



ONLINE ERSCHIENEN AM 01.02.2019

Hochdosierte Opiat-Therapie bei Schmerzpatienten - nützlich oder schädlich?

Prof. Dr. Justus Benrath; Redaktion: CME-Verlag

Zusammenfassung

In den folgenden Kapiteln lernen Sie zunächst die neurobiologischen Zusammenhänge der Opiat-induzierten Analgesie kennen. Wie wirken Opiate in der Anästhesie und in der Schmerztherapie und welche Erklärungsmodelle gibt es für das in der klinischen Praxis zu beobachtende Phänomen, das Opiate nicht immer über einen längeren Zeitraum gut wirken. Welche Mechanismen führen zur Opiat-induzierten Toleranz?

Ein besonderes Augenmerk wird auf die Opiat-induzierte Hyperalgesie und deren neurobiologischen Hintergründe gelegt und schließlich werden Behandlungsoptionen für Patienten mit einer Opiat-induzierten Hyperalgesie dargestellt.

Anhand der aktuellen LONTS-Leitlinien, werden sinnvolle Opiat-Dosierungen und

die Nutzen-Risiko-Frage der Therapie mit hochdosierten Opiaten diskutiert.

Lernziele

Wenn Sie diese Fortbildung absolviert haben ...

- wissen Sie, welche Mechanismen der Opiat-induzierten Analgesie bzw. der Opiat-induzierten Toleranz zugrunde liegen,
- kennen Sie die neurobiologischen Hintergründe der Opiat-induzierten Hyperalgesie (OIH),
- sind Sie in der Lage, adäquate Therapiemaßnahmen bei OIH einzuleiten,
- kennen Sie die Empfehlungen der aktuellen LONTS-Leitlinien zur hochdosierten Opiat-Therapie bei Schmerzpatienten.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (e-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. **Die Teilnahme ist kostenfrei.**

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP in der Kategorie I mit 2 CME-Punkten zertifiziert. Sie ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Wenn Sie in der abschließenden Lernerfolgskontrolle mindestens 70% der Fragen richtig beantworten erhalten Sie 2 CME-Punkte.

Redaktionelle Leitung / Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Mit freundlicher Unterstützung von:
medherence – Gesundheits- und Versorgungsmanagement

Zentrale Sensibilisierung unter inhalativer Anästhesie

Der vorliegende tierexperimentelle Aufbau veranschaulicht die neurobiologischen Zusammenhänge bei der zentralen Sensibilisierung unter inhalativer Anästhesie. Alle Tiere in diesem Versuch lagen in Narkose, wurden intubiert und beatmet, arteriell und venös kanüliert.

Bei dem Versuch wurde zunächst der Nervus Ischiadicus des Versuchstiers frei präpariert, und mit einer Elektrode umfasst. Anschließend wurde im Hinterhorn des Rückenmarks mittels einer Glaselektrode ein Feldsummenpotential abgeleitet.

Eine Reizung der Elektrode am Ischiasnerv führte dazu, dass zuerst A β -Fasern und - mit einer Verzögerung von ungefähr 80ms - C-Fasern im Rückenmark abgeleitet wurden. Im weiteren Verlauf wurde der Reiz alle 5 Minuten ausgelöst und die Größe des C-Faser evozierten Potentials auf 100 normiert. Es zeigte sich, dass über einen stabilen Zeitraum die Größe des C-Faser evozierten Potentials konstant gleich groß blieb.

Im nächsten Schritt wurde die Elektrode, die um den Nervus Ischiadicus herumgeschlungen war, einmalig stark erregt. Dadurch wurde das C-Faser evozierte Potential im Rückenmark deutlich größer. Durch einen einmaligen Reiz hatte sich die Reizübertragungsstärke im Hinterhorn des Rückenmarks dramatisch verändert.

