

Teil I

1	Der Schmerz als Teil des protektiven Systems	3
1.1	Auswirkungen akuter Schmerzen auf den Organismus	3
1.2	Gründe für ungenügende Schmerztherapie. Die 11 Mythen	5
2	Neurophysiologische Grundlagen des Schmerzes	11
2.1	Unterschiedliche Schmerzqualitäten	12
3	Hinterhorn des Rückenmarks – Modulation nozizeptiver Afferenzen	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	Neurophysiologische Grundlagen chronischer Schmerzen	27
4.1	Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses	27
4.2	Supraspinale Engramme chronischer Schmerzen	29
4.3	Psychisch bedingter Schmerz	32
5	Supraspinale Schmerzleitung und Schmerzverarbeitung	35
5.1	Faktoren, die eine Schmerzempfindung beeinflussen	37
6	Opioide zur Therapie von Schmerzen	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	Affinität, intrinsische Aktivität und Lipophilie der Opioide . . .	45
8	Rezeptorinteraktion von Agonisten, Antagonisten und partiellen Agonisten	51
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 κ -Liganden	62
9	Die wichtigsten Wirkungen und Nebenwirkungen der Opioide	63
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	κ -Opioide und hypnosedative Wirkung	84
9.3.3	μ -Opioide und hypnosedative Wirkung	86
9.4	Rezeptoraffinität und Rezeptorselektivität	91
9.5	Epileptogene Effekte der Opioide	96
10	Antitussive Wirkung der Opioide	97
11	Sucht- und Abhängigkeitspotential der Opioide	99
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	Opioide und Nausea – Emesis	107
13	Opioide und Muskelstarre (Rigidität)	111
13.1	Biochemische Veränderungen bei Muskelrigidität	114
14	Opioide und gastrointestinale Hemmung (Obstipation)	117
15	Opioide und kardiovaskuläre Wirkungen	121
16	Postoperativer Einsatz von Opioiden	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	Opioide in der Langzeittherapie chronischer Schmerzen	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	Spezielle Applikationsformen der Opioide	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-Opioidthherapie über eine Minipumpe	192
18.6	Ganglionäre lokale Opioidadanalgesie (GLOA)	192
18.7	Orales transmuköses Fentanylcitrat (OTFC)	195
18.8	Patientenkontrollierte intranasale Analgesie (PCINA)	197
18.9	Intrapulmonale Opioideverabreichung	198
18.10	Demaskierung des angeblichen Schmerzpatienten	199
19	Opioide im Rahmen der Allgemeinanästhesie	203
19.1	Vagale und sympathikotone Wirkungen der Opioide	206
19.2	Potenzierung der Opioideanarkose	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	α_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
20	Opioide bei Kindern und Neugeborenen	249
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 Opiode bei Neugeborenen	260
20.6	Unterschiedliche Pharmakokinetik beim Neugeborenen	262
21	Bedeutung der Pharmakokinetik für den praktischen Einsatz	265
22	Interaktionen mit anderen Pharmaka	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	Neuroaxialer, rückenmarknaher Einsatz von Opioiden	283
23.1	Nebenwirkungen periduraler Opioidgabe	287
23.2	Lipophile oder hydrophyle Opiode für die neuroaxiale Applikation	289
23.3	Kombination Opioid mit Lokalanästhetikum	291
23.4	Patientengesteuerte epidurale On-demand-Analgesie	293
23.5	Intrathekale Opiode	294
23.6	Agonisten/Antagonisten und α_2 -Agonisten zur neuroaxialen Applikation	296
23.7	Kontinuierliche, peridurale Opioidinfusion	297
24	Opiode mit peripherem Angriffsort	299
24.1	Opiode bei intestinaler Hypermotilität	300
24.2	Periphere Opiode bei Entzündung	301
25	Analgesie mit Opioiden bei Unfallverletzten	303
25.1	Welches Opioid bei welchem Notfall?	305
25.2	Opioidnarkose im Rettungsdienst	305
26	Opiode in der Intensivmedizin	307
26.1	Sufentanil zur Analgosedierung	311
26.2	Nebenwirkungen der Analgosedierung	315
27	Opioidantagonisten	319
27.1	Praktischer Einsatz von Opioidantagonisten	321
27.1.1	Opioidantagonisten in der Anästhesie	321

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

Literatur zu Teil I	327
----------------------------------	------------

Teil II

28	Der opioiddabhängige Patient	365
28.1	Herstellung, Beschaffenheit und Einsatz synthetischer Opioide	366
28.2	Heroin, Hauptvertreter beim Konsum illegaler Opioide	367
28.3	Sucht- und Abhängigkeitsentwicklung illegaler Opioide	368
28.3.1	Symptomatik der Opioiddabhängigkeit	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 Opioiddmissbrauch	377
28.6.1	Akute Opioiddintoxikation	377
28.6.2	Chronische Opioiddintoxikation	378
28.7	Methadon zur Resozialisierung Opioiddabhängiger	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 Opioiddabhängigen	391
28.8.1	Entzugstherapie mit α_2 -Agonisten	391
28.8.2	Entzugstherapie mit Buprenorphin	393
28.8.3	Entzugstherapie mit Levacetylmethadol (LAAM)	395
28.9	Der ehemalige Opioiddabhängige	396
28.9.1	Schmerztherapie bei methadonsubstituierten/ehemaligen Abhängigen	396
28.10	Opioiddnachweis 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
29	Opioidentzug in Narkose	417
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
30	Endogene Opioide (Endorphine, Enkephaline)	427
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
31	Exorphine (exogene Opioidpeptide) und β-Casomorphine	443
Literatur zu Teil II		445

Anhang 457

A Die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) 459

B Opioidagonisten und -antagonisten in alphabetischer Reihenfolge . . . 473

Glossar 477

Sachverzeichnis 509