociception may be even more important than it is assumed today. Anand [1] demonstrated a lower morbidity

Neurophysiologische Aspekte

and mortality in 45 newborns undergoing cardiothoracic surgery, when general anaesthesia was performed with high-dose sufentanil versus halothane supplementary doses of morphine. Anaesthesiologists have to reconsider the quality of general anaesthesia: the antinociception of their regimen.

Key words

Antinociception · Pre-emptive analgesia · Regional anaesthesia · Perioperative pain · long-term sequelae · Physiology of pain

len, deren Zellkörper in den Spinalganglien oder den entsprechenden Ganglien der Hirnnerven liegen. Die häufig weitverzweigten Endigungen ihrer dünnen Axone stellen die eigentlichen Nozizeptoren dar. Sie sind normalerweise ohne Reiz nicht aktiv und reagieren nur auf solche Reize, die das Gewebe bedrohen oder schädigen. In Abhängigkeit von der Reizstärke senden sie dann Aktionspotentiale über ihr Axon an das zentrale Nervensystem (ZNS). Je stärker der Reiz, desto höher ist die Impulsfrequenz des einzelnen Nozizeptors, desto mehr Nozizeptoren werden gereizt und desto stärker ist der Schmerz. Es gibt aber auch Nozizeptoren, die durch einen einzelnen starken Reiz nicht erregbar sind (schlafende Rezeptoren). Erst mehrfache Reizung oder eine Entzündung können sie zur Aktivität wecken.

Welche Rezeptoren Schmerzen aus den Eingeweiden vermitteln, ist noch nicht völlig geklärt. Typische Nozizeptoren sind dort bisher kaum gefunden worden. Es handelt sich um viszerale Afferenzen, die zum Sympathikus gehören. Die meisten bekannten Rezeptoren überwachen die verschiedenen Organfunktionen und sind schon bei normaler Organaktivität tätig. Viele von ihnen erhöhen aber bei Sauerstoffmangel oder Entzündung ihre Impulsfrequenz. Es ist denkbar, daß eine ungewöhnlich starke Rezeptoraktivität als schmerzhaft empfunden wird (Intensitätstheorie). Ähnlich wie in anderen Geweben spielen „schlafende“ Nozizeptoren bei der Entstehung von Eingeweideschmerzen eine Rolle. Die Axone

viszeraler Rezeptoren folgen dem autonomen Nervensystem. Schmerzen aus Trachea und Lunge werden über vagale, Schmerzen aus dem Herzen und den Baueingeweiden über sympathische viszerale Afferenzen vermittelt.

Nozizeptoren signalisieren dem Nervensystem nicht nur drohende oder eingetretene Gewebeschäden, sie greifen auch selbst in Abwehr- und Heilungsvorgänge ein: immer wenn ein Nozizeptor gereizt wird, setzt er an seinen zahlreichen Endigungen Peptide frei, unter denen besonders Substanz P (SP) eine wichtige Rolle spielt. SP führt zur Freisetzung von Histamin aus Mastzellen. Dies bewirkt eine Gefäßerweiterung sowie einen Ausstrom von Plasma und reizt benachbarte Rezeptoren, die dann ebenfalls SP freisetzen und so zu einer Ausbreitung der Entzündung beitragen (neurogene Entzündung). Darüber regt SP eine Leukozyteneinwanderung, Immunvorgänge und die Fibroblastenaktivität im verletzten Gewebe an.

Die Bedeutung der Nozizeption für den Organismus läßt sich eindrucksvoll an der Zahl der Nozizeptoren ersehen: etwa die Hälfte aller Axone einer Hinterwurzel leitet nozizeptive Signale. Die Bedeutung der Nozizeption für die Unversehrtheit des Körpers läßt sich bei Menschen mit einem angeborenen Fehlen dieses Sinnessystems ermesen: Unbemerkt Verletzungen führen zu fortschreitenden Verlusten von Gliedmaßen und Gelenken, die Patienten verkrüppeln und sterben früh.