Das Experiment konnte zeigen, dass extrem starken Schmerzen unter Vollnarkose offensichtlich dazu führen, dass sich das Reizantwortverhalten an der Synapse im Hinterhorn des Rückenmarks deutlich verändert. Der Effekt war unabhängig davon, ob eine Vollnarkose mit Isofluran oder mit Sevofluran durchgeführt wurde. In beiden Fällen konnte durch einen einzigen Reiz eine starke Änderung im Feldsummenpotential bewirkt werden.

Im nächsten Schritt erhielten die Versuchstiere Fentanyl, so wie es auch Patienten zur Narkose erhalten. Zunächst wurden 6 μ /kg/h gegeben. Dies wirkte

sich noch kaum aus. Mit zunehmender Medikamenten-Dosis reduziert sich die Größe dieses Feldsummenpotentials erwartungsgemäß.

Das Experiment konnte zeigen, dass die Größe des C-Faser evozierten Potentials unter Fentanyl dosisabhängig abnimmt.

Antinozizeptive Wirkung von Opioiden

Eine Synapse im Hinterhorn des Rückenmarks hat eine präsynaptische und postsynaptische Seite. In den Vesikeln der präsynaptischen Seite ist Glutamat gespeichert.

Durch einen Reiz von außen, verschmelzen diese Vesikel mit Hilfe von Calcium. Glutamat wird freigesetzt und kann auf der gegenüberliegenden Seite eine nozizeptive Information weiterleiten. Wird nun ein Opiat gegeben, passiert folgendes:

1. Die μ -Opiatrezeptoren auf der präsynaptischen Seite, werden durch den Agonisten gehemmt, Glutamat freizusetzen.
2. Durch einen intrazellulären Weg über die Proteinkinase A werden AMPA Rezeptoren, die das Ziel des Glutamats sind, in ihrer Aktivität reduziert.
3. Durch einen Kaliumstrom wird die Zelle auf der postsynaptischen Seite weniger stark erregbar, sogenannte „Hyperpolarisation“.

Alle drei zellulär nachweisbaren Mechanismen führen zu den erwartbaren analgetischen Effekten der Opiate.

Toleranzentwicklung

Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass die Dauergabe von Opiaten nicht automatisch immer den gleichen analgetischen Effekt bewirkt.

So ist zu beobachten, dass Patienten auf der Intensivstation, die über längere Zeit, das heißt über mehrere Tage hinweg, mit Opiaten zur Analgosedierung versorgt werden müssen, sich offensichtlich an diese Opiatdosierung gewöhnen. Bei diesen Patienten ist es häufig erforderlich, die Opioid-Dosis täglich zu erhöhen, um den gleichen klinischen Effekt zu

erzielen. Die durchgeführte Sufentanil Analgosedierung muss, um den gleichen sedierenden Effekt zu erzielen, alle 24 Stunden deutlich erhöht werden.

Wie kommt es zu dieser Toleranzentwicklung?

Ein Blick in die zellulären Mechanismen zeigt, dass der Opiatrezeptor über ein G-Protein funktioniert. Hohe Opiatdosierungen führen offensichtlich dazu, dass das G-Protein vom Rezeptor intrazellulär abgekoppelt wird. Die analgetische Wirkung des Opiats auf den Opiatrezeptor lässt somit im Verlauf der Therapie nach.

Ein weiterer Effekt der lang anhaltenden, hochdosierten Erregung ist, dass Opiatrezeptoren komplett von der Zelloberfläche verschwinden. In Folge dessen wird mehr Opiat benötigt, um die restlichen Rezeptoren, die auf der postsynaptischen Seite liegen, erregen zu können.

Ferner ist bekannt, dass es beim Verschwinden von Opiatrezeptoren von der Zelloberfläche Unterschiede zwischen den verschiedenen Opiatrezeptortypen gibt: so werden Kappa-Opiatrezeptoren weniger stark internalisiert als μ -Opiatrezeptoren.

