

Aus dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
Direktor: Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Modifikation der Pharmakodynamik und des Opioidbedarfs durch
den 118 A>G Polymorphismus des OPRM1-Rezeptors im Rahmen
postoperativer Analgesie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
vorgelegt von

Kirsten Vierling
aus Flensburg

Kiel 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer.nat.Dr.med. Cascorbi
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Steinfath

Tag der mündlichen Prüfung:14.06.2013

Zum Druck genehmigt,
Kiel, den 24.4.2013

gez. Prof. Dr. Johann Roider (Vorsitzender des Promotionsausschusses für
Promotion)

Inhaltsverzeichnis

- 1. Glossar**
- 2. Einleitung**
- 3. Material und Methoden**
 - 3.1. Klinischer Teil
 - 3.2. Studiendurchführung
 - 3.3. Ein- und Ausschlusskriterien
 - 3.4. Medikamenteneinnahme während der Studie
 - 3.5. Analytik
 - 3.6. Statistische Auswertung
- 4. Ergebnisse**
 - 4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs
 - 4.2. Schmerzmedikation und pharmakodynamische Sekundärparameter
 - 4.3. Assoziation des OPRM1-Rezeptors mit Schmerzmittelbedarf und pharmakodynamischen Sekundärparametern
 - 4.3.1. Assoziation des OPRM1-Rezeptors mit dem Schmerzmittelbedarf
 - 4.3.2. Pharmakodynamische Sekundärparameter
 - 4.3.3. Alter, BMI (Body Mass Index) und Geschlecht als mögliche Störgrößen
- 5. Diskussion**
- 6. Zusammenfassung**
- 7. Literaturverzeichnis**
- 8. Danksagung**
- 9. Selbständigkeitserklärung**
- 10. Anhang**
 - 10.1. Demographische Daten der Patienten
 - 10.2. Darstellung der unterschiedlichen OP-Eingriffe und- Zeiten
 - 10.3. Ethikvotum
 - 10.4. Studienfragebogen
- 11. Lebenslauf**

1. Glossar

DNA:	Desoxyribonukleinsäure
IQR:	Interquartilbereich
i.v.:	intravenös
LAE:	Lymphadenektomie
Lap.:	Laparoskopische Operationstechnik
OPRM1:	Opioid Rezeptor Gen Untereinheit
PCA:	Patient controlled Analgesia
p.o.:	postoperativ
RRPx:	Radikale Resektion eines Prostata-Karzinoms
SNP:	Single Nucleotid Polymorphismus
TIVA:	Total intravenöse Anästhesie
WHO:	World Health Organisation

2. Einleitung:

Die Effizienz der Schmerztherapie unterliegt großen interindividuellen Schwankungen. Die Leidensdrucklinderung steht der Schmerzmitteldosis sowie dem Ausmaß unerwünschter Nebenwirkungen gegenüber, die die unmittelbare Lebensqualität des Patienten stark beeinflussen können.

Neben Faktoren wie Alter, Geschlecht, Krankheiten, Gewohnheiten wie Rauchen und Alkoholkonsum, können auch erbliche Faktoren Einfluss auf die Pharmakokinetik und -dynamik haben und so die therapeutische Wirkung und Nebenwirkung eines Arzneimittels beeinflussen.

Um für eine bessere Steuerbarkeit und Kontrolle in der Medikamententherapie zu sorgen, hat man begonnen, auch im Bereich der Pharmakogenetik nach Ursachen dieser interindividuellen Unterschiede zu suchen. Man verknüpft mit dieser Forschung die Hoffnung, vorhersehbare genetische Konstellationen zu entdecken, unter deren Berücksichtigung man möglicherweise zu einer Verbesserung der Arzneimittelwirksamkeit und Verminderung der Nebenwirkungen in der Therapie beitragen kann.

Nach dem Stufenschema der World Health Organisation (WHO) gliedert sich die Schmerztherapie zur Behandlung von Tumorschmerzen in drei Stufen (Ventafridda et al., 1985). Die Stufe 1 mit Nichtopioidanalgetika wird für leichte, die Stufe 2 mit milden Opioiden für mäßige und die Stufe 3 mit starken Opioiden für ausgeprägte Schmerzen empfohlen. Opioide werden weltweit zur akuten und langfristigen Therapie moderater bis starker Schmerzen eingesetzt und finden auch im Rahmen postoperativer Analgesie ihre Verwendung.

Zum Beispiel ist Morphin ein Opioid der WHO-Klassifikation III. Es ist ein reiner μ -Opioidrezeptoragonist und wird zur Therapie starker und chronischer Schmerzen weltweit eingesetzt. Neben der häufigsten Nebenwirkung Obstipation, ist die Therapie typischerweise von Übelkeit und Erbrechen, Atemdepression, Sedierung und Blasenentleerungsstörungen begleitet.

Die breite Verwendung der Opioide und der Einsatz insbesondere bei schweren chronischen Schmerzen sowie die Variation des Schmerzmittelbedarfs und zudem das Ausmaß an interindividuellen Nebenwirkungen unterstreicht ein besonderes Interesse an der Untersuchung möglicher Einflussfaktoren in der Opioidtherapie.

Es gibt eine Reihe von Rezeptoren, die mit Opioiden interagieren.

Der OPRM1 Rezeptor

Das OPRM1 Gen kodiert den μ -Opioid Rezeptor, der die erste Station für die gebräuchlichsten Opioide (Morphin) sowie β -Endorphine ist. Opioid-Rezeptoren kommen in unterschiedlicher Dichte sowohl prä- als auch postsynaptisch im zentralen und peripheren Nervensystem vor. In besonders großer Zahl werden sie im limbischen System, Thalamus, Hypothalamus und Striatum sowie in der Formatio reticularis und der Substantia gelatinosa des Rückenmarks gefunden (Law et al., 1999).

Es gibt mindestens drei Typen Opioidrezeptoren mit eigenem pharmakologischen Profil: δ -, μ - und κ -Rezeptoren, die mit Opioiden als endogene Liganden fungieren (22% verteilen sich auf den μ -Rezeptor, 36% auf den κ -Rezeptor, 42% auf den δ -Rezeptor; Freye, 2010). Es sind außerdem mehrere Subtypen (μ_1 , μ_2 , δ_1 , δ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3) bekannt, wobei der OPRM1 den wichtigsten Rezeptor für Analgetika darstellt. Der OPRM1-Rezeptor ist ein heptahelikaler Rezeptor und an inhibitorische G-Proteine gekoppelt. Er hemmt die Adenylylcyclase und sekundär die cAMP-aktivierte Proteinkinase A, was zur Hemmung von Phosphorylierungsreaktionen und Calciumkanälen führt. Bindet Morphin an den Rezeptor, wird präsynaptisch über eine Erniedrigung der Öffnungswahrscheinlichkeit von Calciumkanälen eine Herabsetzung der Transmitterfreisetzung und postsynaptisch, hauptsächlich über die Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit von Kaliumkanälen eine Hyperpolarisation der Neurone erwirkt. Dadurch wird die Weiterleitung der nozizeptiven Information gehemmt (Sorkin et al., 1993). μ -Opioid Rezeptor-knock-out-Mäuse weisen beispielsweise keine Morphin-induzierte Analgesie auf (Matthes et al., 1996).

Mit der Aktivierung von μ -Rezeptoren werden neben Analgesie, überwiegend auf supraspinaler Ebene, Euphorie, Abhängigkeit, Miosis, Atemdepression, Hustendämpfung und Obstipation in Verbindung gebracht. Die Erregung von κ -Rezeptoren soll Analgesie, Miosis und Sedierung, die Stimulation von δ -Rezeptoren ebenfalls Analgesie, aber auch Dysphorie und Halluzinationen hervorrufen (Trescot et al., 2008). Die Gene der Opioidrezeptoren weisen genetische Varianten auf, die somit putativ funktionelle Konsequenzen für die analgetische Wirkung haben.

Variabilität des Genoms

Die häufigste Variation im menschlichen Genom ist der Einzel-Nukleotid-Polymorphismus oder Single Nucleotide Polymorphism (SNP), der den Austausch eines Nukleotids oder einer Base in einer bestimmten Position der DNA gegen ein anderes Nukleotid beschreibt. SNPs finden sich in kodierenden und nicht kodierenden Bereichen des menschlichen Genoms. Der Begriff Polymorphismus beschreibt, dass dieser Basenpaaraustausch stabil, das heißt mit der Häufigkeit von >1 %, in der Bevölkerung nachzuweisen ist. Mittels ihrer Wirkung auf das zu kodierende Protein können sie Änderungen in der Proteinfunktion und –expression bis hin zum vollständigen Funktionsverlust des Proteins herbeiführen. SNPs eignen sich aufgrund ihrer Häufigkeit und Stabilität im ganzen Genom zur Identifikation komplexer Krankheiten, zu genetischen Analysen sowie zur Einflussuche der unterschiedlichen genetischen Ausstattung von Patienten auf die Wirkung von Arzneimitteln.

Genetik des OPRM1-Rezeptors

Einer der bekanntesten Single Nucleotide Polymorphismen des OPRM1 Rezeptors ist der 118A>G Polymorphismus. Er ist mit einer Allelfrequenz von 8,2-17% bei Kaukasiern auf dem Exon1 lokalisiert und verantwortlich für einen Aminosäureaustausch von Asparagin zu Aspartat an Position 40 (Lötsch et al., 2009) (s.Abb.1).

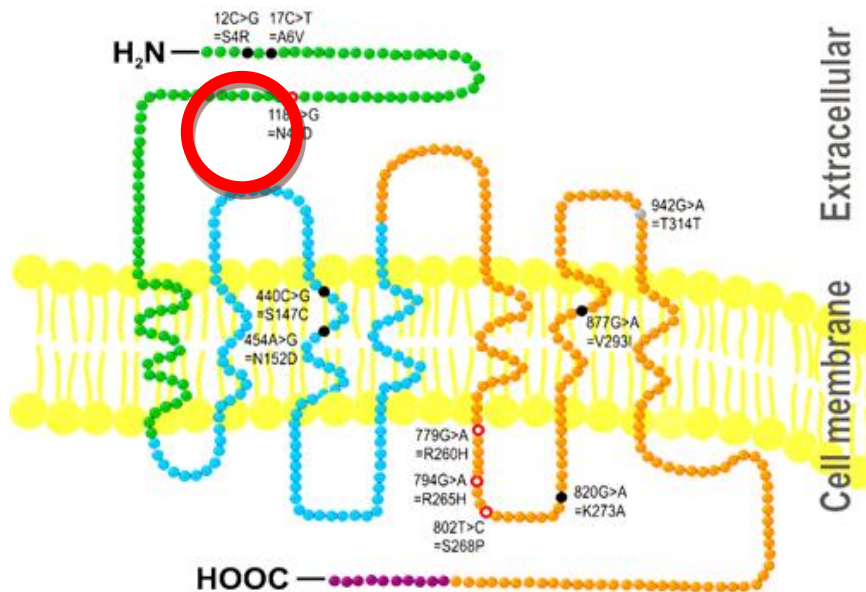


Abb.1. Mutmaßliche Sekundärstruktur des OPRM1-Rezeptors von häufig gesehenen Varianten, die zu einem Aminosäureaustausch führen. 118A>G (N40D) befindet sich am N-terminalen Ende im Extrazellulärraum (Lötsch et al., 2005).

Mutmaßliche Sekundärstruktur des OPRM1-Rezeptors

Die Variantallele des OPRM1 Rezeptors werden in der Literatur sowohl mit höheren als auch niedrigeren Morphindosen, verminderter Reaktion auf erhöhte Morphin-6-Glucuronidmetaboliten-Spiegel, Substanzmissbrauch sowie psychiatrischen und neurologischen Störungen mit unterschiedlichen Ergebnissen in Verbindung gebracht (Volpicelli et al., 1992; Grisel 2000; Hall et al., 2001).

Ziel der Studie

Die Studie, die Grundlage dieser Dissertation ist, wurde Ende des Jahres 2006 begonnen. Zu Beginn der Studie gab es Anzeichen dafür, dass die N40D-Variante des μ -Opioid-Rezeptors zu einer veränderten Antwort auf Opioide führt (Hirota et al., 2003). Stellvertretend für viele Untersuchungen zu diesem Zeitpunkt, war beispielsweise in einer schwedischen Studie zu postoperativem Schmerz beobachtet worden, dass Träger des varianten 118G Allels mehr Alfentanil bei gleichzeitig weniger Schmerzen als Träger der 118A Wildtyp-Variante benötigten (Klepstad et al., 2004). Hier sollte untersucht werden, ob es im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie, die nach chirurgischen Eingriffen standardisiert zum Einsatz

kommt, Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen jeweiligem Morphinbedarf und dem Genotyp des OPRM1-Rezeptors gibt.

Bezüglich der Nebenwirkungen wurde beobachtet, dass die Morphin und Morphin-6-Glucuronid (M6G) induzierte Miosis, eine Opioid-bezogene Nebenwirkung, bei 118G Trägern schwächer als bei anderen ausgeprägt ist (Skarke et al., 2003).

Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte, dass Träger des 118G Allels nach M6G-Applikation weniger oft an Übelkeit und Erbrechen litten als Nicht-Allel-Träger, was zu der Hypothese führte, dass der 118A>G Polymorphismus vor Opioid-induzierten Nebenwirkungen schützt (Skarke et al., 2003).