Die Verarbeitung der nozizeptiven Signale

Generell lassen sich gewisse Aspekte des Schmerzgeschehens bestimmten zentralnervösen Strukturen zuordnen. Im Rückenmark wird die Information aus den Nozizeptoren zu motorischen und sympathischen Reflexen übergeleitet. Im Hirnstamm fließen nozizeptive Informationen mit in die Steuerung von Kreislauf und Atmung ein. Hier bestehen Querverbindungen zur Formatio reticularis, die Wachheit und Aufmerksamkeit bestimmt. Die nozizeptive Information erreicht im Zwischenhirn den Thalamus, wo die Schmerzempfindung entsteht. Von hier gelangen die Signale zum Großhirn, zum Hypothalamus und zur Hypo-

physe. Im limbischen System wird die affektive Komponente des Schmerzes bestimmt, während das Großhirn zuständig sein soll für die bewußte Erkennung und Lokalisation von Schmerzen sowie für zielgerichtete Handlungen, um diese zu vermeiden.

Über das erste Neuron wird die nozizeptive Information aus der Peripherie zum Rückenmark gebracht. Man unterscheidet multirezeptive (Class 2-Neurone) von spezifisch nozizeptiven Neuronen (Class 3-Neurone). In der Substantia gelatinosa werden nozizeptive erregende Signale mit supraspinalen hemmenden Impulsen verschaltet. Vom Hinterhorn gibt es drei Ausgänge: motorische Reflexe, Sympathikusreflexe und aufsteigende Bahnen. Schmerz ist ein komplexes Zusammenspiel von supraspinalen Einflüssen [27] sowie zahlreichen, differenzierten Signalen mit hemmenden Transmittern wie z.B. Enkephalin, Serotonin, Noradrenalin, Endorphinen, Adrenalin, GABA, Glycin, Somatostatin und erregenden Transmittern wie Substanz P, Glutamat und CGRP (Calcitonin gene-related peptide). Der Informationsaustausch mit den höheren zentralnervösen Zentren findet zu einem wesentlichen Teil über den Vorderseitenstrang der Gegenseite statt.

Hier befindet sich das zweite Neuron, das die vorverarbeitende Information zu den Neuronen der Formatio reticularis und des Tectums im Hirnstamm weiterleitet. Die Information wird aus den unteren Schaltstellen an die benachbarten autonomen Zentren, in denen u.a. Kreislauf und Atmung geregelt werden, das Schlaf/Wachzentrum sowie an die Raphekerne verteilt. So können auf schädigende Reize autonome Reaktionen ausgelöst, die Vigilanz beeinflusst oder die endogene Schmerzhemmung aktiviert werden. Die medialen Thalamuskern, in denen wohl die Schmerzempfindung entsteht, erhalten ihre Signale vom Hirnstamm. Die Kerne des ventrobasisalen Thalamus stehen in direkter Verbindung mit den nozizeptiven Rückenmarksignalen. Diese werden zum somatosensorischen Kortex weitergeleitet. Dort wird die kognitive Schmerzwahrnehmung vermittelt. Die Hirnrinde kann auf vielfältige Weise den Signalstrom an unterschiedlichen Stellen im Nervensystem regulieren und modifizieren sowie die Zahl

der für die Nozizeption eingesetzten Neurone dem Bedarf anpassen, so daß bei unversehrtem Organismus nur wenige, nach Gewebsschäden aber viele Neurone durch Schmerzreize aktivierbar sind.

Posttraumatische Analgesie

Primäre und sekundäre Hyperalgesie

Als Folge einer Verletzung kann sich die Empfindlichkeit der Nozizeptoren erheblich verändern. Während unmittelbar auf das Trauma für eine kurze Zeitspanne ein hyp- oder analgetischer Zustand eintritt, folgt auf diesen eine lang anhaltende Schmerzphase, während der auch die leichteste Berührung, die geringste Bewegung des verletzten Körperteils heftigste Schmerzen auslösen kann (Hyperalgesie). Erst wenn durch eine erzwungene Ruhigstellung die Verletzung ausgeheilt ist, bildet sich diese Überempfindlichkeit der Nozizeption zurück. Sowohl der Nozizeptor wie auch die zentralen Neurone der Nozizeption nehmen an dieser Empfindlichkeitsverstellung teil.

