

## Teil I

1	<b>Der Schmerz als Teil des protektiven Systems</b> . . . . .	3
1.1	Auswirkungen akuter Schmerzen auf den Organismus . . . . .	3
1.2	Gründe für ungenügende Schmerztherapie. Die 11 Mythen . . . . .	5
2	<b>Neurophysiologische Grundlagen des Schmerzes</b> . . . . .	11
2.1	Unterschiedliche Schmerzqualitäten . . . . .	12
3	<b>Hinterhorn des Rückenmarks - Modulation nozizeptiver Afferenzen</b> . . . . .	15
3.1	Verstärkung und Chronifizierung von Schmerzen . . . . .	15
3.2	Glutamatrezeptoren, pronozizeptives Rezeptorsystem . . . . .	20
3.3	Stickstoffmonoxid (NO), Mediator für chronische Schmerzen . . . . .	22
3.4	Deszendierendes antinozizeptives System . . . . .	23
3.5	Reflektorische Schmerzsyndrome . . . . .	25
4	<b>Neurophysiologische Grundlagen chronischer Schmerzen</b> . . . . .	27
4.1	Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses . . . . .	27
4.2	Supraspinale Engramme chronischer Schmerzen . . . . .	29
4.3	Psychisch bedingter Schmerz . . . . .	32
5	<b>Supraspinale Schmerzleitung und Schmerzverarbeitung</b> . . . . .	35
5.1	Faktoren, die eine Schmerzempfindung beeinflussen . . . . .	37
6	<b>Opioide zur Therapie von Schmerzen</b> . . . . .	39
6.1	Vermittlung der Opioidwirkung über spezifische Rezeptoren . . . . .	40
6.1.1	Opioidrezeptoren und nozizeptive Afferenzen . . . . .	40
6.1.3	Opioidrezeptoren und extrapyramidal-motorisches System . . . . .	41
6.1.4	Opioidrezeptoren und Kreislaufregulation . . . . .	43
6.1.5	Intrathalamische Opioidrezeptoren . . . . .	44

7	<b>Affinität, intrinsische Aktivität und Lipophilie der Opioide . . .</b>	<b>45</b>
8	<b>Rezeptorinteraktion von Agonisten, Antagonisten und partiellen Agonisten . . . . .</b>	<b>51</b>
8.1	Wirkungsstärke der Opioidagonisten . . . . .	51
8.2	Wirkungsmechanismus der Agonisten/Antagonisten . . . . .	52
8.2.1	Unterschiedliche Rezeptorpopulationen für Opioide . . . . .	54
8.2.2	Opioidsubpopulationen . . . . .	59
8.3	Topographische Verteilung der Opioidrezeptoren . . . . .	60
8.4	Klinische Bedeutung der $\kappa$ -Liganden . . . . .	62
9	<b>Die wichtigsten Wirkungen und Nebenwirkungen der Opioide . . . . .</b>	<b>63</b>
9.1	Analgetische (antinozizeptive) Wirkung . . . . .	63
9.1.1	Opioidrefraktäre Schmerzen . . . . .	64
9.1.2	Opioidnichtrefraktäre Schmerzen . . . . .	69
9.1.3	Opioide bei viszeralen Schmerzen . . . . .	70
9.1.4	Schmerzen, die auf Opioide sehr gut ansprechen . . . . .	71
9.1.5	Opioide bei Schmerzen nichtmaligner Ursache . . . . .	72
9.2	Opioidbedingte Nebenwirkungen . . . . .	74
9.2.1	Atemdepression . . . . .	74
9.2.2	Bedeutung unterschiedlicher Rezeptoren für die opioidspezifische Atemdepression . . . . .	76
9.2.3	Vigilanz als Führungsgröße der opioidbedingten Atemdepression . . . . .	79
9.2.4	Faktoren, die eine opioidbedingte Atemdepression beeinflussen . . . . .	81
9.3	Hypnosedative Wirkung . . . . .	82
9.3.1	Hypnotischer Anteil der Narkose, obligater Bestandteil eines Narkoseregimes . . . . .	83
9.3.2	$\kappa$ -Opioide und hypnosedative Wirkung . . . . .	84
9.3.3	$\mu$ -Opioide und hypnosedative Wirkung . . . . .	86
9.4	Rezeptoraffinität und Rezeptorselektivität . . . . .	91
9.5	Epileptogene Effekte der Opioide . . . . .	96
10	<b>Antitussive Wirkung der Opioide . . . . .</b>	<b>97</b>
11	<b>Sucht- und Abhängigkeitspotential der Opioide . . . . .</b>	<b>99</b>
11.1	Neuronal-molekularbiologische Veränderungen bei Sucht- und Abhängigkeitsentwicklung . . . . .	100
11.2	Sucht- und Abhängigkeit bei Schmerzpatienten unter Opioidtherapie . . . . .	101
11.3	Modelle zur Sucht- und Toleranzentwicklung . . . . .	103