Es galt also herauszufinden, ob durch die Variante des OPRM1-Rezeptors unter Opioidtherapie Unterschiede im Schmerzempfinden sowie unterschiedlich ausgeprägte Nebenwirkungen wie Übelkeit oder sedierende Effekte entstehen.

Nebenbefundlich sollten mögliche Einfluss- und Störgrößen wie Alter, Body Mass-Index (BMI), Art des operativen Eingriffes sowie OP-Dauer und Geschlecht erkannt werden.

Möglicherweise könnte in der Zukunft durch Identifikation individueller Faktoren ein Beitrag zur Verbesserung der Schmerztherapie und Reduktion möglicher Nebenwirkungen geleistet werden.

3. Material und Methoden

3.1. Klinischer Teil

3.1.1. Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die zum Ziel hatte, Erkenntnisse im Bereich der Schmerztherapie zu liefern. Für die Studie wurden 94 Patienten aus dem operativen Spektrum der Kliniken für Chirurgie, Urologie und Orthopädie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel ausgewählt. Alle primären Zielparameter (Dosisbedarf und postoperative Schmerzintensität anhand visueller Analogskala) wurden zwischen Opioid behandelten Patienten unterschiedlichen OPRM1 (118A>G) Genotyps verglichen. Aus den erhobenen Daten wurde so die Dosis-Wirkungsbeziehung von Morphin für jede Genotypkonstellation ermittelt.

Darüberhinaus wurden typische Nebenwirkungen von Opioiden (Übelkeit/Erbrechen) als sekundäre Zielparameter zur Erfassung der Arzneimittelsicherheit dokumentiert.

Die pharmakodynamischen Sekundärparameter wie Schmerz, Übelkeit und Vigilanz wurden anhand einer visuellen Analogskala von 0-100 Einheiten mündlich durch den medizinischen Doktoranden abgefragt. Dies wurde über den Beobachtungszeitraum von 72 Stunden im zunächst halbstündigen Intervall über die Verweildauer im Aufenthaltsraum sowie einmalig am ersten und zweiten Tag postoperativ auf Station wiederholt und in den Studierenerhebungsbögen dokumentiert.

Als Nebenaspekt wurden das Alter, der BMI und das Geschlecht, die OP-Art und -Dauer der Patienten berücksichtigt.

3.1.2. Patientenkollektiv:

Das Alter der Patienten lag zwischen 20 und 83 Jahren, wobei der Altersdurchschnitt bei 62 Jahren lag (Tab.1).

35,1% der Studienteilnehmer waren unter 65 Jahre, 64,9% über 65 Jahre alt.

Tab.1: Demographische Beschreibung des Patientenkollektivs anhand von Alter, BMI und Geschlecht

Demographie	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
BMI (kg/m ²)	26,1	23,4	28,7
Alter (Jahre)	62	51,7	68,2
Demographie	Anzahl	Verteilung	Verteilung
Alter >/< 65 Jahre	gesamt: n=94 < 65 Jahre: n=33 > 65 Jahre: n=61	< 65Jahre (35,1%)	>65 Jahre (64,9%)
Geschlecht	gesamt: n=94 weiblich: n=26 männlich: n =68	weiblich (27,7%)	männlich (72,3%)

BMI= Body Mass Index: kg/m²

Der Median des Gesamters lag bei 62 Jahren, der Median <65 Jahre bei 56 Jahren, ≥ 65 Jahre bei 71 Jahren. 68 Teilnehmer waren männlich (72,3%), 26 weiblich (27,7%). Der Median des Gesamt-BMI lag bei 26,12 kg/m² (Tab.1).

Das OP-Spektrum gliederte sich in 56 (59,6%) urologische, 29 (30,9%) viszeral- und 8 (8,5%) thoraxchirurgische Eingriffe sowie einem (1,1%) orthopädischen Eingriff. Die operativen Eingriffe setzen sich aus 56 (59,6%) Operationen aus dem urologischen (32 radikale Prostataresektionen (RPX) bei Prostatakarzinom, neun Nephrektomien, vier Prostataektomien, eine Nierenfreilegung, zwei Nierenexzisionen, eine Induratio penis plastica sowie eine pyelourethrale Stenosekorrektur, eine inguinale Testesfreilegung, eine Blasenteilresektion und Urachusfreilegung, eine Fehlersuche bei Blasenentleerungsstörung und drei Sakropexien) und 29 (30,9%) viszeral- (neun laparoskopische abdominelle Eingriffe, vier Schilddrüseneingriffe, ein Wedge-Resektion, drei Leistenhernien-OPs, eine Tumornukleation, eine Fettschürzenkorrektur, eine Bauchnetzentfernung, eine Adrenalektomie, eine Cholezystektomie, eine Stoma-Anlage und Rektumfistel-Excision, eine Anus praeter-Rückverlagerung, zwei Sigmaresektionen, eine Rektumexstirpation, zwei Ileostoma-Rückverlagerungen) und acht (8,5%) aus dem thoraxchirurgischen Spektrum (sechs Thorakotomien, eine Pleurodese, eine PEG-Anlage bei Ösophagusfistel), sowie einem (1,1%) orthopädischen Eingriff (Tibiakopf-Osteosynthese) zusammen (Tab. 2, Anhang). Die OP-Dauer reichte von 30 Minuten bis zu 385 Minuten (siehe Tab.2).

Tab.2: Beschreibung des Patientenkollektivs (n=94) anhand der Art (urologisch, chirurgisch, orthopädisch) mit Aufschlüsselung der Dauer der OP-Eingriffe (Minuten)

OP-Eingriffe	Anzahl	OP-Dauer (in Minuten)		
		Median	25.Perzentil	75.Perzentil
gesamt	n=94	205	142,5	270
urologisch	n= 56	260	186,5	285
viszeral-chirurgisch	n= 29	165	110	200
thorax-chirurgisch	n= 8	102,5	61,25	120
orthopädisch	n=1	130		

Die Patienten wurden vom Zeitpunkt des Aufwachens im allgemeinchirurgischen Aufwachraum des Universitätsklinikums Kiel bis zwei Tage nach der Operation auf der Station beobachtet und mittels Fragebogen mit visueller Analogskala und Blutproben in zeitlich festgelegten Abständen durch einen medizinischen Doktoranden befragt und untersucht (max. 8 Befragungen während der Verweildauer im Aufwachraum, einmalig am ersten und einmalig am zweiten Tag postoperativ).

3.1.3. Studiendurchführung

Die Patienten wurden über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt und erhielten eine detaillierte Informationsschrift über die Studieneinheiten (siehe Anhang).

Tab.3 : Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alle postoperativ mit Piritramid behandelten Patienten Schriftlich niedergelegtes Einverständnis nach Aufklärung über Durchführung und Risiken der geplanten Studie	Zu erwartende Complianceprobleme Mangelnde Einsicht in Wesen und Inhalt der Studie Abhängigkeit von Opioiden Koma und Bewusstseinsstörungen Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion Zustände mit erhöhtem Hirndruck Hypotension bei Hypovolämie Schwangerschaft und Stillzeit Kinder Jede Bedingung, die den Studienteilnehmer nach Meinung des aufklärenden Arztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet erscheinen lassen

Die Studie erfolgte im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel gab eine zustimmende Bewertung der Studie (Ethikvotum siehe Anhang).

Das schriftlich niedergelegte Einverständnis zur Studienteilnahme wurde im Rahmen der präoperativen Visite mindestens 24 Stunden vor dem chirurgischen Eingriff eingeholt.

Nach einem chirurgischen Eingriff mit Intubationsnarkose (TIVA/Volant.) erhielt ein Patient im Aufwachraum auf Schmerzempfinden hin einen einmaligen Bolus Piritramid (Dipidolor®) 3,75 oder 7,5mg i.v., orientierend an der Schmerzintensität.

Eine Ampulle Dipidolor® (Janssen-Cilag GmbH, Neuss) enthält 2 ml und entspricht 15 mg Piritramid. Sonstige Bestandteile sind Weinsäure und Wasser für Injektionszwecke.

Um eine weitere postoperative Analgesie zu gewährleisten, wurden die Patienten anschließend über einen zentralen oder peripheren venösen Zugang durch eine 250

cm lange Spritzenleitung mit einer PCA-Pumpe (Graseby 3300 limited, Watford, United Kingdom) verbunden, die Morphin beinhaltete.

In der 50 ml Injectomat-Einmalspritze (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg) wurden 50 mg Morphin auf 45ml 0,9 % isotone Natriumchlorid-Lösung 9 g/l Injektionslösung (Berlin Chemie AG) aufgezogen. Das Morphinsulfat (Morphinsulfat-GRY, GRY-Pharma) GmbH aus Kirchzarten enthält 10 mg/1 ml Injektionslösung, sowie Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke und Stickstoff. Die Konzentration der Spritzeninfusion betrug 1 mg/ml.

Die PCA-Pumpe enthielt 50 mg Morphin, verdünnt auf die Konzentration 1 mg/ml. Sie lieferte 2 mg Morphin-Boli und maximal 30 mg Morphin auf 4 Stunden. Bis 10 min nach der letzten Bolusabforderung konnte durch den Patienten kein weiterer abgefordert werden, so dass eine Überdosierung vermieden wurde. Ein Rückschlagventil verhinderte den Rückfluss der Schmerzmedikation.

Während der postoperativen Überwachung im Aufwachraum des Zentrums für operative Medizin wurden die Daten des Studienfragebogens erhoben. Der Fragebogen enthielt Angaben zu den Parametern Schmerz, Übelkeit und Vigilanz, die mittels einer visuellen Analogskala erhoben wurden. Unmittelbar vor der intravenösen Applikation sowie im Intervall von 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Piritramidgabe sowie unmittelbar vor Verlegung auf die periphere Station wurde jeweils eine Befragung der Patienten durchgeführt. Wurde ein Patient innerhalb der ersten 120 min nach Piritramidgabe verlegt, so entfiel der 120 min-Wert. Zusätzlich erfolgte am ersten und zweiten postoperativen Tag jeweils eine Befragung.

Das einmalig in 9 ml EDTA-Saarstedt-Monovetten entnommene Vollblut wurde in einem Kühlschrank bei -20°C gelagert, später daraus DNA isoliert und diese genotypisiert.

Der Morphingesamtbedarf wurde im Studienfragebogen notiert, eine stündliche Abfrage war nicht möglich, da die Pumpe trotz Studienvorbehalt im Rahmen der täglichen Akutschmerzdienstvisite oftmals routinemäßig auf Null zurückgesetzt wurde.

Darüber hinaus fand am zweiten postoperativen Tag eine Abschlusserhebung der Patienten zur subjektiven Analgesie sowie eventuellen Nebenwirkungen statt. Die Daten wurden im Studienfragebogen dokumentiert.

3.1.4. Medikamenteneinnahme während der Studie

Die aktuelle Medikamentenanamnese wurde durch einen Fragebogen erhoben und dokumentiert (Wirkstoff, Dosierung, Applikationsweg, Dauer der Einnahme, siehe Anhang).

3.2. Analytik

3.2.1 Genotypisierung

Die DNA wurde mittels Säulenextraktion aus dem EDTA-Vollblut aller Studienteilnehmer isoliert. Die anschließende Genotypisierung von OPRM1 118A>G erfolgte mittels Pyrosequencing auf PSQ96HS-System (Biotage, Uppsala, Schweden) nach einem Standard-Protokoll (Lächelt et al., 2011).

3.3. Statistische Auswertung:

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Statistiksoftware IBM SPSS Version 19.0.

Mittels der explorativen Datenanalyse wurden die demographischen Daten hinsichtlich ihrer Verteilung untersucht (Tab.1,2,4,5).

Der Mann-Whitney-U-Test wurde für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben (Tab.6,8,9) in Bezug auf den Morphinbedarf verwendet.

Mittels der Spearman-Korrelation wurde eine mögliche Korrelation zwischen Morphinbedarf und Body Mass Index sowie Morphinbedarf und OP-Dauer untersucht (Absatz 4.3.3., Seite 25).

Der Kruskal-Wallis-Test wurde bei 3 unabhängigen Stichproben für den Vergleich von stetigen Variablen (Morphinbedarf, Schmerz, Übelkeit, Vigilanz) durchgeführt (Tab.6, 7,10,11). Zusätzlich wurde mittels Jonkheere-Terpstra Test ein möglicher Trend über die drei Genotypen überprüft (Tab.6,7,11).

Um den Einfluss der Genotypen und der Störgrößen Alter, Geschlecht, BMI und OP-Eingriffe auf den Morphinbedarf gleichzeitig zu berücksichtigen, wurde außerdem eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt (Tab.12)

Ein p-Wert kleiner als 0,05 wird als signifikant angesehen. Alle aufgeführten Tests wurden zweiseitig verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Schmerzmedikation und pharmakodynamische Sekundärparameter

In der postoperativen Phase erhielten die 94 Patienten Opiode gegen die Schmerzen (einen einmaligen Bolus mit Piritramid, eine weitere Versorgung mittels intravenöser Applikation durch eine PCA-Pumpe mit Morphin). Der Morphinbedarf zur Schmerztherapie wurde über den Zeitraum von 72 Stunden dokumentiert. Der mediane Morphinbedarf lag bei 35 mg, während der individuelle Bedarf zwischen gar keinem Opioidgebrauch und 226mg Morphin über 72 Stunden lag (Tab.4).