Zusätzlich zu den Modulatorsystemen, mit denen der Kortex den afferenten Signalstrom auf allen Stufen zentralnervöser Informationsverarbeitung hemmen kann, besitzt die Nozizeption ein eigenes, mächtiges Hemmsystem, das den Einstrom nozizeptiver Signale in das ZNS unterbrechen kann, ohne die übrigen somatischen Sinne zu beeinflussen. Diese endogene Schmerzhemmung wird bei Verletzungen gezielt auf die verletzte Körperregion eingeschaltet und bewirkt dort eine vorübergehende Schmerzfremheit sowie das Ausbleiben von motorischen und autonomen Reflexen.

Steuerzentrale des endogenen Schmerzhemmsystems sind die Raphekerne. Sie leiten ihre Signale über den dorsolateralen Funiculus zum Hinterhorn des Rückenmarks (Substantia gelatinosa) und hemmen dort sowohl die Freisetzung der Transmitter aus den synaptischen Endigungen der Nozizeptoren wie auch diejenigen Nervenzellen, die die nozizeptiven Signale empfangen. Das endogene Schmerzhemmsystem wird aktiviert durch nozizeptive Signale aus dem Vorderseitenstrang sowie durch Nervenzellen des zentralen Höhlengraus im Mittelhirn.

Letztere erhalten Signale vom Hypothalamus und Strukturen des limbischen Systems. Bemerkenswert ist, daß das endogene Schmerzhemmsystem sowohl im Rückenmark wie auch im Hirnstamm endogene Opioidpeptide und Katecholamine zur Signalübertragung benutzt. An die synaptischen Rezeptorproteine für diese Überträgerstoffe binden aber auch exogene Opioide, die deshalb bei systemischer und rückenmarknaher Gabe eine starke schmerzhemmende Wirkung entfalten.

Primäre Hyperalgesie

Die bei einer Verletzung aufgetretene Zerstörung von Zellen und der Austritt von Blutbestandteilen aus eröffneten Gefäßen setzen eine Reihe von Stoffen frei, welche die Nozizeption direkt reizen. Unter Mitwirkung einiger dieser Schmerzstoffe (Mediatoren) werden dann zusätzlich aus den Phospholipiden zerstörter Zellmembranen Substanzen synthetisiert, die die Nozizeptoren zwar nicht selbst reizen, dafür aber für andere chemische und physikalische Reize empfindlicher machen (periphere Sensibilisierung). Diese Empfindlichkeitssteigerung führt dazu, daß die Nozizeptoren auf die schon freigesetzten Schmerzstoffe verstärkt reagieren, so daß selbst der schwache Gewebsdruck des Entzündungsödems als Reiz wirksam wird und daß schlafende Nozizeptoren zur Aktivität erwachen. Sensibilisierte Nozizeptoren sind einer der Gründe dafür, daß auch eine leichte Berührung der entzündeten Haut um eine Verletzung als schmerzhaft empfunden wird. Diese Überempfindlichkeit bezeichnet man als primäre Hyperalgesie, wenn sie auf den o.g. Gewebeeränderungen beruht und auch auf diese Areale begrenzt ist. Mit dem Abklingen der Entzündung und dem Fortschreiten der Heilung sinkt die gesteigerte Empfindlichkeit der Nozizeptoren wieder auf ihr normales Niveau ab.

Sekundäre Hyperalgesie

Der bei einer akuten Verletzung durch Reizung von Nozizeptoren und Zerstörung ihrer Axone ausgelöste blitzartige Signaleinstrom in das Rückenmark führt bei den zentralen Empfängerneuronen zu einer Verstellung ihres

Übertragungsverhaltens: vorher inaktive Synapsen werden plötzlich aktiviert. Dies bedeutet, daß bei gleichbleibendem Eingangspiegel der Signalstrom zunehmen wird (zentrale Sensibilisierung). Dabei werden nicht nur weitere Nozizeptoren funktionell mit der Empfängerzelle verbunden, sondern auch niederschwellige Mechano- und Thermorezeptoren. Dies führt dazu, daß leichteste Berührungsreize nun auch fern der verletzten und entzündeten Stelle schmerzen. Die gesteigerte zentrale Erregbarkeit kann auch zu einer verstärkten autonomen und motorischen Reflextätigkeit führen. Aus diesen Reaktionen können zusätzliche Schmerzquellen entstehen. Die sekundäre Hyperalgesie unterscheidet sich von der primären durch eine zentrale Sensibilisierung mit einer Ausdehnung der schmerzempfindlichen Zonen in gesunde Bereiche hinein. Dieser Zustand der zentralen Sensibilisierung dauert in Abhängigkeit von der Stärke des anhaltenden nozizeptiven Reizes Minuten bis Wochen; das Abklingen kann durch einen anhaltenden Zustrom nozizeptiver Signale verzögert werden.