Einsatz von Fentanyl

Um die klinische Narkosesituation realistisch abzubilden erhielten die Versuchstiere im oben genannten Versuch zunächst Fentanyl in einer Dosis von 40 μ /kg und anschließend eine Fentanyl Dauerdosierung von 96 μ /kg/h.

Nach der initialen Fentanyl-Gabe zeigte sich eine deutliche Reduktion des C-Faser evozierten Potentials, was ein Hinweis auf eine gute analgetische Wirkung bedeutet.

Nach etwa einer Stunde unter Isofluran-Narkose plus Fentanyl wurde wiederum ein einmaliger starker Schmerzreiz gesetzt, in dessen Folge sich eine Langzeitpotenzierung im Rückenmark zeigte. Offensichtlich schützt Fentanyl, obwohl es gut analgetisch wirkt, nicht vor Langzeitpotenzierung, vor zentraler Sensibilisierung.

Weitere Untersuchungsreihen konnten zeigen, dass dieser Effekt dosisabhängig ist. Wurde wenig Opiat eingesetzt, konnte eine starke Langzeitpotenzierung beobachtet werden. Wurde ein mittlerer Dosisbereich verwendet, konnte eine Langzeitpotenzierung verhindert werden. Unter hoher Opiat-Dosis war eine Langzeitpotenzierung jedoch auslösbar.

Fazit: Je mehr Opiat gegeben wird, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, eine Langzeitpotenzierung auslösen. In einem mittleren Opiatbereich ist das offensichtlich nicht möglich. Dieser zunächst eigen-tümlich anmutende Zusammenhang wird im folgenden erklärt.

Wenn Opiatrezeptoren stark erregt werden, können NMDA Rezeptoren über die Proteinkinase C (PKC), phosphoryliert werden. Das bedeutet eine erhöhte Aktivierung. Je länger und je mehr Opiat verabreicht wird - wie in dem Versuchsaufbau gezeigt - umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass nicht nur die analgetische Wirkung nachlässt, sondern auch, dass eine Langzeitpotenzierung ausgelöst wird.

Die Phosphorylierung des NMDA Rezeptors ist eine wichtige Erklärung für die Opiat-induzierte Hyperalgesie und für die Opiat-induzierte Toleranz. Was die Opiat-induzierte Toleranz angeht, lassen sich diese komplexen zellulären Mechanismen unmittelbar auf die klinische Situation übertragen.

Bereits im Jahr 2005 hat die Arbeitsgruppe von Herrn Koppert aus Hannover diese Zusammenhänge in ihrem Review-Artikel „Mr. Jekyll und Dr. Hyde der Opiattherapie“ beschrieben und bildlich dargestellt. Die Autoren zeigen, dass wenn ein Opiat über eine längere Zeit gegeben wird, also zum Beispiel auf der Intensivstation oder Remifentanyl zur Dauergabe intraoperativ, der analgetische Effekt nachlässt. Zudem lässt sich klinisch beobachten, dass es bei längerer Anwendung sogar zu einer Schmerzverstärkung im Sinne einer Hyperalgesie kommen kann.

Die Theorie der Gegenregulation beschreibt den Zusammenhang anschaulich. Die durch die Medikamentengabe

ausgelösten antinozizeptiven Mechanismen führen gleichzeitig zu einer Gegenregulation indem pronozizeptive Mechanismen ausgelöst werden.

Die Summe dieser beiden gegenläufigen Effekte zeigt sich in einer Abnahme der Wirkung des Opiats. Die Analgesiestärke wird immer geringer. Es tritt ein Toleranzeffekt ein. Wird das Opiat abgesetzt, verschwinden die antinozizeptiven Mechanismen innerhalb kurzer Zeit. Anders verhält es sich hingegen bei den pronozizeptiven Mechanismen. Es dauert einige Zeit, bis sich der Körper wieder fein reguliert hat. Dieser Mechanismus zeigt sich als Opiat-induzierte Hyperalgesie.