Tab.4: Genotyp-unabhängige Darstellung des Morphinbedarfs über 72 Stunden aller Patienten (n=94):

	Median	Minimum	Maximum	25.Perzentil	75. Perzentil
Morphin gesamt (mg)	35	0	226	14	58

Die Patienten wurden in dem Zeitraum von OP-Ende bis zum zweiten postoperativen Tag intensiv betreut und beobachtet. Bei den Patienten wurde das Schmerzempfinden, Übelkeit und Wachheit als pharmakodynamische Sekundärparameter zu maximal acht verschiedenen Zeitpunkten in dem Zeitraum von OP-Ende bis zum zweiten Tag postoperativ auf Station mittels einer visuellen Analogskala (von 0-100) erfragt und dokumentiert.

Exemplarisch wurden 3 verschiedene Zeitpunkte ausgewertet: 60 Minuten nach OP-Ende sowie im Verlauf am ersten und zweiten Tag postoperativ (Tab. 5).

Tab. 5: Postoperative Schmerz-, Übelkeit- und Vigilanzintensitäten (anhand der VAS-Skala von 0-100) bei 94 Patienten, die über eine PCA-Pumpe Morphin (Mediane Dosis 35 mg, Min. 0 mg, max. Dosis 226 mg) erhalten haben, über drei exemplarische Zeitpunkte (60 Minuten nach OP, 1. und 2. Tag postoperativ) aufgetragen sowie der Schmerz/Schmerzmitteldosis-Quotient (VAS/mg), gemessen an dem Schmerzempfinden nach 60 Minuten, am ersten und zweiten postoperativen Tag geteilt durch die Gesamtmenge an Schmerzmittel.

Zeitraum	Messbereich	Schmerz (VAS)	Vigilanz (VAS)	Übelkeit (VAS)	Schmerz/Dosis (VAS/mg)
60 min	Median	45	50	0	1,25
	25. Perzentil	30	40	0	0,75
	75. Perzentil	55	70	12,5	2,26
1.p.o. Tag	Median	20	100	0	0,51
	25. Perzentil	10	80	0	0,25
	75. Perzentil	30	100	0	0,83
2.p.o.Tag	Median	10	100	0	0,55
	25. Perzentil	0	100	0	0,32
	75. Perzentil	25	100	0	1,00

p.o = postoperativ

Zeitpunkt 1: 60 Minuten nach dem Erwachen im Aufwachraum= nach der OP.

Zeitpunkt 2: 1.Tag postoperativ auf Station.

Zeitpunkt 3: 2. Tag postoperativ auf Station.

VAS-Skala: Visuelle Analogskala mit Werten zwischen 0 (minimaler Schmerz/Übelkeit/Vigilanz)-100 (maximaler Schmerz/Übelkeit/Vigilanz).

VAS/mg: Subjektives Schmerzempfinden (VAS) nach 60 min (bei n=85), am ersten (bei n=85) und am zweiten (bei n=51) postoperativen Tag/ über den gesamten Studienzeitraum erhaltene Morphinmenge (mg)

Der Median der empfundenen Schmerzintensität lag eine Stunde nach Operation bei 45 Einheiten, 24 Stunden post OP bei 20 und 48 Stunden post OP bei 10 Einheiten. Das Schmerzempfinden war zu Beginn der Studie (=OP-Ende) am höchsten und nahm im Verlauf kontinuierlich ab.

Übelkeit trat nur vereinzelt auf, im Median betrug der Wert null. Ähnlich den Beobachtungen des Schmerzempfindens verringerten sich postoperative Übelkeit und Erbrechen im zeitlichen Abstand zum operativen Eingriff.

Die Wachheit (Vigilanz) nahm demnach analog zum zeitlichen Abstand von der Narkose zu und lag am Ende des OP-Tages meist schon bei 100 Einheiten. Der Median der empfundenen Wachheit betrug eine Stunde post OP 50 Einheiten, einen und zwei Tage post OP 100 Einheiten auf der bis 100 reichenden visuellen Analogskala.

Es wurde ein Quotient Schmerzintensität/Schmerzmitteldosis(VAS/mg) (n=85/90,4% und n=51/54,3%) erstellt, der den empfundenen Schmerz (VAS) nach 60 Minuten, am ersten und am zweiten postoperativen Tag durch die Gesamtmenge des konsumierten Morphins (mg) teilt. Der Median betrug nach 60 Minuten 1,25

Einheiten/mg, am ersten postoperativen Tag 0,51 und am zweiten postoperativen Tag 0,55, was eine leichte Zunahme am zweiten Tag zeigte. Erwähnenswert ist hier, dass jedoch am zweiten postoperativen Tag nur 51 Probanden (54% von initial 94) in die Berechnung einbezogen werden konnten, da die anderen keine Schmerzen mehr empfanden. Nach 60 min und am ersten postoperativen Tag waren noch 85 Probanden (90%) verfügbar.

4.3 Assoziation des OPRM1-Rezeptor 118A>G Polymorphismus mit Schmerzmittelbedarf und pharmakodynamischen Sekundärparametern

4.3.1. Assoziation zum Morphin-Bedarf

Jeder Patient wurde hinsichtlich des OPRM1 118 A>G Genotyps untersucht und mit dem individuellen Morphinbedarf verglichen.

74 (78,7%) der Studienteilnehmer waren homozygot für den Wildtyp OPRM1 (AA), 17 (18,1%) heterozygot für den Wildtyp OPRM1 (AG), während 3 (3,2 %) homozygot für den Wildtyp OPRM1 (GG) waren (Tab.6). Die Genotyp-Verteilung lag im Hardy-Weinberg-Äquilibrium.

Tab.6: Der Morphingesamtbedarf über den Studienzeitraum (72 Stunden) genotypunabhängig (n=94), sowie jeweils für die einzelnen Genotypen AA (n=74), AG (n=17) und GG (n= 3). Es werden die Unterschiede zwischen dem Morphinbedarf der einzelnen Genotypen verglichen und auf Signifikanz überprüft.

	Morphin (mg/dl) (n=94)	AA (n=74) (78,7%)	AG (n=17) (18,1%)	GG (n=3) (3,2%)
Median	35	36	32	28
25. Perzentil	14	14	14,5	k. A.
75. Perzentil	58	59	50	k. A.
p	0,91			
p _{Trend}	0,73			
p hom	0,86			
p domA=	0,71			
p domG=	0,74			

p: p-Wert für den Vergleich der 3 Genotyp-Gruppen (Kruskal-Wallis-Test)

p_{Trend}: p-Wert für einen Trend bei unvollständiger Dominanz für den Vergleich der drei Genotypen (Jonckheere-Terpstra-Test).

p-hom: p-Wert für den Vergleich der Genotypen AA und GG gegenüber AG im Wilcoxon-Rangsummen-Test

p-domA: p-Wert für den Vergleich der Genotypen GG gegenüber AG und AA im Wilcoxon-Rangsummen-Test

p-domG: p-Wert für den Vergleich der Genotypen AA gegenüber AG und GG im Wilcoxon-Rangsummen-Test

AA: homozygoter Wildtyp für den 118 A>G Polymorphismus

AG: heterozygoter Wildtyp für den 118 A>G Polymorphismus

GG: homozygoter Wildtyp für den 118 A>G Polymorphismus

Beim Vergleich der drei Genotyp-Gruppen bezüglich des Morphinbedarfs über den gesamten Studienzeitraum konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Median(AA)=36, Median(AG)=32, Median(GG)=28, p=0,91, Tab.6, Abb.2). Auch unter Berücksichtigung eines Trends bei unvollständiger Dominanz ergab sich kein signifikantes Resultat (p= 0,73).

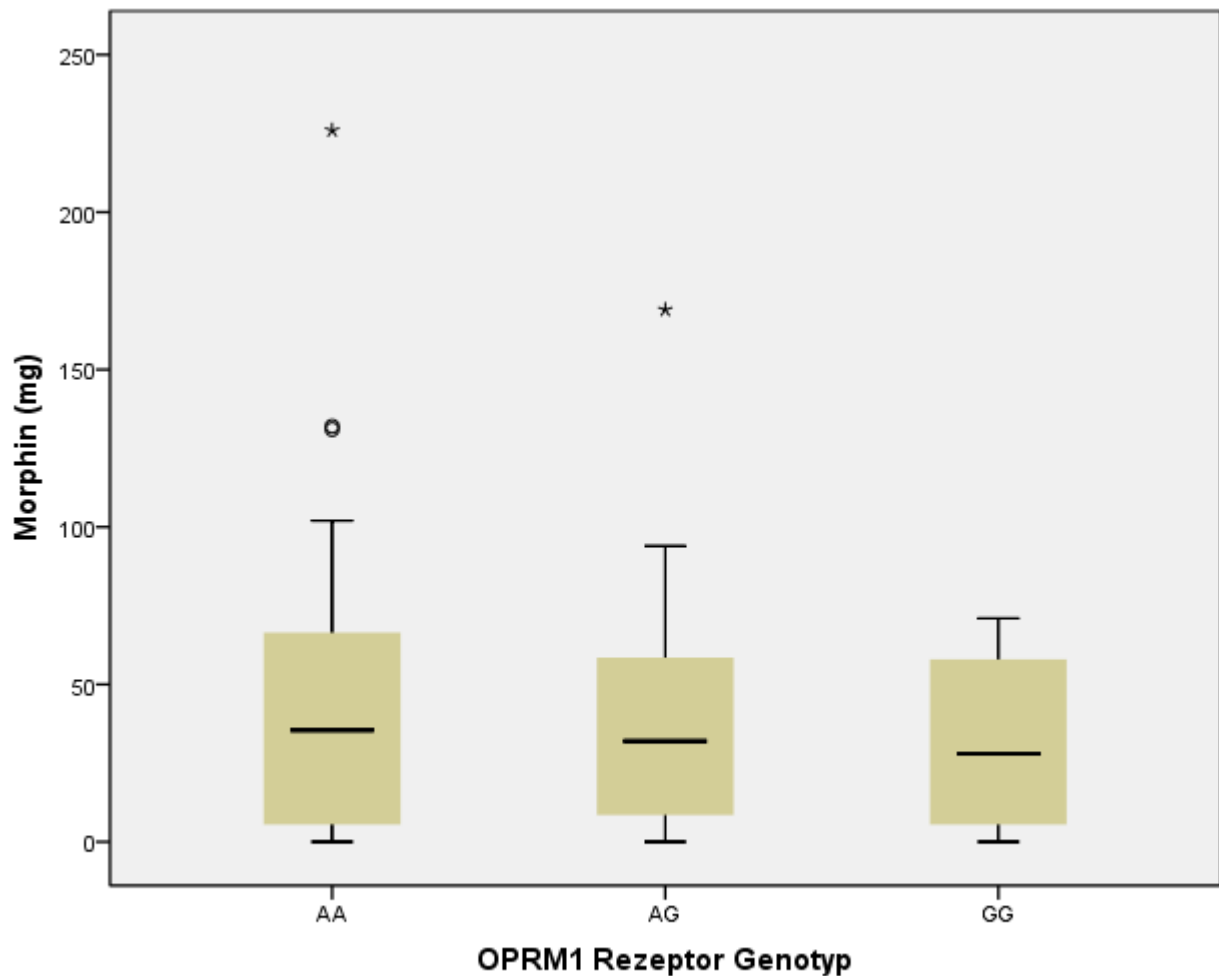


Abb.2: Boxplot-Darstellung des Morphinbedarfs über 72 Stunden im Vergleich der einzelnen OPRM1-Rezeptor-Genotypen. OPRM1: Rezeptor, bei dem ein Zusammenhang zwischen Opioidbedarf und Genotyp vermutet wurde.

AA: homozygoter Wildtyp für den 118 A>G Polymorphismus

AG: heterozygoter Wildtyp für den 118 A>G Polymorphismus

GG: homozygoter Wildtyp für den 118 A>G Polymorphismus

Auch der Vergleich der homozygoten Genotypen AA und GG gegenüber dem heterozygoten Genotyp AG erbrachte keine signifikante Differenz zwischen diesen Gruppen ($p=0,86$). Es wurden zudem Modelle mit A oder G als dominantem Allel betrachtet. Wiederum war der Morphinbedarf zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (A dominant: $p=0,71$, G dominant: $p=0,74$)

Aus diesen Ergebnissen zeigte sich, dass sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem OPRM1 Rezeptor Genotyp und der Höhe des Opioidbedarfs ergab.

4.3.2. Pharmakodynamische Sekundärparameter

Die sekundäre Fragestellung befasste sich mit dem möglichen Einfluss des OPRM1 Rezeptors auf Sekundärparameter wie Schmerzempfinden, Übelkeit und Vigilanz, die in den zwei Tagen postoperativ mindestens zu sieben Zeitpunkten dokumentiert wurden. Der Verlauf des Medians der Parameter Schmerzempfinden und Vigilanz ist in Abb. 3 und 4 dargestellt. Da bei sehr vielen Patienten keine Übelkeit auftrat (VAS = 0), beträgt der Median hier zu jedem Zeitpunkt ebenfalls 0 und ist nicht abgebildet. Es wurden jeweils immer die heterozygot dominante Aufteilung (AA und AG als Linie) zusammengefasst (Abb.3).