Chronifizierung von Schmerzen

Über lange Zeit galt der akute Schmerz mit seinen Abwehrreaktionen als ein rein physiologisches Phänomen. Inzwischen ist aus einer Reihe von Grundlagenstudien bekannt, daß auch dieser scheinbar physiologische Vorgang einen Weg in eine lang anhaltende Pathologie hervorrufen kann. Schmerzen können zu tiefgreifenden Störungen auf molekularer Ebene sowohl in der Peripherie als auch im zentralen Nervensystem führen. Solche Veränderungen, hauptsächlich im Bereich des Rückenmarks, können aus einem kurzen, akuten Schmerz eine chronische Schmerzkrankheit machen. Dieser krankhafte Zustand wird eingeleitet über die Induktion der „cellular early genes“ [24], einer Synthese von c-fos, c-jun u.a. Auf diese Art wird eine pathologische Schmerzverarbeitung im Rückenmark gebahnt.

Chronische Schmerzen sind aber nicht nur ein körperliches Phänomen, sondern beeinflussen Verhalten, Psyche, Reaktionen, Familie und Umwelt und können so zu lang anhal-

tenden Störungen im Leben eines Patienten führen. Alle Anstrengungen müssen darauf gerichtet sein, das Entstehen solcher chronifizierenden Prozesse zu unterbrechen oder zu verhindern.

Chirurgisches Trauma

Begrenzte Verletzung und eingeleitete Heilung, Prophylaxe der Chronifizierung des Schmerzes

Ein erster Schritt in Richtung Schmerzprophylaxe ist eine perfekte chirurgische Technik mit möglichst geringer Beeinflussung des nozizeptiven Systems (Ausdehnung, Schnittführung, geringes Trauma, minimal invasives Operieren). Der operative Eingriff unterscheidet sich von einer natürlichen Verletzung dadurch, daß die Zerstörung von Gewebe so gering wie möglich gehalten wird und daß durch Fixierung von Knochen bzw. Wundverschluß wesentliche Anteile der Heilung vorweggenommen werden. Dennoch werden während eines operativen Eingriffs Nozizeptoren gereizt und ihre Axone verletzt. Der lang anhaltende und äußerst heftige Einstrom nozizeptiver Signale führt unausweichlich zur zentralen Sensibilisierung. Postoperative Schmerzen haben ihren Sinn verloren, da wesentliche Anteile der Heilung durch den Eingriff schon vorweggenommen sind. Darüber hinaus schädigen sie durch die erzwungene Ruhigstellung Atmung, Kreislauf und Verdauung und erhöhen so das Risiko für postoperative Folgeerkrankungen, u.a. durch eine Schwächung der Immunabwehr [20].

Präemptive Analgesie

Ziel einer wirkungsvollen Behandlung postoperativer Schmerzen sollte es sein, den als Folge der Gewebsverletzung auftretenden Zustand der Hyperalgesie zu verhindern [5]. Das nozizeptive System muß dafür in einem Zustand normaler Empfindlichkeit gehalten werden. Dieses Ziel läßt sich nur erreichen, wenn sowohl die periphere als auch die zentrale Sensibilisierung der Nozizeption möglichst vollständig unterdrückt werden können.

Die Sensibilisierung und Reizung der Nozizeptoren läßt sich durch ge-

websschonendes Operieren und durch die frühzeitige Gabe von Analgetika und Antiphlogistika bekämpfen. Gegen das Entstehen einer zentralen Sensibilisierung müssen aber geeignete Maßnahmen schon vor dem Eingriff eingeleitet und bis in die postoperative Phase weitergeführt werden. Die wirkungsvollste Abschirmung des ZNS gegen den Einstrom nozizeptiver Signale während der Operation ist die Unterbrechung der peripheren Nervenleitung durch regionalanästhesiologische Maßnahmen oder durch Hemmung der Signalübertragung vom Nozizeptor auf das zentrale Neuron durch hochdosierte Opiode.