Dass dieser Zusammenhang klinisch relevant ist, verdeutlicht das nachfolgende Beispiel: Immer wieder beobachtet man Patienten im Aufwachraum, die Opiate zur Therapie postoperativer Schmerzen erhalten ohne jedoch eine ausreichende Wirkung zu berichten. Diese Patienten erhalten dann oftmals mehr und mehr Opiate, und verspüren dennoch Schmerzen. Dann liegt der Verdacht nah, dass sich diese Patienten in dem Teil der Regulation von pro- und antinozizeptiven Mechanismen befinden, indem die pronozizeptive Mechanismen noch überwiegen.

Wirkung von S(+)-Ketamin

Der NMDA Rezeptor ist von zentraler Bedeutung in der Opiat-induzierten Hyperalgesie. Auch bei der Opiat-induzierten Toleranz spielt er eine gewichtige Rolle. Es liegt also nah, den NMDA Rezeptor zu blockieren, um so die Schmerztherapie zu verbessern. Hierfür steht uns in der Klinik ein lange bekanntes Medikament, nämlich S(+)-Ketamin oder Ketamin, zur Verfügung.

In einer weiteren Untersuchungsphase wurde die Wirkung von Ketamin auf die Auslösung und die Aufrechterhaltung einer zentralen Sensibilisierung überprüft. Nach einer Stunde Narkosedauer erhielten die Versuchstiere Ketamin. Die Dosierung war subanästhetisch und hatte keinen Einfluß auf die akute Nozizeption. Nach einer weiteren Stunde wurde ein hochfrequenter Reiz ausgelöst, die Langzeitpotenzierung wurde jedoch unter-

drückt. Die Grafik rechts zeigt den Verlauf. Der Versuch beweist, dass die Blockade des NMDA Rezeptor noch bevor die Patienten intraoperativ einen starken Schmerzreiz erfahren, das Rückenmark vor einer Langzeitpotenzierung schützt.

Verändert man hingegen den Versuchsaufbau und löst zuerst die Langzeitpotenzierung aus und gibt anschließend Ketamin, dann lässt sich diese Sensibilisierung nicht wieder rückgängig machen.

Fazit: die frühzeitige Gabe von Ketamin schützt das Rückenmark vor Sensibilisierungsmechanismen.

Die Gabe von Fentanyl führt zu einer dramatischen Reduktion des C-Faser evozierten Potentials. Klinisch bedeutete das eine gute Analgesie. Anschließend lässt sich jedoch eine Langzeitpotenzierung auslösen. Diesen Befund kennen Sie bereits.

Dem gegenüber verhindert die gleichzeitige Gabe von Fentanyl und Ketamin die Langzeitpotenzierung, trotz guter Analgesie.

Fazit: Die Kombination von Fentanyl, also einem hoch wirksamen Opiat, plus Ketamin, führt zu einer guten Analgesie und zum Schutz vor Langzeitpotenzierung. Dieser Vorteil lässt sich in der klinischen Realität ebenfalls gut beobachten.

Fentanyl-induzierte Hyperalgesie

In einem anderen Versuchsaufbau hat die Gruppe von Célèrier ebenfalls das Phänomen der Fentanyl-induzierten Hyperalgesie untersucht. In ihren Experimenten haben die Forscher die Druckschmerzschwelle von Versuchstieren beobachtet. Den Tieren wurde zunächst ein Gewicht von 300 Gramm auf die Pfote gelegt, woraufhin diese die Pfote wegzo-gen.