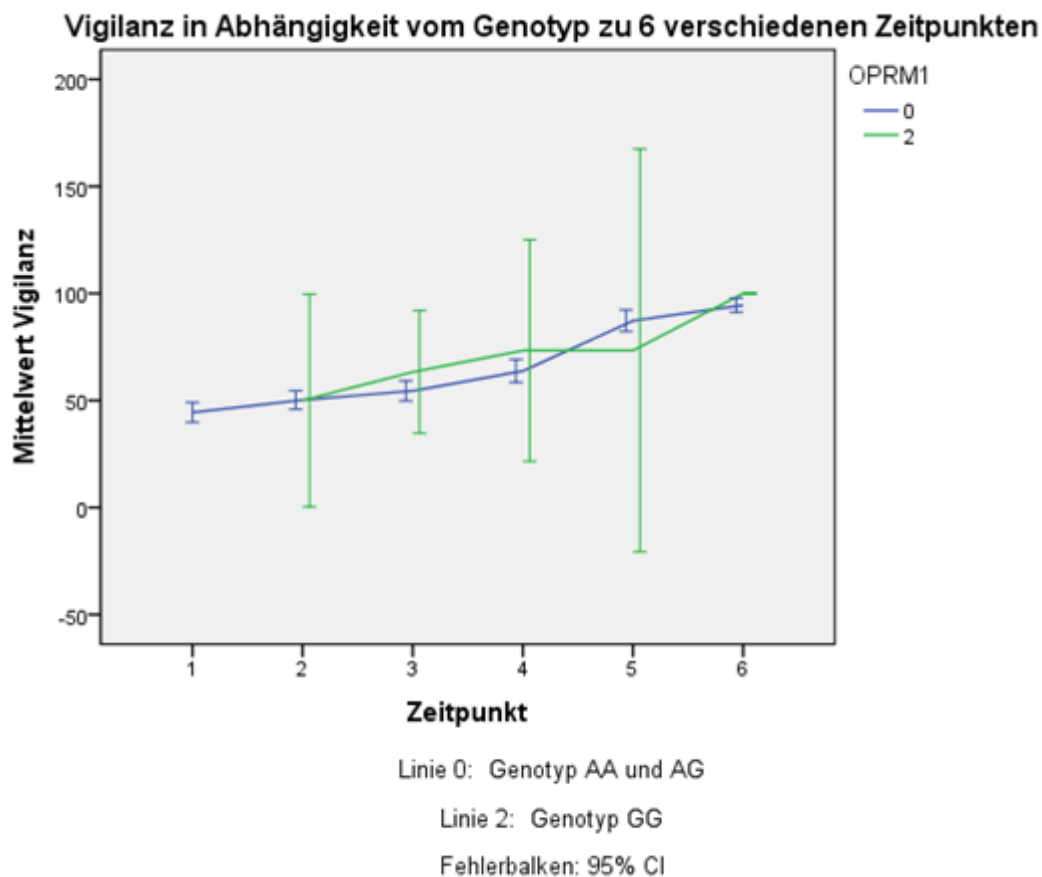


Abb. 3: Vigilanzverlaufes in Abhängigkeit vom Genotyp über sechs Zeitpunkte
Vigilanz gemessen mittels der visuellen Analogskala (VAS) von 0 (schlafend)-100(wach)
Zeitpunkt 1-6: 1. 30 Minuten nach OP, 2.:60 Minuten nach OP, 3. 90 Minuten nach OP, 4. Verlassen des Aufwachraumes, 5. 1. Tag nach OP auf Station, 6. 2. Tag nach OP auf Station.
Genotypen AA und AG =0= dunkle Linie
Genotyp GG =2= helle Linie

Der Kurvenverlauf der Vigilanz (Abb.3) und des Schmerzes (Abb.4) zeigte sich für beide Genotypkonstellationen im zeitlichen Verlauf ansteigend bzw. abnehmend.

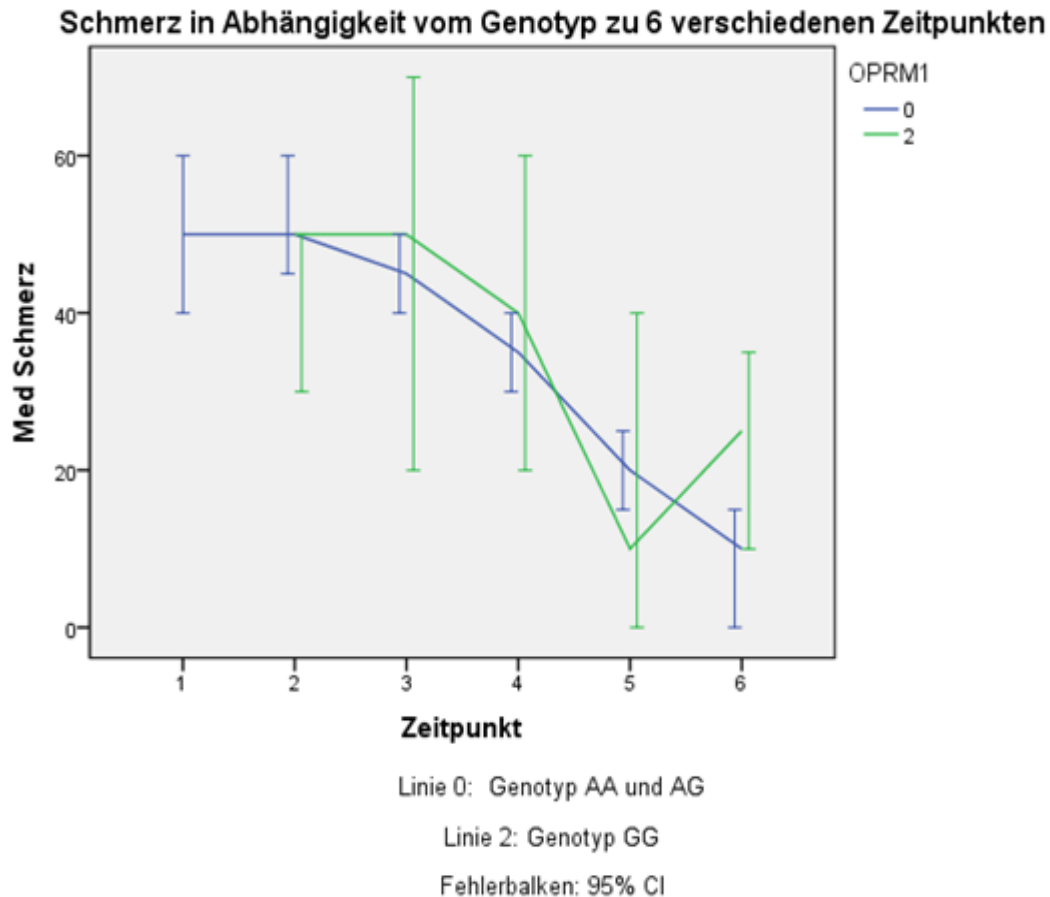


Abb.4: Schmerz gemessen mittels der visuellen Analogskala (VAS) von 0 (kein Schmerz)-100 (starker Schmerz) Zeitpunkt 1-6: 1. 30 Minuten nach OP, 2.:60 Minuten nach OP, 3. 90 Minuten nach OP, 4. Verlassen des Aufwachraumes, 5. 1. Tag nach OP auf Station, 6. 2. Tag nach OP auf Station.
Genotypen AA und AG= 0= dunkle Linie
Genotyp GG = 2= helle Linie

Der Kurvenverlauf für Übelkeit zeigt sich als senkrechte Gerade (Übelkeit = 0) zu dem Zeitpunkt 2. und 4. sowie 4. bei den jeweiligen Genotypkonstellationen, so dass die Graphik hier nicht abgebildet wurde.

Exemplarisch wurden drei Zeitpunkte ausgewertet (siehe Tab.5).

Der Median des Schmerz 30 min postoperativ lag zwischen 40-60 Einheiten, der Median des Schmerzes 60 min postoperativ zwischen 10-20, Schmerz 90 min postoperativ zwischen 7,5 und 20 Einheiten, für Übelkeit 30 min postoperativ zwischen 0-20 Einheiten, 60 min postoperativ und 90 min postoperativ zeigte sich keine Übelkeit. Für Vigilanz lag der Median zuerst zwischen 70-90, nach 60 min postoperativ bei 90-100 und Vigilanz nach 90 min postoperativ konstant bei 100 Einheiten.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede oder Trends unter den einzelnen Genotypen im Vergleich hinsichtlich der erhobenen Sekundärparameter Schmerz, Übelkeit und Vigilanz ($p > 0.05$) (siehe Abb. 3,4).

Zusätzlich wurde ein Quotient erstellt, der die am zweiten postoperativen Tag empfundenen Schmerzen (VAS) durch die Gesamtmenge des Opioidverbrauchs (mg) teilt. Es zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede oder Trends unter den einzelnen Genotypen im Vergleich ($p > 0,05$, Tab.7).

Tab.7a: Erfassung der Qualitäten (Schmerz, Übelkeit und Vigilanz) der OPRM1-Genotypen (AA,AG und GG) 60 Minuten nach OP, am 1. und 2. Tag postoperativ

Qualität	Zeit	Messbereich	AA (n=74)	GA (n=17)	GG (n=3)	p	pTrend
Schmerz	60 min p.o.	Median (IQR)	45 (30-56,25)	40 (27,5-50)	60 (k.A.)	0,59	0,42
	1.Tag p.o.	Median	20 (10-30)	20 (5-25)	10 (0)	0,70	0,39
	2.Tag p.o.	Median	7,5 (0-21,25)	15 (2,5-27,5)	20 (k.A.)	0,19	0,09
Übelkeit	60 min p.o.	Median	0 (0-12,5)	0 (0)	20 (0)	0,48	0,60
	1.Tag p.o.	Median	0 (0)	0 (0)	konstant	0,26	0,10
	2. Tag p.o.	Median	0 (0)	0(0)	konstant	0,30	0,12
Vigilanz	60 min p.o.	Median	50 (40-70)	60 (100)	70 (60-70)	0,73	0,85
	1 Tag p.o.	Median	100 (80-100)	100 (100)	90 (60-95)	0,48	0,60
	2. Tag p.o.	Median	100 (0)	100 (8)	Konstant	0,48	0,60

Tab.7b: Quotient empfundener Schmerzen (VAS) und der Gesamtmenge an verbrauchtem Schmerzmittel (mg) am 2. postoperativen Tag

Schmerz/ Dosis (VAS/mg)	Zeit	Messbereich	AA (n=38)	AG (n=11)	GG (n=2)	p	pTrend
	60 min p.o.	Median (IQR)	1,41 (1)	1,11 (2)	1,6 (k.A.)	0,77	0,51
	1.Tag p.o.	Median	0,54 (1)	0,43 (1)	0,28 (k.A.)	0,54	0,34
	2.Tag p.o.	Median	0,57 (0,64)	0,42 (0,84)	0,69 (k.A.)	0,70	0,53

p: p-Wert für den Vergleich der 3 Genotyp-Gruppen (Kruskal-Wallis-Test)

pTrend: p-Wert für einen Trend bei unvollständiger Dominanz (Jonckheere-Terpstra-Test).

AA : homozygoter Wildtyp für den Polymorphismus 118 A>G

AG: heterozygoter Wildtyp für den Polymorphismus 118 A>G

GG: homozygoter Wildtyp für den Polymorphismus 118 A>G

VAS/mg: Quotient aus Schmerzempfinden (VAS) und Schmerzmitteldosis (mg)

4.3.3. Alter, BMI, Geschlecht, OP-Eingriff und OP-Dauer als mögliche Störgrößen

Da Patienten unterschiedlichen Alters, Gewichts und Geschlechts, verschiedener OP-Dauer und Art des operativen Eingriffs für die Studie untersucht wurden, wurden diese Einflussgrößen in Hinblick auf eine mögliche Verfälschung des Ergebnisses genauer untersucht.

Dazu wurde eine mögliche Assoziation zwischen dem Morphinbedarf und Alter, BMI und Geschlecht, OP-Dauer und Art des OP-Eingriffes überprüft.

Der mediane Morphinverbrauch der Männer und Frauen lag bei 35 mg über den gesamten Studienzeitraum, wobei der Verbrauch bei einem Altersdurchschnitt >65 Jahre bei 27 mg, bei <65 Jahre bei 36 mg, bei den Männern (n=68) im Median bei 34,5 mg, bei den Frauen (n=26) im Median bei 30,5 mg lag. Der mediane Morphinverbrauch der urologischen Eingriffe (n=56) lag bei 36,5 mg, bei den viszeral-chirurgischen Eingriffen bei 20 mg und bei den thorax-chirurgischen bei 88,5 mg.

Trotz des geringeren Morphinverbrauchs von 4 mg bei den Frauen und einem deutlichen Mehrbedarf bei den <65 jährigen, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p>0,05$). und den Altersgruppen beim Morphinbedarf festgestellt werden ($p>0,05$, Tab.8,9).