Tierversuche haben gezeigt, daß nach Eintritt einer zentralen Sensibilisierung erheblich höhere Opioiddosierungen erforderlich sind, um eine Hemmung der Übertragung nozizeptiver Signale im Rückenmark zu erreichen. Auch beim Menschen weist die Mehrzahl der Befunde darauf hin, daß ein wirkungsvoller Schutz des ZNS während der Operation durch Opiode und/oder Regionalanästhesie das Ausmaß postoperativer Schmerzen und perioperativen Stresses verringern kann.

Auch die Spätfolgen scheinen deutlich vermindert wie die Arbeitsgruppe Gwirtz et al. in einer retrospektiven Studie andeutete [10]. 27 Patienten hatten nach einer Nephrektomie für die postoperative Analgesie eine PCA erhalten. 19 Patienten erhielten zusätzlich eine Spinalanästhesie mit 0,6 mg Morphin, 25 µg Fentanyl und 3,75 mg Bupivacain. Zwei bis zwölf Monate später wiesen diese Patienten hochsignifikant geringere Schmerzzinzidenz und -intensitäten auf und fühlten sich im Alltagsleben auch deutlich weniger behindert als die der Kontrollgruppe.

Das Prinzip der präemptiven Analgesie in der Klinik

Verschiedene Faktoren können zum Entstehen der zentralen Sensibilisierung beitragen: Ausdehnung der rezeptiven Felder, Schwellensenkung der Hinterhornneurone, verstärkte Impulse der Hinterhornneurone bei repetitiver C-Faser-Stimulation, Anstieg der Genexpression. Während die Effekte der präemptiven Analgesie tierexperimentell in verschiedenen Modellen überzeugend demonstriert wurden [4, 26],

lassen sie sich in der Klinik trotz zahlreicher Studien nur schwer nachweisen [4, 6, 14]. Dazu tragen mindestens fünf Problemkreise bei [15]:

Ungenauere Terminologie

Präemptive Analgesie sollte sich auf den gesamten Zeitraum beziehen, während dessen nozizeptive Reize das ZNS erreichen. Dazu zählen auch die pathophysiologischen Veränderungen schon vor der Operation. Auch nach der Operation treten nozizeptive Reize durch Enzym- und Mediatorfreisetzung auf (sekundäre Veränderungen). Wenn sich also der Effekt der präemptiven Analgesie während der deutlich kürzeren Phase eines operativen Eingriffs nicht nachweisen läßt, kann das nicht als Argument gegen die Existenz der präemptiven Analgesie gebraucht werden.

Darüber hinaus bestehen mindestens zwei verschiedene Auffassungen zu präemptiver Analgesie: ist eine Behandlung vor einer Gewebeschädigung effektiver als eine, die danach verabreicht wird? Und: Kann eine perioperative Behandlung den postoperativen Schmerz über die Dauer der antinozizeptiven Behandlung hinaus reduzieren?

Unzureichende afferente Blockade der nozizeptiven Reize

Shir et al. [23] verglichen drei Patientengruppen, die sich in epiduraler, allgemeiner oder kombinierter Anästhesie einer radikalen Prostatektomie unterziehen mußten. Sie konnten nur in der epiduralen Gruppe präemptive analgetische Effekte feststellen, weil nur diese Anästhesieform erlaubte, selbst geringe Grade von unvollständiger Blockade sofort zu bemerken und bereits während der Operation zu behandeln. Die Autoren zogen daraus die Schlußfolgerung, daß eine vollständige Blockade der afferenten nozizeptiven Signale eine notwendige Voraussetzung darstellt, um den postoperativen Schmerz zu reduzieren.

Moller et al. wiesen darauf hin, wie schwierig es ist, eine vollständige Blockade der afferenten Reize zu erzielen. Nur eine komplette epidurale Blockade von T4 bis S5 verhinderte einen Anstieg des Kortisol-Plasma-

Spiegels bei Unterbauchoperationen [17]. Rockemann et al. [22] wiesen nach, daß selbst ein balanciertes Analgesieregime im Gegensatz zur kompletten lokalanästhetischen Blockade während der Operation keine wesentlichen präemptiven Effekte aufweist.