In der folgenden Phase des Experiments wurde den Tieren NaCl intraperitoneal gespritzt. Die Druckschmerzschwelle veränderte sich nicht, auch nicht während einiger Stunden und auch nicht während einiger Tage nach der NaCl-Gabe. Anschließend wurden die Versuchstiere mit Fentanyl behandelt. Die Druckschmerz-

schwelle stieg auf das Doppelte an, nämlich von 300 Gramm auf 600 Gramm. Erst bei dieser Belastung zogen die Tiere ihre Pfote weg. Der Aufbau zeigt, dass Fentanyl gut wirkt und die Tiere ausreichend analgisiert sind. Auch an den Folgetagen erhielten die Tiere jeweils 60 µg Fentanyl. Dabei zeigte sich, dass die Druckschmerzschwelle am 1., am 2. und am 3. Folgetag reduziert war, bis sie am Tag 4 wieder Normalität erreicht hatte. Dieser Befund ist ein Beweis dafür, dass auch wache Tiere eine Opiat-induzierte Hyperalgesie entwickeln.

Auch in diesem Experiment haben die Autoren Ketamin eingesetzt. Analog dem oben beschriebenen Laborexperiment erhielten die Versuchstiere erst Ketamin und danach Fentanyl. Dabei wurde eine Verdoppelung der Druckschmerzschwelle beobachtet. Diese normalisiert sich nach etwa sechs Stunden. Unter Ketamin war die Druckschmerzschwelle am Tag 1 vollkommen normal, während sie ohne Ketamin deutlich reduziert war.

Auch in diesem Experiment konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Opiat plus Ketamin zu dem positiven Effekt einer guten Analgesie und der Verhinderung der Opiat-induzierten Hyperalgesie führt.

Dosierung

Die oben beschriebenen Zusammenhänge lassen sich gut auf die klinische Situation übertragen. Nachfolgend werden einige bewährte Dosierungen vorgestellt.

Zunächst eine antihyperalgetische Ketamindosierung für den OP-Bereich. Präoperativ bedeutet in diesem Fall nicht prä-anästhetisch oder prä-anästhesiologisch, sondern, dass der Patient zunächst narkotisiert wird und einen Ketamin-Bolus von 0,5mg/kg erst vor dem eigentlichen operativen Trauma erhält. Während des Eingriffs können als Ersatz für einen Periduralkatheter beispielsweise 0,2 mg/kg/h als Infusion verabreicht werden. Sofern die organisatorischen Voraussetzungen gegeben sind, sollte die Ketamingabe in einer Minimaldosierung von 0,1mg/kg/h für die ersten

ein bis zwei Tage nach dem Eingriff fortgesetzt werden.

Diese geringe Dosierung hat sich auch bei Patienten bewährt, die sich mit einer hohen Opiat-Dosis vorstellen und dennoch unter starken Schmerzen leiden. Bei diesen Patienten wird 0,1mg/kg/h Ketamin beispielsweise über eine PCA-Pumpe gegeben. Dieses Verfahren stößt auch bei den peripheren Stationen auf eine höhere Akzeptanz.

Eine weitere Therapieoption ist Clonidin, das bekanntlich antianalgetisch wirkt und sich für die intraoperative Anwendung sehr gut eignet.

LONTS-Leitlinien

Was steht in den LONTS-Leitlinien zum Thema „hochdosierte Opiatgabe“? Was bedeutet Hochdosistherapie? Sind das 100 mg Morphinäquivalent am Tag oder 1 g Morphinäquivalent am Tag oder 10 g Morphinäquivalent am Tag?

In den LONTS-Leitlinien gibt es hierzu eindeutige Vorgaben. Dort wird gefordert:

„Vor Erhöhungen der Dosis auf > 120 mg/d orales Morphinäquivalent sind die Indikation einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sowie anderer Therapieoptionen und mögliche missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Medikamente zu überprüfen.“

Und im Kommentar heißt es:

„Vor einer Dosiserhöhung > 120 mg/Tag orales Morphinäquivalent ist zu überprüfen: Liegt eine relevante Toleranzentwicklung vor? Gibt es Hinweise für die Entwicklung einer Opioidabhängigkeit? Liegen andere Hinweise für eine mögliche missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Medikamente vor? Ist der/die Patient/in ggf. mit einem Opioidauslassversuch einverstanden? Gibt es Therapiealternativen?“

Fazit: Opiat-induzierte Toleranz und Opiat-induzierte Hyperalgesie haben bereits Einzug in die LONTS-Leitlinien gefunden. Es sind also nicht lediglich theoretische Überlegungen sondern klinisch relevante Phänomene.