Tab.8: Darstellung einer möglichen Assoziation des Morphinbedarfs mit Alter: Verteilung des Morphinbedarfs im Zusammenhang mit Alter

Verteilung (Morphin in mg/dl)	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	p-Wert
Alter gesamt (n=94)	35	14	58	0,17
< 65 Jahre (n=61)	36	15	68,5	
≥ 65 Jahre (n=33)	27	10	47	

Dargestellt ist die Morphinverteilung im Zusammenhang mit dem Alter (mg). Der p-Wert wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ermittelt und bezieht sich auf die Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Morphinverteilung und Altersgruppen.

Tab.9: Morphinverteilung im Zusammenhang mit dem Geschlecht (mg).

Verteilung Morphin (mg)	Median	25.Perzentil	75.Perzentil	p-Wert
gesamt (n=94)	35	14	58	0,55
männlich (n=68)	34,5	14	57	
weiblich (n=26)	30,5	6,75	60,5	

Der p-Wert wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests ermittelt und bezieht sich auf die Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Morphinverteilung und Geschlecht.

Es ergab sich weder eine Korrelation zwischen Morphinbedarf und BMI oder Morphinbedarf und OP-Dauer. (BMI: Spearman-Korrelationskoeffizient=0,29, p-Wert=0,1; OP-Dauer: Spearman-Korrelationskoeffizient=0,10, p-Wert=0,32).

Bei den OP-Eingriffen wurden die drei großen Gruppen (n=93; urologisch n=56, viszeral-chirurgisch n=29, thorax-chirurgisch n=8) untereinander hinsichtlich eines Unterschieds bezüglich des Morphinverbrauches verglichen, was einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zeigte (Tab.10).

Tab.10: Morphinbedarfs (in mg) unter Berücksichtigung der OP-Eingriffe und ihr Vergleich untereinander

Morphinbedarf (in mg):						
Art des Eingriffs	Median	Min	Max	25. Perzentil	75. Perzentil	p-Wert
urologisch (n=56)	36,5	0	169	14,5	49,5	0,017
viszeral- chirurgisch (n=29)	20	0	226	5	53,5	
thorax- chirurgisch (n=8)	88,5	12	131	38,75	101,25	

Der p-Wert wurde mittels Kruskal-Wallis-Test ermittelt.

*Bei einer Gesamtanzahl (n=94) wurde der einzige orthopädische Eingriff (n=1) in der Berechnung (n=93) nicht berücksichtigt.

Da sich der Vergleich der unterschiedlichen operativen Eingriffen unter Berücksichtigung des Morphinbedarfs als signifikant herausstellte, d.h., die thorax-chirurgischen Operationen im Median beispielsweise den vierfachen Bedarf an Morphin im Vergleich mit den Patienten, die einem viszeral-chirurgischen Eingriff unterzogen waren, wurde anschließend eine stratifizierte Analyse zur möglichen Assoziation von OPRM1-Genotyp und Morphinbedarf durchgeführt (Tab.11).

Tab.11: Gemeinsame Berücksichtigung von Genotyp und OP-Eingriffen als Einflussgrößen.

Darstellung des Vergleichs des Morphinbedarfs (mg) der verschiedenen operativen Eingriffe (urologisch n=56, viszeral-chirurgisch n=29, thorax-chirurgisch n=8) unter Berücksichtigung der verschiedenen Genotypen (AA, AG, GG) :

OP-Eingriff	Messbereich	AA	AG	GG	p	p Trend
urologisch	n (Anzahl)	45	10	1	0,48	0,71
	Median (mg)	36	35	konstant		
	IQR (mg)	33	50	konstant		
viszeral-chirurgisch	n (Anzahl)	22	5	2	0,49	0,24
	Median (mg)	26,5	18	14		
	IQR (mg)	57	25	k.A.		
thorax-chirurgisch	n (Anzahl)	6	2	0	0,73	0,73
	Median (mg)	91	72	0		
	IQR (mg)	80	k.A.	0		

Der Messbereich gliedert sich in Anzahl der jeweiligen Genotypen für den einzelnen operativen Eingriff sowie den Median und IQR des Morphinbedarfs (mg).

Der p-Wert wurde mittels Kruskal-Wallis-Test ermittelt. Es wurden der jeweilige Morphinbedarf der einzelnen Genotypen für den jeweiligen Eingriff verglichen. Der p_{Trend} wurde mittel Jonkheere-Terpstra-Test ermittelt. Es wurden hier ebenfalls der jeweilige Morphinbedarf des einzelnen Genotypen für den jeweiligen operativen Eingriff verglichen. Bei einer Gesamtanzahl (n=94) wurde der einzige orthopädische Eingriff (n=1) in der Berechnung (n=93) nicht berücksichtigt. Bei einer Gesamtanzahl (n=45) wurde der einzige GG-Genotyp unter den urologischen Eingriffen nicht berücksichtigt, da der Morphinbedarf konstant war.

Der Median des Morphinbedarfs für urologische Eingriffe (n=45) lag bei 36 mg, während er für viszeral-chirurgische Eingriffe (n=22) bei 26,5 mg und für thorax-chirurgische Eingriffe sogar bei 91mg lag. Während der GG-Genotyp unter den viszeral-chirurgischen Eingriffen am stärksten vertreten war (n=2), gab es in der

thorax-chirurgischen Gruppe (=höchster Morphinbedarf) gar keinen GG-Genotyp. Anhand der p-Werte und p_{Trend} ($p > 0,05$) zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied unter den einzelnen Genotypen.

Mittels ANOVA-Analyse wurden folgende Einflussgrößen auf eine mögliche Assoziation mit dem Morphinbedarf überprüft. Bei Geschlecht, Genotyp und BMI konnte keine Assoziation mit dem Schmerzmittelverbrauch festgestellt werden ($p > 0,05$, Tab.12), während sich unter der Einflussgröße OP-Eingriffe ein signifikanter Zusammenhang zeigte ($p < 0,05$, Tab.12).

Tab.12: Darstellung sämtlicher Einflußgrößen (Alter, Geschlecht, Genotyp, BMI, OP-Eingriffe) im Zusammenhang mit dem Morphinbedarf mittels ANOVA-Analyse:

Einflußgröße	p-Wert:
Alter	0,07
Geschlecht	0,31
Genotyp	0,89
BMI	0,49
OP-Eingriffe	0,05

5. Diskussion:

Zum Beginn der Studie gab es vielversprechende Hinweise auf eine bedeutende Rolle des Opioidrezeptors in der Schmerztherapie (Lötsch et al., 2006). Anhand eines bewusst breitgefächert ausgewählten operativen Spektrums von 94 Patienten der Universitätsklinik, Kiel, sollte sie dazu dienen, Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Genotyp des OPRM1 Rezeptors und Schmerzmittelbedarf zu liefern. Darüberhinaus sollte die Studie untersuchen, ob es eine mögliche Assoziation des Schmerzempfindens sowie des Umfangs Opioid-induzierter Nebenwirkungen mit dem Polymorphismus 118A>G des OPRM1-Rezeptor gibt. Die Genotypisierung wurde mit 118A>G nur für eines der bekanntesten SNPs des ersten Exons des extrazellulären Rezeptorendstückes durchgeführt, weitere Varianten wurden nicht berücksichtigt. Das Hauptergebnis der Studie war, dass kein Unterschied zwischen den hetero- und homozygoten Trägern des Wildtyps des OPRM1 Rezeptors festgestellt werden konnte. Weder hinsichtlich des Morphinbedarfs, noch des Schmerzempfindens, oder potentieller und häufiger Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen oder Effekte auf die Vigilanz konnten signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Varianten beobachtet werden. Jedoch wurde das Studienergebnis von vielen Faktoren beeinflusst. Beispielsweise waren die OP-Eingriffe hinsichtlich ihrer Invasivität, Dauer und Schmerzintensität unterschiedlich. Es existieren verschiedene Varianten des OPRM1 Rezeptors, der unter den μ -Rezeptoren das Hauptziel klinisch relevanter Opioidanalgesie darstellt. Der OPRM1-Rezeptor ist ein heptahelikaler Rezeptor und an inhibitorische G-Proteine gekoppelt (Burns et al., 1983; Childers, 1991; Evans et al., 1992; Kieffer et al., 1992; Chen et al., 1993). Er hemmt die Adenylylcyclase und sekundär die cAMP-aktivierte Proteinkinase A, was zur Hemmung von Phosphorylierungsreaktionen führt (Sharma et al., 1975b; Childers, 1991). Bindet Morphin an den μ -Opioid-Rezeptor, wird präsynaptisch über eine Erniedrigung der Öffnungswahrscheinlichkeit von Calciumkanälen eine Hemmung der Transmitterfreisetzung erwirkt (Hescheler et al., 1987; Rhim und Miller, 1994) und postsynaptisch, hauptsächlich über die Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit von Kaliumkanälen eine Hyperpolarisation der Neurone (North et al., 1987; Christie und North, 1988). Dadurch wird die Weiterleitung der nozizeptiven Information gehemmt (Sorkin et al., 1993). Mit der Aktivierung von μ -Rezeptoren werden Analgesie, überwiegend auf supraspinaler Ebene, Euphorie, Abhängigkeit, Miosis, Atemdepression, Hustendämpfung und

Obstipation in Verbindung gebracht (Herkenham und Pert, 1982, Way et al., 1969; Wei et al., 1973; Jaffe, 1990). Es wurde daher vermutet, dass dem 118A>G Polymorphismus als eine häufige Variante der verschiedenen Mutationen des μ -Rezeptors möglicherweise eine wichtige Rolle in der Schmerztherapie zukommt (Lötsch et al., 2005). Der Single Nucleotide Polymorphism des OPRM1 Rezeptors 118A>G ist auf dem Exon1 lokalisiert und verantwortlich für einen Aminosäureaustausch von Asparagin zu Aspartat an Position 40 (N40D). Er führt so zu einem Verlust einer mutmaßlichen N-glykosylierenden Position der Extrazellulärregion des Rezeptors. Er ist bei Kaukasiern mit einer Allelfrequenz von 8,2-17%, in der Sub-Sahara mit 0,8% bis zu 48,9% bei Asiaten vertreten (Lötsch et al., 2009). Es wurde angenommen, dass der Polymorphismus mit einer reduzierten μ -Opioid-Rezeptor-Expression im Gehirn (Zhang et al., 2005) oder mit einer verminderten Signalwirkung an der sekundären somatosensorischen Region als schmerzrelevante Gehirnregion assoziiert ist (Oertel et al., 2009). Die vermuteten Unterschiede in Opioidbedarf, Schmerzempfinden und Nebenwirkungsprofil sollten folglich in dieser Studie unter Berücksichtigung des 118 A>G Polymorphismus identifiziert und genauer betrachtet werden. Die internationale Studienlage zeigte sich diesbezüglich zu jenem Zeitpunkt vielversprechend: In einer schwedischen Studie zu postoperativem Schmerz wurde herausgefunden, dass Träger des mutierten 118G Allels (GG) beispielsweise mehr Alfentanil brauchten bei gleichzeitig weniger Schmerzen als Nicht-Allel-Träger (AA, AG) (Klepstad et al., 2004). In einer japanischen Studie zu chronischem Schmerz benötigten Patienten mit Krebs, die homozygot für das 118G Allel sind, mehr Morphin zur Schmerzlinderung als Nicht-Allel-Träger (AA) oder heterozygote Träger (AG) des Allels (Hirota et al., 2003). Weiter wurde in der postoperativen Schmerztherapie in einer Studie mit 80 hysterrektomierten Patientinnen innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff ein signifikant höherer Morphinbedarf zur Schmerzlinderung bei den 118 G homozygoten Trägerinnen beobachtet (Chou et al., 2006). Dieser Trend wurde in einer weiteren Studie mit 120 Patienten bestätigt, die eine totale Kniearthroplastik und postoperativ Morphin zur Schmerzlinderung erhielten: Die homozygoten 118G Träger benötigten signifikant mehr Opioide als die heterozygoten oder 118A Träger (Chou et al., 2006). In einer umfassenden Studie aus Singapur mit 994 Frauen aus drei ethnischen Gruppen wurde mit signifikantem Unterschied beobachtet, dass die homozygoten G-Allel-Trägerinnen einerseits höhere Morphindosen benötigten und

andererseits stärkere Schmerzen als ihre Mitpatientinnen nach Sectio caesarea angaben (Tan et al., 2009). In einer weiteren japanischen Studie mit 280 Patienten konnte eine schwächere Wirkung von Fentanyl bei homozygoten G-Allel-Trägern demonstriert werden (Fukuda et al., 2009). Es zeigte sich also in Studien in den Jahren 2000-2009 ein durchgehender Trend dahin, dass homozygote G-Allelträger des 118A>G Polymorphismus bei stärkeren Schmerzen einen höheren Opioidbedarf als heterozygote Träger (AG) hatten.