Präemptive Effekte in der Kontrollgruppe

Opiode während der Einleitung einer Narkose, auch die Verwendung von Lachgas sowie die Verwendung von Opioiden in der frühen postoperativen Phase können zu präemptiven Effekten in den Kontrollgruppen führen [9, 18]. Als Folge wird der Unterschied zwischen Verum- und Kontrollgruppen in vielen klinischen Studien immer geringer.

Zu geringe Intensität der nozizeptiven Reize

Der Unterschied zwischen Verum- und Kontrollgruppe wird sehr klein. Darüber hinaus ist es möglich, daß bei schwachen Reizen überhaupt keine zentrale Veränderung der Schmerzverarbeitung auftritt, ein präemptiver analgetischer Effekt also gar nicht auftreten kann.

Probleme der Meßmethodik

Schmerzintensität und Opioidverbrauch sind Routinegrößen in Studien zur präemptiven Analgesie. Jedoch ist der Opioidverbrauch kein besonders guter Parameter zur Messung der präemptiven Analgesie, weil keine gute Korrelation zwischen Schmerzintensität und Opioidverbrauch besteht [16]. Auch bei Anwendung von PCA-Pumpen treten Störfaktoren auf: Stimmung, Angst und Erwartungshaltung beeinflussen den Opioidverbrauch [13], ebenso eine kontinuierliche Backgroundinfusion [7] und die gewählte Bolusgröße [19].

Alle diese Punkte machen es schwierig, die Effekte einer präemptiven Analgesie in der Klinik zu demonstrieren.

Wenn zentrale Sensibilisierung während der Operation und der frühen postoperativen Phase hervorgerufen wird, so stellt sich die Frage nach der relativen Bedeutung dieser beiden Zeiträume. Hierauf gibt es noch keine

Antwort. Kissin [15] äußert jedoch die Vermutung, daß beide Phasen relevanten Einfluß auf die zentrale Sensibilisierung haben. Er begründet seine Ansicht mit der Gegenüberstellung dreier Studien, in denen Regionalanästhesien bei Leistenbruchoperationen durchgeführt werden: Ejelerson et al. [8] testeten den Einfluß auf den postoperativen Schmerz, je nachdem ob die Lidocaininfiltration vor oder nach der Hautinzision durchgeführt wurde. Buggedo et al. [3] testeten die Auswirkungen der zusätzlich verabreichten Ilioinguinal- und Iliohypogastricus-Blockaden in der frühen postoperativen Phase. Tversky et al. [25] führten sowohl einen Feldblock sowie Ilioinguinal- und Iliohypogastricus-Block durch, so daß die Patienten sowohl während der Operation als auch die ersten 8–10 h postoperativ schmerzfrei waren. Alle drei Untersuchungen beobachteten einen präemptiven Effekt. Dieser Effekt war aber am deutlichsten ausgeprägt, wenn die Patienten in beiden Phasen schmerzfrei waren. Er war am schwächsten, wenn die Patienten nur während der Operationsphase antinozizeptiv versorgt waren. Dieser Vergleich mag als Hinweis dafür dienen, daß sehr niedrige postoperative Schmerzintensitäten erzielt werden können, wenn die Antinozizeption sich über die Operation hinweg deutlich in die postoperative Phase hineinzieht.

Die Verantwortlichkeit des Anästhesisten

Die Kenntnis der Nozizeption und der Fortleitung der nozizeptiven Signale ist eine Voraussetzung für eine effiziente Schmerztherapie. Sie erlaubt dem Anästhesisten, gezielt auf den verschiedenen Ebenen therapeutisch einzugreifen.

Ein grundlegendes Problem bei der systemischen Analgesie ist die Dosierung der Opiode: Die Sorge vor dem Auftreten einer Atemdepression verhindert oft die Gabe einer ausreichenden Dosis. Als Hilfestellung sei jedoch darauf hingewiesen, daß nozizeptive Signale viele zentralnervöse Schaltstellen durchlaufen, bis als Ergebnis Schmerz entsteht. Die Verschaltung zwischen Nozizeption, Atemzentrum, Formatio reticularis und limbischem System führen dazu, daß bei Opioid-

gaben keine Atemdepression auftritt, solange die Opiode gegen den Schmerz titriert werden. „Pain, the physiological antagonist of opioid analgesics“ [11]. Schmerz erhöht Wachzustand, Vigilanz, Atem- und Herzfrequenz, während Opiode diesen überhöhten Erregungszustand lediglich auf das normale Niveau herunterregeln.