Der Punkt 29 der LONTS liefert ebenfalls klare Handlungsanweisungen:

Vorgehen bei Wirkungsabnahme:

- Reevaluation der Indikation der Opiatgabe
- Differentialdiagnosen bei Wirkungsabnahme
- Krankheitsprogression
- Toleranzentwicklung
- Opioidbedingte Hyperalgesie
- Fehlgebrauch, Missbrauch oder eine Substanzabhängigkeit

In vielerlei Hinsicht hat sich die LONTS-Leitlinie als nützliches Hilfsmittel für den klinischen Alltag erwiesen. Dort wird beispielsweise auch definiert: Was ist ein Fehlgebrauch, was ist Missbrauch, was ist Abhängigkeit?

Und auch die Phänomene Toleranz und Opioidbedingte Hyperalgesie, die zu Beginn dieser Fortbildung zellulär und intrazellulär hergeleitet wurden, wurden aufgrund ihrer klinischen Implikation hier aufgetragen.

Einsatz von hochdosierten Opioiden

Hochdosierte Opiate sind unverzichtbar für die Schmerztherapie unter Narkose, die postoperative Schmerztherapie aber auch chronische Schmerztherapie und nicht zuletzt die Tumorschmerztherapie. Das Wissen um Opioid-Wirkungen und -Nebenwirkungen muss allerdings beherrscht werden, auch wenn dies zu nächst banal erscheint.

Phänomene wie Opiat-induzierte Toleranz und Opiat-induzierte Hyperalgesie durch hohe Dosierungen und durch zu lange Anwendung sind klinisch äußerst relevant und müssen stets im Auge behalten werden. Therapieregime wie niedrig dosiertes Ketamin können Opiat-induzierte Hyperalgesie erfolgreich verhindern.

Behandler sollten bei Wirkungsabnahme ihr Augenmerk jedoch nicht allein auf Toleranz und Hyperalgesie richten, sondern auch auf die anderen Kriterien achten, die in den LONTS-Leitlinien als mögliche Ursachen einer Abnahme der Wir-

kung von hochpotenten und selbstverständlich in der Schmerztherapie einzusetzenden Opioiden festgeschrieben sind.

Literatur

Benrath et al., *Anesthesiology* 2004; 100:1545–51

Hofbauer R. et al: *European Journal of Anaesthesiology* (1999), 16:10:702-707

Benrath J et al., *British Journal of Anaesthesia* (2005) 95 (4):518–23

Koppert W, *Schmerz* 2005, 19:386–394

Célèrier E et al., Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*. 2000 Feb;92(2):465-72.

Schmerz 2015, 29:109-130

Bildnachweis:

© sudok1, Fotolia.com

Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche neurobiologischen Zusammenhänge bei der zentralen Sensibilisierung unter inhalativer Anästhesie konnten Benrath und Kollegen tierexperimentell nachweisen?

- Wiederholte, konstant starke Schmerzreize führen unabhängig vom verwendeten Narkosemittel bereits nach kurzer Zeit zu einem signifikanten Anstieg des C-Faser evozierten Potentials.
- Unter Isofluran-Narkose führten wiederholte, konstant starke Schmerzreize zu einem Absinken des C-Faser evozierten Potentials.
- Extrem starke Schmerzen unter Vollnarkose führen zu einer deutlichen Veränderung des Reizantwortverhaltens an der Synapse im Hinterhorn des Rückenmarks.
- Die Veränderung des Reizantwortverhaltens an der Synapse im Hinterhorn des Rückenmarks war unter Sevofluran-Narkose größer als unter der Isofluran-Narkose
- Alle Antworten a) bis d) sind richtig.