Es wurde zudem beobachtet, dass Morphin-6-Glucuronid (M6G), ein aktiver Metabolit von Morphin, eine schwächere Wirkung in 118G Trägern hat (Romberg et al., 2004). Bezüglich der Nebenwirkungen wurde untersucht, dass die Morphin und Morphin-6-Glucuronid induzierte Miosis, eine Opioid-relatierte Nebenwirkung, bei 118G Trägern schwächer ausgeprägt ist als bei anderen (Skarke et al., 2003). Weiter wurde in einer Studie mit gesunden Probanden beobachtet, dass Träger des 118G Allels nach M6G-Applikation weniger oft an Übelkeit und Erbrechen litten als Nicht-Allel-Träger. Dies führte zu der Hypothese, dass der 118A>G Polymorphismus vor Opioid-induzierten Nebenwirkungen schützt (Skarke et al., 2003). Als Schlussfolgerung aus diesen Annahmen ging man davon aus, dass bei einer Ausprägung von 12% (durchschnittliche Allelfrequenz bei Kaukasiern) mit einem Anteil von 3% homozygoten Allelträgern ein möglicher Effekt in zum Beispiel Deutschland schon bei einem von acht Patienten relevant wird, da schon eine heterozygote Trägerschaft sich unterschiedlich bemerkbar macht:

Patienten mit dem 118A>G Polymorphismus bräuchten also höhere Opioiddosen, um die gleiche Analgesie wie Nichtträger zu erreichen. Sie könnten jedoch gleichzeitig von einer grösseren therapeutischen Breite in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen, die bei ihnen nur abgeschwächt beobachtet wurden, profitieren (Lötsch et al., 2005). Ziel war, den 118 A>G Polymorphismus in individualisierte schmerztherapeutische Konzepte miteinzubeziehen, um die Effektivität der Therapie zu erhöhen.

In dieser Studie trugen unter den 94 Patienten drei Patienten den GG-Genotyp. Demgegenüber standen 74 Patienten mit dem AA-Genotyp und 17 Patienten mit dem GA-Genotyp. Die Verteilung des Genotyps in der Studie entsprach ungefähr der Verteilung des Genotyps in der deutschen Bevölkerung, so dass sie hinsichtlich ihres Vorkommens realistisch repräsentiert waren. Es wurde nun jeder Patient hinsichtlich der Genetik seines OPRM1-Rezeptors untersucht. Der individuelle Morphinbedarf wurde über zwei Tage postoperativ zusammengefasst dokumentiert (Tab.4). 74

(78,7%) der Studienteilnehmer waren homozygot für den Wildtyp OPRM1 (AA), 17 (18,1%) heterozygot für den Wildtyp OPRM1 (AG), während 3 (3,2 %) homozygot für den Wildtyp OPRM1 (GG) waren. Es stellte sich die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dem Morphin-Bedarf der Studienteilnehmer und dem Wildtyp des OPRM1 Rezeptors existierte und ob beispielsweise Patienten mit homozygoten Wildtyp AA mehr Morphin als homozygote Variant-Träger GG oder heterozygote Wildtyp benötigten. Beim Vergleich der drei Genotyp-Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im Morphinbedarf nachgewiesen werden. Auch unter Berücksichtigung eines Trends bei unvollständiger Dominanz ergab sich kein signifikantes Resultat. Dies bedeutet, dass die genetische Zusammensetzung des OPRM1 Rezeptors keine Rolle für die Höhe des Morphinbedarfs zu spielen scheint. Eine weitere Frage betraf den möglichen Zusammenhang zwischen OPRM1- Genotyp und der Beeinflussung pharmakodynamischer Sekundärparameter wie Übelkeit, Schmerz, Vigilanz. Die drei Genotypen unterschieden sich nicht signifikant im Schmerzempfinden, weder am Tag der Operation, noch am ersten oder zweiten postoperativen Tag. Es wurden anfangs insgesamt mittelstarke (40-60 Einheiten), am ersten Tag postoperativ leichte (10-20 Einheiten) und am zweiten postoperativen Tag nur noch wenige Schmerzen (7,5-20 Einheiten) empfunden. Auch in Bezug auf Übelkeit und Vigilanz gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Genotypen: Die Übelkeit wurde am OP-Tag insgesamt als leicht (10-20 Einheiten) angegeben und verschwand anschliessend, während die Vigilanz zum zeitlichen Abstand der Narkose bei allen Probanden anstieg (OP-Tag 70-90 Einheiten, erster postoperativer Tag 90-100 Einheiten, zweiter postoperativer Tag 100 Einheiten, Tab.5). Der Vergleich der Genotypen untereinander hinsichtlich des Schmerzempfindens, eines Einflusses auf die Übelkeit oder die Vigilanz zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Varianten (Tab.7). Das Geschlecht und der BMI hatten keinen signifikant verfälschenden Einfluss auf den Morphinbedarf und so auf das Ergebnis. Auch spielte die OP-Dauer keine Rolle im Zusammenhang mit dem Morphinbedarf (Tab.2,8,9,12). Jedoch zeigte sich, dass die Art des OP-Eingriffes (urologisch/viszeral-oder thorax-chirurgisch) einen durchaus signifikanten Einfluss auf das Ergebnis hatte ($p < 0,017$, Tab.10). Die Patienten mit dem Genotyp GG unterzogen sich mit einer laparoskopischen Cholezystektomie, einer Nierentumor-Nukleation und einer radikalen Prostataresektion weniger schmerzvollen Eingriffen. Bei den 17 Patienten mit dem Wildtyp GA wiederum waren durch einige

schmerzhafte Thoraxeingriffe eher überdurchschnittlich empfundene Schmerzen zu erwarten, während sich das Operationsspektrum des AA Genotyps als gemischt charakterisieren ließ. Demnach lag der mediane Morphinbedarf der Patienten nach thorax-chirurgischen Eingriffen bei 88,5mg, während der Median nach viszeral-chirurgischen Eingriffen bei 20 mg, nach urologischen bei 36,5 mg lag. Die Operateure waren zudem hinsichtlich ihrer Erfahrung und Operationstechniken unterschiedlich. Als weitere Überprüfung erfolgte die gemeinsame Berücksichtigung von OP-Eingriffen und Genotypen bezogen auf den Morphinbedarf, bei der sich jedoch kein signifikantes Ergebnis zeigte ($p > 0,05$; Tab. 11). Als eine weitere Störquelle konnte das Alter identifiziert werden ($p > 0,05$, Tab. 8,12). In einem Vergleich des Morphinverbrauchs der <65 jährigen gegenüber den >65 jährigen Studienteilnehmern zeigte sich ein signifikant geringerer Schmerzmittelbedarf der älteren Studienpopulation gegenüber der jüngeren. Der mediane Morphinverbrauch der Männer und Frauen lag bei 35 mg über den gesamten Studienzeitraum, wobei der Verbrauch bei einem Altersdurchschnitt >65 Jahre bei 27 mg, bei <65 Jahre bei 36 mg lag. Wenngleich sich hier die Frage stellt, ob dies durch eine biologisch verschiedene Metabolisierung/Rezeptorempfindlichkeit der Älteren oder eher durch ein generationsbedingtes, kulturell unterschiedlich sozialisiertes Schmerzempfinden und so eine andere Schmerztoleranz bedingt ist, zeigte sich der Faktor Alter als signifikante Einflussgröße, der den zu untersuchenden Effekt des OPRM1-Rezeptors auf den Morphinverbrauch stört.

Erwähnenswert ist auch, dass die Patienten hinsichtlich ihrer Komorbidität und Vormedikation unterschiedlich waren, was möglicherweise Einfluss auf das Ergebnis hatte, der jedoch nicht mittels statistischer Überprüfung verifiziert wurde.

Wie lassen sich jetzt unserer Untersuchung vorausgehende Studienergebnisse erklären?

In Deutschland wurden 2009 in einer umfassenden Meta-Analyse 8 von 23 Studien untersucht, die zwischen 2002-2009 mit Daten zur Opioidtherapie im Zusammenhang mit dem OPRM1 118A>G Genotyp veröffentlicht worden waren.

Entgegen etlicher klinischer Untersuchungen des 118A>G Polymorphismus mit vielversprechenden Erwartungen, konnte seine klinische Relevanz in einer bundesweiten Metaanalyse nicht bewiesen werden (Walter et al., 2009). Als Fehlerquellen stellte sich das Studienprofil als zu heterogen heraus und bestand aus vielen kleinen Einzelstudien. Es wurde zudem festgestellt, dass die mögliche

Varianz, hervorgerufen durch das SNP-Allel, wenn mit signifikanter Bedeutung, doch bedeutend klein sei. Aufgrund dessen wurde gefolgert, dass doch andere, nicht-genetische Faktoren wie Geschlecht, Alter, Compliance, zugrundeliegende Erkrankung und Begleitmedikation in dem Durchschnittspatienten doch einen wesentlich größeren Einfluss auf die Opioidtherapie haben als die N40D-Variante (118A>G Polymorphismus) des μ -Rezeptors. Bestenfalls konnte ein leichtes Vorbeugen der Opioid-induzierten Übelkeit und ein etwas höherer Opioidbedarf bei den homozygoten G-Allel-Trägern festgestellt werden, was jedoch nicht signifikant war. (Walter et al., 2009). Auch in jüngeren, internationalen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen dem μ -Opioidrezeptor-Polymorphismus und postoperativer Übelkeit und Erbrechen festgestellt werden (Zhang et al., 2011). In einer großangelegten Studie aus Norwegen mit 2294 Krebspatienten ergab sich keine Assoziation zwischen den SNPs und dem Opioidverbrauch oder der Schmerzempfindlichkeit (Klepstad, 2011). In einer schwedischen Studie stellte sich anhand von 814 schwangeren Frauen heraus, dass es keinen Zusammenhang zwischen Wehen-induzierten Schmerzen, dem Schmerzmittelbedarf und dem 118A>G Genotyp gab (Pettersson et al., 2012). Neben der Studienheterogenität und den konkurrierenden Faktoren für therapeutische Varianz, wurde in der weiter oben erwähnten Metaanalyse vermutet, dass ein dualer phänotypischer Effekt der N40D (118A>G)-Variante möglicherweise zu der insgesamt schwächeren Wirkung der G-Allel-Variante führt, indem sie die Wirkung der exogenen Opioide abschwächt, jedoch die Wirkungen der endogenen Opioide verstärkt. Dies könnte zu einer verminderten Wahrnehmung von Schmerzen bei erhöhter endogener Opiodspannkraft führen. In Abhängigkeit von der Aktivität des endogenen Opioidsystems sind gegensätzliche Effekte wie entweder ein erhöhter Opioidbedarf, bedingt durch abgeschwächte Wirkung der exogenen Opioide oder verminderte Opioidanforderungen durch weniger Schmerzen bei erhöhter Aktivität des endogenen Opioidsystems möglich (Lötsch et al., 2009). Diese Hypothese könnte die gegensätzlichen Ergebnisse der derzeitigen Studienlage erklären. Unter Berücksichtigung der oben angeführten Einschränkungen der Aussagefähigkeit konnte man keine Assoziation des OPRM1 SNP 118 A>G mit einem unterschiedlichem Morphinkonsum, einer veränderten Schmerztherapiedauer oder unterschiedlichen Einfluss auf eventuelle Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen oder sedierende Effekte feststellen. Dieses Studienergebnis bestätigt so die Richtung der jüngeren internationalen

Studienlage 2009-2012 wie der angeführten bundesweiten Metaanalyse aus dem Jahr 2009, in der die Studienergebnisse von 2002-2009 zusammenfassend betrachtet wurden. Es entmutigt jedoch das Bemühen, individualisierte Schmerztherapiekonzepte auf der Basis des 118A>G Genotyp zu finden. Es muss in der Zukunft noch genauer geforscht werden, ob und wie der OPRM1-Rezeptor Basis für eine relevante Patientenpopulation im Rahmen einer individualisierten Schmerztherapie sein kann. In den letzten drei Jahren wurde der OPRM1 Polymorphismus zunehmend hinsichtlich der Beeinflussung des Substanzmissbrauchs und Suchtverhalten untersucht und es wurde beobachtet, dass seine Präsenz mit Opioid- und Alkoholabhängigkeit assoziiert ist, da er sowohl pharmakologisch als auch genetisch eine Rolle spielt (Volpicelli et al., 1992; Grisel, 2000; Hall et al., 2001). Eine schwedische Studie hat gezeigt, dass der 118A>G Polymorphismus mit einem 11%igen Risiko für Alkoholabhängigkeit assoziiert ist (Bart et al., 2005). In einer Betrachtung der homozygoten G-Allel-Träger im Vergleich zu den A-Allel-Trägern wurde deutlich, dass bei chronischer Opioidverabreichung unterschiedlich in die Regulation der Proteinkinase A (PKA) und extrazelluläre Rezeptorkinase (ERK 1/2) eingegriffen wurde (Deb et al., 2010). Dieser Mechanismus wird für eine enge Assoziation mit Heroinabhängigkeit verantwortlich gemacht (Tan et al., 2003). In einer neurologischen Studie wurde bei 153 weiblichen Patienten der Zusammenhang zwischen der Ausprägung ihrer chronischen Migräne und dem Genotypen untersucht, wobei sich zeigte, dass die G-Allel-Trägerinnen sehr viel ausgeprägtere Kopfschmerzen hatten als ihre Mitprobandinnen (Menon et al., 2012).

Möglicherweise stellen diese Forschungsgebiete neue Ansätze dar, der Bedeutung des OPRM1 Rezeptors perspektivisch auf den Grund zu gehen.

6. Zusammenfassung

Der 118A>G (N40D) Polymorphismus des μ -Opioidrezeptors (OPRM1) war in den letzten Jahren Gegenstand verschiedener klinischer Studien, da eine Modulation des Schmerzempfindens und des Schmerzmittelbedarfs durch diesen SNP vermutet wurde.