12	<b>Opioide und Nausea – Emesis</b> . . . . .	107
13	<b>Opioide und Muskelstarre (Rigidität)</b> . . . . .	111
13.1	Biochemische Veränderungen bei Muskelrigidität . . . . .	114
14	<b>Opioide und gastrointestinale Hemmung (Obstipation)</b> . . . . .	117
15	<b>Opioide und kardiovaskuläre Wirkungen</b> . . . . .	121
16	<b>Postoperativer Einsatz von Opioiden</b> . . . . .	127
16.1	Suchtentwicklung bei Schmerztherapie mit Opioiden . . . . .	129
16.2	Opioiddosierung nach Bedarf . . . . .	129
16.3	Zeitlich konstante Opioidapplikation . . . . .	130
16.4	Welches Opioid für postoperative Schmerzen? . . . . .	132
16.5	Gemischtwirkende Agonisten/Antagonisten bei postoperativen Schmerzen . . . . .	134
16.6	Nausea und Emesis bei postoperativer Schmerztherapie . . . . .	136
16.7	Bedeutung unterschiedlicher Opioidrezeptoren im Rahmen der Schmerztherapie . . . . .	137
16.8	Patientenkontrollierte Analgesie (PCA) mit Opioiden . . . . .	139
16.9	Opioide „on demand“ ohne PCA . . . . .	142
16.10	Zusammenfassung geeigneter Opioide bei postoperativen Schmerzen . . . . .	144
16.11	Würzburger Schmerztropf bei postoperativen Schmerzen . . . . .	145
17	<b>Opioide in der Langzeittherapie chronischer Schmerzen</b> . . . . .	147
17.1	Dosierung von Opioiden bei Tumorschmerzen . . . . .	148
17.2	Koanalgetika bei chronischen Schmerzen . . . . .	151
17.3	Buprenorphin – ein Opioid mit besonderer Rezeptorkinetik . . . . .	154
17.4	Nebenwirkungen langfristiger Schmerztherapie mit Opioiden . . . . .	158
17.4.1	Atemdepression . . . . .	159
17.4.2	Sucht- und Abhängigkeitsentwicklung . . . . .	160
17.4.3	Toleranzentwicklung . . . . .	161
17.4.4	Obstipation, Nausea und Erbrechen . . . . .	163
17.5	Opioidwechsel . . . . .	164
17.5.1	Oxycodon – ein Opioid ohne pharmakologisch aktive Metaboliten . . . . .	164
17.6	Allgemeine Therapiekonzepte bei chronischen Schmerzen . . . . .	169
18	<b>Spezielle Applikationsformen der Opioide</b> . . . . .	173
18.1	Kontinuierliche subkutane Infusion (KSKI) . . . . .	173
18.2	Rektale Applikation . . . . .	176
18.3	Intraventrikuläre Applikation . . . . .	177

18.4	Transdermale Applikation	178
18.4.1	Transdermales therapeutisches System (TTS) mit Fentanyl	178
18.4.2	Fentanyl-Elektrotransportsystem (Fentanyl-ETS)	186
18.4.3	Transdermales Buprenorphin (Buprenorphin-TTS)	188
18.4.4	Zukünftige Entwicklungen transdermaler Opioide	191
18.5	Subkutane Osmo-Opioidtherapie über eine Minipumpe	192
18.6	Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA)	192
18.7	Orales transmuköses Fencyliträt (OTFC)	195
18.8	Patientenkontrollierte intranasale Analgesie (PCINA)	197
18.9	Intrapulmonale Opioidverabreichung	198
18.10	Demaskierung des angeblichen Schmerzpatienten	199
<b>19</b>	<b>Opioide im Rahmen der Allgemeinanästhesie</b>	<b>203</b>
19.1	Vagale und sympathikotone Wirkungen der Opioide	206
19.2	Potenzierung der Opioidnarkose	208
19.2.1	Hypnotika	208
19.2.2	Neuroleptika	209
19.2.3	Benzodiazepine	210
19.2.4	Volatile Anästhetika	210
19.2.5	$\alpha_2$ -Agonisten (Clonidin, Dexmedetomidin, Mivazerol)	213
19.3	Dosierung der Opioide	217
19.3.1	„On-top“-Alfentanil	218
19.3.1.1	„On-top“-Alfentanil bei der Neuroleptanästhesie	221
19.4	Sufentanil – wirkstärkstes Opioid im Rahmen der Anästhesie	225
19.4.1	Pharmakologie von Sufentanil	226
19.4.2	Besonderheiten von Sufentanil	229
19.4.2.1	Analgetische Wirkstoffkonzentrationen	229
19.4.2.2	Atemdepressorische Wirkung	230
19.4.2.3	Hypnosedative Wirkung	232
19.4.2.4	Muskuläre Rigidität	233
19.4.3	Sufentanil in speziellen operativen Fachdisziplinen	233
19.4.3.1	Sufentanil und Neurochirurgie	233
19.4.3.2	Sufentanil und Kardiochirurgie	236
19.4.4	Medikamentöse Interaktionen	237
19.4.4.1	Inhalationsanästhetika	237
19.4.4.2	Muskelrelaxanzien	237
19.4.4.3	Barbiturate	238
19.4.5	Dosierung von Sufentanil	239
19.4.6	Beispiele für den Einsatz von Sufentanil	242
19.5	Remifentanil – ein Opioid mit ultrakurzer Wirkungsdauer	242
19.5.1	Dosierungen zur Anwendung von Remifentanil	245
<b>20</b>	<b>Opioide bei Kindern und Neugeborenen</b>	<b>249</b>
20.1	Entwicklung der Schmerzempfindung beim Neonaten und Kleinkind	249
20.2	Langzeitauswirkungen wiederholter Schmerzen beim Neonaten	251