? Im Verlauf des Experiments erhielten die Versuchstiere unterschiedliche Dosen Fentanyl. Welche Dosis-Wirkbeziehung zeigte sich hierbei?

- Bereits die Initialdosis von 6 µ/kg/h führte zu einem 25-prozentigen Rückgang des C-Faser evozierten Potentials.
- Die Erhöhung der Dosis auf 12 µ/kg/h führte zu keiner weiteren Reduktion des C-Faser evozierten Potentials im Vergleich zur Initialdosis 6 µ/kg/h.
- Erst ab der 8-fachen Initialdosis (48 µ/kg/h) konnte ein weiterer Rückgang des C-Faser evozierten Potentials beobachtet werden.
- Ab einer Dosis von 96 µ/kg/h steigt die Größe des C-Faser evozierten Potentials sprunghaft an.
- Alle Antworten a) bis d) sind falsch.

? Welche zellulären Mechanismen führen zu den erwartbaren analgetischen Effekten der Opiate?

- Präsynaptische Hemmung – Reduktion der Aktivität von AMPA-Rezeptoren – Hyperpolarisation durch Kalium-einstrom auf der postsynaptischen Seite
- Postsynaptische Hemmung – Reduktion der Aktivität von AMPA-Rezeptoren – Depolarisation durch Kalium-einstrom auf der postsynaptischen Seite
- Präsynaptische Hemmung – Aktivierung der NMDA-Rezeptoren – Hyperpolarisation durch Kalium-einstrom auf der postsynaptischen Seite
- Präsynaptische Hemmung – Reduktion der Aktivität von AMPA-Rezeptoren – Depolarisation durch Calcium-einstrom auf der postsynaptischen Seite
- Postsynaptische Hemmung – Reduktion der Aktivität von AMPA-Rezeptoren – Kalium-einstrom auf der präsynaptischen Seite.

? Welche zellulären Mechanismen führen zur opioidinduzierten Toleranz?

- Intrazelluläre Abkoppelung des G-Proteins vom Rezeptor
- Verstärkte Ausschüttung von Glutamat
- Internalisierung der Opiatrezeptoren
- Alle Antworten sind richtig
- Nur die Antworten a) und c) sind richtig

? Welche Dosisabhängigkeit zeigte Fentanyl hinsichtlich der Blockade der zentralen Sensibilisierung im Tierexperiment von Benrath und Kollegen?

- Eine niedrige Opiat-Dosis konnte eine Langzeitpotenzierung verhindern.
- Eine mittlere Opiat-Dosis konnte eine Langzeitpotenzierung verhindern.
- Eine mittlere Opiat-Dosis konnte eine Langzeitpotenzierung nicht verhindern.
- Eine hohe Opiat-Dosis konnte eine Langzeitpotenzierung verhindern.
- Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Fentanyl-Dosis und dem Schutz vor Langzeitpotenzierung.

? Welche Mechanismen beschreibt die Arbeitsgruppe von Herrn Koppert aus Hannover in ihrem Review-Artikel „Mr. Jekyll und Dr. Hyde der Opiattherapie“?

- Wird ein Opiat über eine längere Zeit gegeben, werden antinozizeptive Mechanismen angesprochen.
- Wird ein Opiat über eine längere Zeit gegeben, werden gleichzeitig pronozizeptive analgetische Mechanismen induziert.
- Die Summe dieser beiden gegenläufigen Effekte zeigt sich in einer Abnahme der Wirkung des Opiats (Toleranzeffekt).
- Wird das Opiat abgesetzt, verschwinden die antinozizeptiven Mechanismen innerhalb kurzer Zeit. Nicht so die pronozizeptiven Mechanismen. Es dauert einige Zeit, bis die sich der Körper wieder fein reguliert hat. Es kommt zur Opiat-induzierten Hyperalgesie.
- Alle Antworten a) bis d) sind richtig.

? Welchen Einfluß von Ketamin auf den NMDA-Rezeptor konnten Benrath und Kollegen tierexperimentell nachweisen?