Die Bekämpfung des akuten Schmerzes ist nicht nur aus humanitären Gründen als ärztliche Pflicht anzusehen, sondern auch wegen der langfristigen Folgen, erhöhte Morbidität und Mortalität, die sich bei fehlender Behandlung für den Patienten ergeben können. Beispiele hierfür sind der Phantomschmerz und die sympathische Reflexdystrophie. Beide Erkrankungen lassen sich in der Regel auf akute Ereignisse zurückführen, die unzureichend behandelt wurden.

Besonders wichtig erscheint die Abschirmung des ZNS bei der Durchtrennung größerer Nerven zu sein wie bei Amputationen. Durch wirksame Analgesie läßt sich nicht nur der postoperative Schmerz lindern, sondern auch der gefürchtete Phantomschmerz verhindern oder zumindest abschwächen. Dieses wird eindrücklich durch die klinischen Arbeiten von Bach et al. [2] und Jahangiri et al. [12] untermauert. Der Anästhesist sollte das Prinzip der präemptiven Analgesie kennen und wissen, daß eine gute Antinozizeption für Amputationen nur mit Lokalanästhetika, evtl. zusammen mit Opioiden möglich ist. Eine Vollnarkose läßt offensichtlich noch nozizeptiven Input durchkommen, der bleibende zentrale Sensibilisierungsvorgänge in Gang setzen kann.

Daraus ergibt sich für den Anästhesisten die Konsequenz, Amputationen und die anschließende Schmerzbehandlung immer mit regionalanästhesiologischen Maßnahmen zu verbinden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte Calcitonin perioperativ für einige Tage gegeben werden, um einer Schmerzkrankheit systemisch vorzubeugen.

Patienten mit manifester oder überstandener sympathischer Reflexdystrophie (SRD) sind in erhöhtem Maße gefährdet, bei einem operativen Eingriff erneut eine SRD zu entwickeln bzw. eine Verschlimmerung der bestehenden Symptomatik zu erfahren.

Frühzeitig eingesetzt zählen sympathikolytische Verfahren der Regionalanästhesie zu den wirksamsten Therapie- und Prophylaxeverfahren bei der SRD. Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen empfiehlt sich bei Patienten mit manifester oder überstandener SRD, soweit technisch möglich, die Durchführung operativer Eingriffe in Regionalanästhesie sowie die postoperative Fortführung einer kontinuierlichen Sympathikolyse, solange starke Schmerzen bestehen.

Schlußbemerkungen

Mit erweiterten Kenntnissen der Schmerzphysiologie ergeben sich Konsequenzen bei der Auswahl der Anästhesieverfahren. Die konsequente perioperative Anwendung der lokal- und regionalanästhesiologischen Verfahren bei Amputationen und anderen Extremitäteneingriffen kann die Inzidenz und Schwere des Phantomschmerzes und der SRD erheblich senken, weil eine zentrale und periphere Sensibilisierung verhindert wird. Damit haben sich klare Indikationen für diese Anästhesieverfahren ergeben. Möglicherweise spielt das auch bei anderen Operationen, z.B. Nephrektomien, eine Rolle, wie die oben zitierte Studie von Gwirtz et al. andeutet [10].

Darüber hinaus stellt sich die Frage, wie weit die Antinozizeption bei Vollnarkosen verbessert werden kann und ob dies klinisch relevante Folgen hat. Anand und Hickey [1] demonstrierten bei 45 Neugeborenen, die sich kardiochirurgischen Operationen unterzogen, eine niedrigere Morbidität und Mortalität, wenn die Narkose mit einer hohen Sufentanildosierung statt einer Morphin-supplementierten Halothananästhesie durchgeführt wurde. Offensichtlich muß der perioperative Streß reduziert werden, um ein besseres „Outcome“ zu erzielen. Welche Bedeutung dabei die verbesserte Analgesie hat, bleibt vorerst noch offen.