20.2.1	Nozizeption beim Neugeborenen	251
20.2.2	Folgen ungenügender Schmerzblockade beim Neugeborenen	252
20.3	Ontogenese des Opioidsystems beim Neu- und Frühgeborenen	255
20.4	Ontogenese der Rezeptorpopulationen	256
20.5	Praktische Überlegungen zum Einsatz der Opioide bei Neugeborenen	260
20.6	Unterschiedliche Pharmakokinetik beim Neugeborenen	262
21	<b>Bedeutung der Pharmakokinetik für den praktischen Einsatz</b>	265
22	<b>Interaktionen mit anderen Pharmaka</b>	275
22.1	Erkrankungen, die zur Wirkungsverstärkung oder Wirkungsverminderung führen	276
22.2	Klinische Bedeutung medikamentöser Interaktionen	277
22.2.1	Metabolisch bedingte Potenzierung/Antagonisierung	277
22.2.2	Funktionell bedingte Potenzierung/Antagonisierung	278
22.2.3	Medikamentöse Wirkungsverminderung	281
23	<b>Neuroaxialer, rückenmarknaher Einsatz von Opioiden</b>	283
23.1	Nebenwirkungen periduraler Opioidgabe	287
23.2	Lipophile oder hydrophyle Opioide für die neuroaxiale Applikation	289
23.3	Kombination Opioid mit Lokalanästhetikum	291
23.4	Patientengesteuerte epidurale On-demand-Analgesie	293
23.5	Intrathekale Opioide	294
23.6	Agonisten/Antagonisten und $\alpha_2$ -Agonisten zur neuroaxialen Applikation	296
23.7	Kontinuierliche, peridurale Opioidinfusion	297
24	<b>Opioide mit peripherem Angriffsort</b>	299
24.1	Opioide bei intestinaler Hypermotilität	300
24.2	Periphere Opioide bei Entzündung	301
25	<b>Analgesie mit Opioiden bei Unfallverletzten</b>	303
25.1	Welches Opioid bei welchem Notfall?	305
25.2	Opioidnarkose im Rettungsdienst	305
26	<b>Opioide in der Intensivmedizin</b>	307
26.1	Sufentanil zur Analgosedierung	311
26.2	Nebenwirkungen der Analgosedierung	315
27	<b>Opioidantagonisten</b>	319
27.1	Praktischer Einsatz von Opioidantagonisten	321
27.1.1	Opioidantagonisten in der Anästhesie	321

27.1.2	Opioidantagonisten in der Notfallmedizin . . . . .	322
27.1.3	Langzeittherapie ehemaliger Opioidabhängiger . . . . .	322
27.1.4	Nüchternheitshilfe beim Alkoholabhängigen . . . . .	324
27.1.5	Durch Endorphine ausgelöste Pathologie . . . . .	324
27.1.6	Neue Opioidantagonisten . . . . .	325

<b>Literatur zu Teil I . . . . .</b>	<b>327</b>
--------------------------------------	------------