- Die Hemmung des NMDA-Rezeptors durch Ketamin ist stark dosisabhängig.
- Ketamin kann den NMDA-Rezeptor nur hemmen, wenn es mindestens eine Stunde vor Einleitung der Narkose gegeben wird, da sich dadurch die anästhetischen Effekte potenzieren.
- Wird der NMDA-Rezeptor blockiert noch bevor die Patienten intraoperativ einen starken Schmerzreiz erfährt, wird das Rückenmark vor einer Langzeitpotenzierung geschützt.
- Hochdosiertes Ketamin kann eine Langzeitpotenzierung rückgängig machen.
- Alle Antworten a) bis d) sind falsch.

? Opiat-induzierte Toleranz und Opiat-induzierte Hyperalgesie haben mittlerweile Einzug in die LONTS-Leitlinien gefunden. Welche der nachfolgenden Empfehlungen werden unter dem Punkt 24 der Leitlinie ausgesprochen?

- Vor Erhöhungen der Dosis auf > 60 mg/d orales Morphinäquivalent sind die Indikation einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sowie anderer Therapieoptionen und mögliche missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Medikamente zu überprüfen.
- Vor Erhöhungen der Dosis auf > 80 mg/d orales Morphinäquivalent sind die Indikation einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sowie anderer Therapieoptionen und mögliche missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Medikamente zu überprüfen.
- Vor Erhöhungen der Dosis auf > 100 mg/d orales Morphinäquivalent sind die Indikation einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sowie anderer Therapieoptionen und mögliche missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Medikamente zu überprüfen.
- Vor Erhöhungen der Dosis auf > 120 mg/d orales Morphinäquivalent sind die Indikation einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sowie anderer Therapieoptionen und mögliche missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Medikamente zu überprüfen.
- Vor Erhöhungen der Dosis auf > 180 mg/d orales Morphinäquivalent sind die Indikation einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sowie anderer Therapieoptionen und mögliche missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Medikamente zu überprüfen.

? Der Punkt 29 der LONTS-Leitlinien widmet sich dem Vorgehen bei Wirkungsabnahme. Welche Empfehlungen werden in diesem Zusammenhang ausgesprochen?

- Bei einer Wirkungsabnahme soll zunächst eine Umstellung von langwirksamen auf kurzwirksame Präparate unternommen werden.
- Bei einer Wirkungsabnahme sollte die Therapie für 8-12 Wochen unterbrochen werden, um Gewöhnungseffekten entgegen zu wirken.
- Bei einer Wirkungsabnahme soll die Dosis kurzfristig auf > 120 mg/d orales Morphinäquivalent gesteigert werden.
- Bei einer Wirkungsabnahme soll eine Reevaluation durchgeführt werden.
- Bei der Langzeitanwendung von Opioiden ist eine Wirkungsabnahme unausweichlich. Hierüber muss der Patient aufgeklärt werden.

? Hochdosierte Opiate sind unverzichtbar bei der Versorgung von Schmerzpatienten. Welche der nachfolgenden allgemeinen Empfehlungen zur Minimierung möglicher Risiken einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika ist falsch?

- Behandler sollten genaue Kenntnisse der Wirkungen und Nebenwirkungen der Opiode besitzen.
- Behandler sollten Phänomene wie Opiat-induzierte Toleranz und Opiat-induzierte Hyperalgesie durch hohe Dosierungen und durch zu lange Anwendung stets im Auge behalten.
- Behandler sollten bei Wirkungsabnahme ihr Augenmerk primär auf Toleranz und Hyperalgesie richten
- Zur Vermeidung der Opiat-induzierte Hyperalgesie sollten Therapieregime wie niedrig dosiertes Ketamin zur Anwendung kommen.
- Behandler sollten bei Wirkungsabnahme eine Reevaluation der Indikation der Opiatabgabe durchführen.