Literatur

1. Anand KJS, Hickey PR (1992) **Halothane – morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery.** *N Engl J Med* 326:1–9

2. Bach S, Noreng NF, Tjellden NU (1988) **Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade.** *Pain* 33:297–300
3. Buggedo GJ, Carcamo CR, Mertens RA, Dagnino JA, Munoz HR (1990) **Preoperative percutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0,5% bupivacaine for posthernioraphy pain management in adults.** *Reg Anesth* 15:130–133
4. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R (1993) **Contribution of central neuroplasticity to pathological pain. Review of clinical and experimental evidence.** *Pain* 53:259–285
5. Crile GW (1913) **The kinetic theory and its prevention through anoci-association (shockless operation).** *Lancet* 185:7–16
6. Dahl J, Kehlet H (1993) **The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain.** *Br J Anaesth* 70:434–439
7. Doyle E, Robinson D, Morton NS (1993) **Comparison of patient-controlled analgesia with and without a background infusion after lower abdominal surgery in children.** *Br J Anaesth* 71:670–673
8. Ejelerson E, Andersen HB, Eliassen K, Mogensen T (1992) **A comparison between pre- and postincisional lidocaine infiltration on postoperative pain.** *Anesth Analg* 74:495–498
9. Goto T, Marota JJA, Crosby G (1994) **Nitrous oxide induces preemptive analgesia in the rat that is antagonized by halothane.** *Anesthesiology* 80:409–416
10. Gwirtz KH, Beckes KA, Maddock RP, Gettelfinger GL, Li W (1994) **Subarachnoid opioid analgesia reduces long-term postsurgical pain after nephrectomy.** *Reg Anesth* 19:98–103
11. Hanks GW, Twycross RG (1984) **Pain, the physiological antagonist of opioid analgesics.** *Lancet* 1477–1478
12. Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Dark CH (1994) **Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine.** *Ann R Coll Surg Engl* 76:324–326
13. Jamison RN, Taft K, O'Hara JP, Ferrante FM (1993) **Psychosocial and pharmacologic predictors of satisfaction with intravenous patient-controlled analgesia.** *Anesth Analg* 77:121–125
14. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander JM, Shaw BF (1992) **Preemptive analgesia: Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain.** *Anesthesiology* 77:429–446
15. Kissin I (1996) **Pre-emptive analgesia – Why its effect is not always obvious.** *Anesthesiology* 84:1015–1019

16. Lehmann KA (1984) **On-Demand-Analgesie: Neue Möglichkeiten zur Behandlung akuter Schmerzen.** *Arzneimittelforschung* 34 (9A):1108–1114
17. Moller IW, Rem J, Brandt MR, Kehlet H (1982) **Effect of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycemic response to surgery.** *Acta Anaesthesiol Scand* 26:56–58
18. O'Connor TC, Abram SE (1995) **Inhibition of nociception-induced spinal sensitization by anesthetic agents.** *Anesthesiology* 82:259–266
19. Owen H, Plummer JL, Armstrong I, Mather LE, Cousins MJ (1989) **Variables of patient-controlled analgesia: 1. Bolus size.** *Anaesthesia* 44:7–10
20. Page GG, Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC (1993) **Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats.** *Pain* 54:21–28
21. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ (1993) **Preoperative morphine preempts postoperative pain.** *Lancet* 342:73–75
22. Rockemann MG, Seeling W, Bischof C, Börstinghaus D, Steffen P, Georgieff M (1996) **Prophylactic use of epidural mepivacaine/morphine, systemic diclofenac, and metamizole reduces postoperative morphine consumption after major abdominal surgery.** *Anesthesiology* 84:1027–1034
23. Shir Y, Raja SN, Frank SM (1994) **The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesia requirements in patients undergoing radical prostatectomy.** *Anesthesiology* 80:49–56
24. Tölle TR, Castro-Lopes JM, Coimbra A, Zieglergänsberger W (1990) **Opiates modify induction of c-fos proto-oncogene in the spinal cord of the rat following noxious stimulation.** *Neurosci Lett* 111:46–51
25. Tverskoy M, Cozaco C, Ayache M, Bradley EL, Kissin I (1990) **Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia.** *Anesth Analg* 70:29–35
26. Woolf CJ, Chong MS (1993) **Preemptive analgesia – treating postoperative pain by preventing establishment of central sensitization.** *Anesth Analg* 77:362–379
27. Zimmermann M (1996) **Physiologie von Nozizeption und Schmerz.** In: Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfisch HP, Seemann H (Hrsg) *Psychologische Schmerztherapie.* Springer, Berlin Heidelberg New York, S 59–104