In dieser Studie wurden 94 heterogene Patienten hauptsächlich aus dem thorax- und viszeral-chirurgischen sowie urologischen Spektrum ausgewählt und im postoperativen Verlauf hinsichtlich ihres Schmerzempfindens, des Ansprechens auf die Schmerztherapie sowie möglicher Nebenwirkungen über zwei Tage beobachtet mit dem Ziel, mögliche Genotyp-assoziierte Unterschiede zu beobachten und relevante Patientenpopulationen zu identifizieren. 74 (78,7%) der Studienteilnehmer waren homozygot für den Wildtyp OPRM1 (AA), 17 (18,1%) heterozygot für den Wildtyp OPRM1 (AG), während 3 (3,2 %) homozygot für den Wildtyp OPRM1 (GG) waren, was einem ungefähren Vorkommen des Genotyps in der kaukasischen Bevölkerung entspricht. In der postoperativen Phase erhielten die Patienten je nach Bedarf Opioide gegen die Schmerzen, der Morphinverbrauch wurde über den gesamten Zeitraum zusammengefasst dokumentiert. Der durchschnittliche Morphinbedarf lag bei 35 mg über 72 Stunden, während der individuelle Bedarf zwischen gar keinem Opioidgebrauch und 226 mg über 72 Stunden lag. Beim Vergleich der drei Genotyp-Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im Morphinbedarf nachgewiesen werden (Median(AA)=36, Median(AG)=32, Median(GG)=28, $p=0.91$). Auch unter Berücksichtigung eines Trends bei unvollständiger Dominanz ergab sich kein signifikantes Resultat ($p=0,72$). Die genetische Zusammensetzung des OPRM1 Rezeptors hatte also keinen relevanten Einfluss auf die Höhe des Morphinbedarfs. Der Median des Schmerzes direkt postoperativ lag zwischen 40-60 Einheiten (VAS), am ersten Tag nach OP zwischen 10-20 Einheiten, am zweiten Tag nach OP bei 7,5-20 Einheiten, für Übelkeit direkt postoperativ zwischen 0-20 Einheiten, am ersten und zweiten Tag postoperativ wurde keine Übelkeit empfunden. Für Vigilanz lag der Median zuerst zwischen 70-90, am ersten Tag postoperativ bei 90-100 und am zweiten Tag postoperativ konstant bei 100 Einheiten. Die Genotypen wurden untereinander hinsichtlich des Schmerzempfindens, eines Einflusses auf die Übelkeit oder die Vigilanz verglichen.

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Rezeptor-Genotyps und somit kein deutlicher Unterschied in Bezug auf die pharmakodynamischen Sekundärparameter ($p > 0,05$). Mögliche Störgrößen wie Geschlecht und BMI sowie die OP-Dauer hatten keinen signifikant verfälschenden Einfluss auf den Morphinbedarf und so auf das Ergebnis ($p > 0,05$). Jedoch zeigte sich, dass die Art des OP-Eingriffes (urologisch/viszeral-oder thorax-chirurgisch) als unterschiedlich schmerzintensiv einzustufen ist ($p < 0,05$), woraus sich mögliche Fehlerquellen ergeben. In einer gemeinsamen Berücksichtigung von OP-Eingriffen und Genotypen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Genotypverteilung ($p > 0,05$). Der Vergleich der Altersgruppen ($</> 65$ Jahre) ergab einen insgesamt deutlich geringeren Morphinverbrauch der älteren Generation gegenüber dem der jüngeren Studienteilnehmer ($p < 0,05$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass entgegen der zunächst vielversprechenden Ergebnisse der Studienlage, die Hypothese, dass der 118A>G Polymorphismus einen signifikanten Einfluss auf den Opioidbedarf, die Schmerzvariabilität sowie weitere pharmakodynamische Sekundärparameter wie Übelkeit und Vigilanz hat, in dieser Studie nicht bestätigt werden konnte.

7. Literaturverzeichnis (alphabetisch):

Arias, Albert; Feinn, Richard; Kranzler, Henry R “ Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the μ -opioid receptor gene with substance dependence: A meta-analysis”, Drug and Alcohol Dependence 2006; 83:262-268.

Burns DL, Hewlett EL, Moss J, Vaughan M “Pertussis toxin inhibits enkephalin stimulation of GTPase of NG108-15 cells”, J Biol Chem 1983; 258:1435-1438.

Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L ,”Molecular cloning and functional expression of a μ -opioid receptor from rat brain.” Mol Pharmacol 1993; 44:8-12.

Cheney DL, Goldstein A , “The effect of p-chlorophenylalanine on opiate-induced running, analgesia, tolerance and physical dependence in mice.” J Pharmacol Exp Ther 1971; 177:309-315.

Childers SR, “Opioid receptor-coupled second messengers.” Life Sci 1991; 48:1991-2003.

Childers SR, Simantov R, Snyder SH, “Enkephalin: radioimmunoassay and radioreceptor assay in morphine dependent rats.” Eur J Pharmacol 1977; 46:289-293.

Christie MJ, North RA, “Agonists at γ -opioid, M₁-muscarinic and GABA_A-receptors increase the same potassium conductance in rat lateral parabrachial neurons.” Br J Pharmacol 1988; 95:896-902.

Chou WY, Yang LC, Lu HF, Ko JY, Wang CH, Lin SH, Lee TH, Concejero A, Hsu CJ. “Association of μ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty”, Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50:787-792

Chou WY, Wang CH, Liu PH, Liu CC, Tseng CC, Javan B. "Human Opioid Receptor A118G Polymorphism Affects Intravenous Patient-controlled Analgesia Morphine Consumption after Total Abdominal Hysterectomy", *Anesthesiology* 2006; 105:334-7.

Deb I, Chakraborty J, Gangopadhyay PK, Choudhury SR, Das S. "Single-nucleotide polymorphism (A118G) in exon 1 of OPRM1 gene causes alteration in downstream signaling by μ -opioid receptor and may contribute to the genetic risk for addiction", *J Neurochem*, 2010;112: 486-496.

Doehring, A., Küsener, N., Flühr, K., Neddermeyer, T., Schneider, G., Lötsch, J. "Effect Sizes in Experimental Pain Produced by Gender, Genetic Variants and Sensitization Procedures", *PLoS ONE*, March 2011, Volume 6, Issue 3.

Evans CJ, Keith Jr DE, Morrison H, Magendzo K, Edwards RH
"Cloning of a delta opioid receptor by functional expression.", *Science* 1992;
258:1952-1955.

Fayers PM, Kaasa S; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care Research Network „Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: a European genetic association study of 2294 cancer pain patients. “, „*Pain*. 2011 ;152:1139-45

Freye, E. "Opioide in der Medizin", Springer Verlag 2004; 6. Auflage

Fukuda, Kenichi; Hayashida, Masakazu; Ide, Soichiro; Saita, Naoko; Kokita, Yoshihiko; Kasai, Shinya; Nishizawa, Daisuke; Ogai, Yasukazu; Hasegawa, Junko; Nagashima, Makoto; Tagami, Megumi; Komatsu, Hiroshi; Sora, Ichiro; Koga, Hisashi; Kaneko, Yuzuru; Ikeda, Kazutaka "Associations between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery", *Pain* 2009; 147: 194-201.

Grisel, JE "Quantitative trait locus analysis", *Alcohol Research and Health* 2000; 24: 169-174

Henker RA, Lewis A, Dai F, Lariviere WR, Meng L, Gruen GS, Sereika SM, Pape H, Tarkin IS, Gowda I, Conley YP „The associations between OPRM1 and COMT genotypes and postoperative pain, opioid use, and opioid-induced sedation“, Biol Res Nurs 2012; Epub ahead of print

Herkenham M, Pert CB, “Light microscopic localization of brain opiate receptors: a general autoradiographic method which preserves tissue quality.” J Neurosci 1982; 2:1129-1149.

Hescheler J, Rosenthal W, Trautwein W, Schultz G, „The GTP-binding protein, G_i, regulates neuronal calcium channels.” Nature 1987; 325:1445-447.

Jaffe JH, “Drug addiction and drug abuse.” In: Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics 1990; 522-573.

Jannetto,PJ and Bratanow NC “Pharmacogenomic considerations in the opioid management of pain”, Genome Medicine 2010; 2:66

Joshi GP, Rawal, N. and Kehlet, H. “Evidence-based management of postoperative pain in adults undergoing open inguinal hernia surgery.”, Br J Surg. 2011; 99:168-85

Kapur S, Sharad S, Singh RA, Gupta AK “A118G polymorphism in mu opioid receptor gene (oprm1): association with opiate addiction in subjects of Indian origin “, J Integr Neurosci. 2007; 6:511-22.

Kapoor, S. “Pain management with morphine:variation in analgesic response secondary to genetic polymorphisms”, Ther Clin Risk Manag 2012; 8:243-244.

Kapoor, S. “Close association between A118G single nucleotide polymorphism and opioid, alcohol, and nicotine dependence”, Psychol Res Behav Manag 2012; 5:47-49

Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG, “The & opioid

receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:12048-12052.

Klepstad P, Fladvad T, Skorpen F, Bjordal K, Caraceni A, Dale O, Davies A, Kloke M, Lundström S, Maltoni M, Radbruch L, Sabatowski R, Sigurdardottir V, Strasser, F, , Rakvåg TT, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink PC, Baar C, Vikan T, Krokan HE, Skorpen F. "The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease." Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48:1232-9.

Laechelt S, Turrini E, Ruehmkoef A , Siegmund W , Cascorbi I, Haenisch S. Impact of ABCC2 haplotypes on transcriptional and posttranscriptional gene regulation and function. Pharmacogenomics.J. 2011; 11:25-34.

Law PY, Loh HH, "Regulation of opioid receptor activities.", J Pharmacol Exp Ther. 1999 May;289(2):607-24. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN "Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies", JAMA. 1998; 279:1200-5

Lötsch J, Geisslinger G. "Are μ -opioid receptor polymorphisms important for clinical opioid therapy?", Trends Mol Med Vol. 11, 2005

Lötsch ,J ,Skarke C, Wieting,J, Oertel BG, Schmidt, H, Brockmöller,J, Geisslinger G "Modulation of the central nervous effects of levomethadone by genetic polymorphisms potentially affecting its metabolism, distribution, and drug action.", Clin Pharmacol Ther. 2006; 79:72-89

Lötsch J, Geisslinger G "Relevance of frequent mu-opioid receptor polymorphisms for opioid activity in healthy volunteers.",The Pharmacogenomics J 2006; 6: 200–210.

Lötsch J, Geisslinger G „Pharmacogenetics of new analgesics“, Br J Pharmacol 2011; 163: 447-460.

Matthes HWD, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, Dierich A, Le Meur M, Dolle P, Tzavara E, Hanoune J, Rocques BP, Kieffer BL. Loss of morphine induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Nature*. 1996; 383: 819–823.

Menon S, Lea RA, Roy B, Hanna M, Wee S, Haupt LM, Griffiths LR „The human μ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) is associated with head pain severity in a clinical cohort of female migraine with aura patients“, *J Headache Pain*, 2012

Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H.K, Ruth P, Schaefer-Korthin, M., „Arzneimittelwirkungen“ ,Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ,Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2008, 9. Auflage

North RA, Williams JT, Surprenant A, Christie MJ, “P and 6 receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels.” *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:5487-5491.

Ohnesorge, Ufer, Heck, Haenisch, Cascorbi, Steinfath, Bein “OPRM1 118A>G polymorphism is associated with the intensity and duration of opioid withdrawal in patients with chronic non cancer pain”, Kiel, 2008.

Pauli-Magnus,C. “Pharmakogenetik und Pharmakogenomik”, *Schweizerische Ärztezeitung*, 2004; 85:Nr. 37

Pettersson FD, Grönbladh A, Nyberg F, Sundström-Poromaa I, Akerud H. “The A118G Single-Nucleotide Polymorphism of Human μ -Opioid Receptor Gene and Use of Labor Analgesia”, *Reprod Sci* 2012

Ray R, Ruparel,K, Newberg A., Wileyto EP, Loughhead JW, Divgi, C, Blendy,J. Logan, J., Zubieta JG, Lerman C “Human μ -opioid receptor (OPRM1 A118G) polymorphism is associated with brain μ -opioid receptor binding potential in smokers”, *PNAS*, 2011; vol. 108, no.22

Rhim H, Miller RJ, “Opioid receptors modulate diverse types of

calcium channels in the nucleus tractus solitarius of the rat.” J Neurosci 1994; 14:7608-7615.

Sharma SK, Klee WA, Nirenberg M, “Dual regulation of adenylate cyclase accounts for narcotic dependence and tolerance.” Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72:3092-3096.

Sharma SK, Nirenberg M, Klee WA, “Morphine receptors as regulators of adenylate cyclase activity.” Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72:590-594.

Sorkin LS, McAdoo DJ, Willis WD, “Raphe magnus stimulation-induced antinociception in the cat is associated with release of amino acids as well as serotonin in the lumbar dorsal horn. “, Brain Res. 1993; 618:95-108.

Stamer UM, Stüber F “Genetic factors in pain and its treatment“, Curr Opin Anaesthesiol. 2007; 20:478-84.