## **Teil II**

<b>28</b>	<b>Der opioidabhängige Patient . . . . .</b>	<b>365</b>
28.1	Herstellung, Beschaffenheit und Einsatz synthetischer Opiode . . . . .	366
28.2	Heroin, Hauptvertreter beim Konsum illegaler Opiode . . . . .	367
28.3	Sucht- und Abhängigkeitsentwicklung illegaler Opiode . . . . .	368
28.3.1	Symptomatik der Opioidabhängigkeit . . . . .	368
28.3.2	Neuronal-molekularbiologische Veränderungen bei Abhängigkeit . . . . .	370
28.4	Abstinenzsymptomatik bei Abhängigen . . . . .	373
28.5	Designerdrogen im Rahmen der Abhängigkeit . . . . .	374
28.5.1	Designerdrogen des Opioids Fentanyl . . . . .	374
28.5.2	Designerdrogen des Opioids Pethidin (Dolantin) . . . . .	376
28.6	Akute und chronische Wirkungen bei Opioidmissbrauch . . . . .	377
28.6.1	Akute Opioidintoxikation . . . . .	377
28.6.2	Chronische Opioidintoxikation . . . . .	378
28.7	Methadon zur Resozialisierung Opioidabhängiger . . . . .	381
28.7.1	Voraussetzungen für die Methadonsubstitution . . . . .	381
28.7.2	Methadon im klinischen Entzug . . . . .	384
28.7.3	Pharmakologie von Methadon . . . . .	385
28.7.4	Pharmakokinetik und Toxikologie von Methadon . . . . .	387
28.7.5	Nebenwirkungen von Methadon . . . . .	388
28.7.6	Medikamentöse Wechselwirkungen von Methadon . . . . .	390
28.7.7	Zusammenfassung der Wirkungen von Methadon (Methadon-Fingerprint) . . . . .	390
28.8	Alternative Therapien bei Opioidabhängigen . . . . .	391
28.8.1	Entzugstherapie mit $\alpha_2$ -Agonisten . . . . .	391
28.8.2	Entzugstherapie mit Buprenorphin . . . . .	393
28.8.3	Entzugstherapie mit Levacetylmethadol (LAAM) . . . . .	395
28.9	Der ehemalige Opioidabhängige . . . . .	396
28.9.1	Schmerztherapie bei methadonsubstituierten/ehemaligen Abhängigen . . . . .	396
28.10	Opioidnachweis durch Bedsidetests oder Sticks . . . . .	400
28.10.1	Einsatzbereiche für Drogentests . . . . .	400
28.10.2	Zur Verfügung stehende Proben und Tests . . . . .	401
28.10.3	Bedsidetests oder Drogenschnelltests . . . . .	406

28.10.4	Automatisierte Screeningverfahren im Labor	411
28.10.5	Wertung der Analyseergebnisse	413
28.10.6	Bedeutung der Grenzwerte (Cut-Off-Werte) beim Drogenscreening	414
28.10.7	Polytoxikomanie und Drogenscreening im Notfall	414
<b>29</b>	<b>Opioidentzug in Narkose</b>	<b>417</b>
29.1	Voraussetzung für den Entzug in Narkose	418
29.2	Prinzip des Entzugs in Narkose	418
29.3	Schnellentzug in Narkose („rapid opiate detoxification“, ROD)	419
29.3.1	Management des Opioidentzugs in Narkose	419
29.3.2	EEG Monitoring zur Narkosesteuerung im Entzug	421
29.3.3	Postentzugsphase auf der Intensivstation	422
29.3.4	Resozialisierung mit einem Opioidantagonisten	424
<b>30</b>	<b>Endogene Opioidpeptide (Endorphine, Enkephaline)</b>	<b>427</b>
30.1	Natürliche Liganden der Rezeptorsubpopulationen	429
30.2	Steuerung der Hypophysenhormonfreisetzung über Endorphine	431
30.3	Endorphine in der Schmerztherapie	432
30.3.1	Endorphine und Migräne	433
30.3.2	Endorphine und Stress	434
30.4	Endorphine und individuelle Verhaltensweisen	434
30.4.1	Endorphine und psychiatrische Erkrankungen	435
30.4.2	Endorphine und Bulimie	435
30.4.3	Endorphine und Autismus	436
30.4.4	Endorphine und Suchtentwicklung	436
30.5	Endorphine im Schockzustand	438
30.6	Endorphine und Immunsystem	440
<b>31</b>	<b>Exorphine (exogene Opioidpeptide) und <math>\beta</math>-Casomorphine</b>	<b>443</b>
	<b>Literatur zu Teil II</b>	<b>445</b>
	<b>Anhang</b>	<b>457</b>
	<b>A Die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV)</b>	<b>459</b>
	<b>B Opioidagonisten und -antagonisten in alphabetischer Reihenfolge</b>	<b>473</b>
	<b>Glossar</b>	<b>477</b>
	<b>Sachverzeichnis</b>	<b>509</b>