Stamer UM, Stüber F “The pharmacogenetics of analgesia“, Expert Opin Pharmacother. 2007; 8:2235-45

Stamer UM, Zhang L, Stüber F „Personalized therapy in pain management: where do we stand?“, Pharmacogenomics. 2010; 11:843-64

Stefano GB “Endogenous morphine: a role in wellness medicine. “, Med Sci Monit. 2004

Tan EC, Lim EC, Teo YY, Lim Y, Law HY, Sia AT. “ Ethnicity and OPRM variant independently predict pain perception and patient-controlled analgesia usage for post-operative pain”, Molecular Pain 2009; 5:32

Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H,” Opioid pharmacology.”, Pain Physician. 2008; 11:133-53.

Ventafriidda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F “WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain.”, *Int J Tissue React.* 1985; 7:93-6.

Walter C, Lötsch J. “Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment”, *Pain* 2009; 146:270-275.

Way EL, Loh HH, Shen FH, “Simultaneous quantitative assessment of morphine tolerance and physical dependence.” *J Pharmacol EXD* (1969)

Wei E, Loh HH, Way EL, “Brain sites of precipitated abstinence in morphine-dependent rats.” *J Pharmacol EXD Ther* 1973; 185:108-115.

Zhang Y, Wang D, Johnson AD, Papp AC, Sadée W. “Allelic Expression Imbalance of Human μ -Opioid Receptor (OPRM1) Caused by Variant A118G”, *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280:32618-32624

Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, Zhang LR, Chang YZ, Wang ZY. “Study of the OPRM1 A118G genetic polymorphism associated with postoperative nausea and vomiting induced by fentanyl intravenous analgesia” ,*Minerva Anesthesiol.* 2011; 77:33-9

8. Danksagung

Ich möchte allen danken, die einen Beitrag zu meiner Arbeit und Hypothese geliefert haben. Zuerst möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. Cascorbi für die Vergabe des Themas und die gute und inspirierende Begleitung durch den schriftlichen Teil meiner Arbeit im Gebiet der klinischen und Schmerzforschung bedanken. PD Dr. Mike Ufer, Dr. Henning Ohnesorge sowie Dr. Thees Lemke danke ich für den Entwurf des Studiendesigns sowie die Begleitung durch den klinischen Teil meiner Arbeit. Mein Dank gilt Dipl. phys. Dr. Amke Caliebe für ihre Geduld und Umsicht bei der statistischen Auswertung. Mein Dank gilt ebenso Ulrike Schiller für ihre Teilhabe und Anteilnahme, ohne deren Unterstützung ich diesen Weg nicht hätte vollenden können. Ich danke allen AnästhesistInnen sowie der Anästhesiepflege der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, dem Team des Aufwachraumes der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, sowie den medizinisch-technischen Assistentinnen des Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und der Pflege der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Kiel für ihre Unterstützung bei der Umsetzung des klinischen Teils. Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Dorte und Tanja für die Geduld, Unterstützung und Wärme auf dem Weg hierher.

9. Selbständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Dissertation eigenständig und ausschließlich unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel, angefertigt zu haben. Alle öffentlichen Quellen sind als solche kenntlich gemacht.

Die vorliegende Arbeit ist in dieser oder anderer Form zuvor nicht als Prüfungsarbeit zur Begutachtung vorgelegt worden.

Hamburg, den 15.11.12

10. Anhang

10.1. Demographische Daten der Patienten

Tab. 8: Demographische Daten der Patienten (n = 94)

Studiencode	Initialien	Patienten-ID	Alter	Geschlecht	Gewicht	Größe	BMI	ASA
1	E.L.	11634476	51	1	77	158	30,84	2
2	T.H.	11638426	52	0	72	182	21,74	1
3	T.H.	11639037	43	0	90	188	25,46	2
4	L.R.	11638302	74	1	74	168	26,22	3
5	H.W.	11648496	70	0	78	178	24,62	2
6	M.S.	11667672	70	1	69	160	26,95	2
7	H.B.	11697652	69	0	100	186	28,91	2
8	A.L.	11698044	22	1	117	181	35,71	2
9	R.H.	11693738	56	1	65	165	23,88	2
10	H.S.	11698867	49	1	55	160	21,48	2
11	I.V.	11694998	63	1	63	159	24,92	2
12	H.S.	11701112	79	0	83	178	26,20	2
13	E.P.	11704299	64	0	100	166	36,29	3
14	G.R.	11706513	69	0	80	175	26,12	2
15	T.M.	11693405	35	0	111	186	32,08	1
16	K.-H.B.	11706863	69	0	72	172	24,34	2
17	B.L.	11708616	36	1	66	172	22,31	3
18	H.G.	11709833	60	0	95	180	29,32	2
19	M.L.	11708617	57	1	77	165	28,28	1
20	S.P.	11708447	56	1	68	155	28,30	2
21	A.T.	11710368	53	1	65	164	24,17	2
22	S.T.	11710358	63	1	60	163	22,58	2
23	A.B.	11711626	59	1	100	167	35,86	2
24	U.H.	11715060	55	0	79	165	29,02	2
25	R.S.	11714567	52	1	68	159	26,90	2
26	H.M.	11707594	71	1	62	170	21,45	3
27	P.K.	11715726	61	0	85	180	26,23	2
28	H.H.	11716267	70	0	98	176	31,64	2
29	R.B.	11720192	62	0	80	178	25,25	2
30	G.S.	11714903	39	0	78	179	24,34	1
31	E.F.	11721086	64	0	82	180	25,31	2
32	B.O.	11689743	42	0	78	182	23,55	2
33	E.R.	11729342	63	1	78	164	29,00	2
34	M.F.	11729449	47	1	60	166	21,77	2
35	T.M.	11715177	34	0	70	180	21,60	2
36	T.M.	11742869	57	0	88	186	25,44	2
37	F.S.	11767719	33	0	72	188	20,37	2
38	W.K.	11770395	63	0	105	178	33,14	3
39	S.N.	11803765	24	1	60	177	19,15	2
40	D.B.	11806610	20	0	101	178	31,88	2
41	D.P.	11807819	49	0	77	173	25,73	2
42	K.H.	11812565	68	0	76	175	24,82	2
43	M.K.	11813448	32	0	92	185	26,88	2
44	U.L.	11815482	72	0	88	178	27,77	2

45	H.V.	11816017	61	0	85	180	26,23	2
46	H.P.	11817313	71	0	103	176	33,25	2
47	U.S.	11818701	57	1	75	180	23,15	2
48	A.B.	11822477	45	0	85	172	28,73	2
49	R.B.	11818501	39	0	54	163	20,32	2
50	G.S.	11804328	57	1	68	165	24,98	2
51	B.H.	11824279	77	0	74	178	23,36	2
52	J.M.	11823378	53	0	77	172	26,03	2
53	H.R.	11828671	71	0	74	179	23,10	1
54	R.A.-G.	11828669	50	1	84	173	28,07	2
55	P.S.	11829842	63	0	70	165	25,71	2
56	F.H.	11832808	66	0	85	173	28,40	1
57	R.P.	11832812	47	0	95	185	27,76	2
58	J.B.	11834644	62	0	75	180	23,15	2
59	H.R.	11834419	61	0	93	178	29,35	1
60	E.G.	11836604	71	0	107	193	28,73	2
61	H.S.	11836607	62	0	90	171	30,78	2
62	S.G.	11839521	47	1	72	177	22,98	2
63	H.T.	11847230	71	0	74	165	27,18	3
64	R.B.	11840555	68	0	85	178	26,83	2
65	A.M.	11856640	72	1	78	165	28,65	2
66	B.H.	11854537	63	1	90	180	27,78	2
67	A.M.	11856640	72	0	78	165	28,65	2
68	E.P.	11870945	54	0	75	178	23,67	2
69	K.-H.N.	11882917	58	0	73	177	23,30	2
70	U.K.	11890858	67	0	80	183	23,89	2
71	G.H.	11942115	76	0	70	173	23,39	2
72	K.H.	11926552	64	0	70	175	22,86	3
73	N.P.	11942209	68	0	91	180	28,09	2
74	H.K.	11946199	65	0	85	176	27,44	2
75	G.R.	11916723	48	1	125	175	40,82	3
76	E.S.	11952012	64	0	86	181	26,25	2
77	G.H.	11952727	63	0	105	184	31,01	2
78	M.C.	11954930	83	0	80	175	26,12	2
79	H.M.	11951073	74	0	76	181	23,20	2
80	L.A.	11957068	67	0	72	172	24,34	3
81	J.K.	11958825	71	0	63	171	21,55	2
82	E.D.	11962539	61	0	86	172	29,07	2
83	I.K.v.U.	11963284	54	0	105	171	35,91	2
84	F.F.	11963286	41	0	61	179	19,04	2
85	R.L.	11963356	56	0	67	168	23,74	2
86	H.A.	11966830	67	0	85	179	26,53	3
87	W.K.	11966137	63	0	83	180	25,62	2
88	W.S.	11968915	68	0	101	184	29,83	3
89	M.P.	11975078	75	0	80	198	20,41	2
90	I.A.	11975075	57	1	93	168	32,95	3
91	H.R.	11976820	72	0	70	179	21,85	2
92	A.W.	11975204	58	0	88	180	27,16	1
93	W.K.	12002054	68	0	91	190	25,21	3
94	A.R.	12004982	27	0	64	170	22,15	2

10.2. Darstellung der unterschiedlichen OP-Eingriffe und- Zeiten:

Tabelle 9: Darstellung der unterschiedlichen OP-Eingriffe und -Dauer:

Studiencode	Alter	Geschlecht	Eingriff	OP-Dauer (hours)
1	51	w	Lap.* Adrenalektomie links	2.25h
2	52	m	RRPx* 5.30h	
3	43	m	Entfernung Rest Omentum majus, Adhäsiolyse	2.50h
4	74	w	Cholezystektomie	3.25h
5	70	m	Anus praeter- Rückverlagerung	2.05h
6	70	w	Tibiakopf-Osteosynthese	2.10h
7	69	m	Prostadenektomie	2.30h
8	22	w	Subtotale Thyreoidektomie	2.45h
9	56	w	Thorakoskopische Lungenspitzen-resektion	1.00h
10	49	w	Para- und Thyreoidektomie	2.45h
11	63	w	Lap.* Sigmaresektion	4.05h
12	79	m	Prostadenektomie	2.25h
13	64	m	Fehlersuche b Blasenentleerungsstörung	1.35h
14	69	m	Prostadenektomie	2.30h
15	35	m	Lap.* Cholezystektomie	2.05h
16	69	m	Diagn. Thorakotomie	0.30h
17	36	w	Pleurodese u Portimplantation links	2.00h
18	60	m	RRPx* 4.55h	
19	57	w	Diagnostische Re-Laparoskopie	1.20h
20	56	w	Sakropexie	2.45h
21	53	w	Parathyreoidektomie	2.40h
22	63	w	Stomaanlage und Rektumfistelexcision b Cervix-CA	3.15h
23	59	w	Sakropexie mit Hysterektomie und Urethralabtragung	4.45h
24	55	m	RRPx* 2.15h	
25	52	w	Nierenfreilegung/Adrenalektomie	3.00h
26	71	w	Narben-Herniotomie	0.45h
27	61	m	RRPx* 3.30h	
28	70	m	Sigmaresektion	4.00h
29	62	m	RRPx* 4.30h	
30	39	m	Lap.* Proktokolektomie	5.45h
31	64	m	Tumornephrektomie rechts	4.10h
32	42	m	Lap.* Funduplicatio	2.25h
33	63	m	Sakrokolpopexie	3.15h
34	47	w	Sigmaresektion	4.00h
35	34	w	Perineale Rektumexstirpation u.Fistelexcision	2.05h
36	57	m	Lap.* Sigmaresektion	4.20h
37	33	m	Explorative Thorakotomie	3.30h
38	63	m	Nephrektomie rechts	3.10h
39	24	m	Lap.* Rektumresektion	3.05h
40	20	w	Thorakoskopie b. V.a. Rezidiv	2.00h
41	49	m	Nierentumor-excision links	4.45h
42	68	m	RRPx* 5.00h	
43	32	m	Ileostoma-Rückverlagerung	3.15h
44	72	m	RRPx* und Sentinell-ymph-adenektomie	4.35h
45	61	m	RRPx und Sentinell-ymph-adenektomie	4.30h
46	71	m	RRPx* 3.35h	
47	57	m	Ileostoma-Rückverlegung	1.05h

48	45	w	Nierenfreilegung und Zystenentfernung	2.50h
49	39	m	PEG-Anlage bei Ösophagusfistel	1.05h
50	57	w	Lap.* Cholezystektomie	1.25h
51	77	m	Leistenherniotomie	1.30h
52	53	m	RRPx* und Sentinel-LAE	4.20h
53	71	m	Shouldice links	1.35h
54	50	w	Hemithyreoidektomie	2.50h
55	63	m	Induratio penis plastica-Korrektur	0.50h
56	66	m	RRPx* 3.25h	
57	47	m	Pyelourethrale Stenosekorrektur	4.20h
58	62	m	RRPx* 3.05h	
59	61	m	Inguinale Testesfreilegung	1.35h
60	71	m	Nierenfreilegung rechts	4.40h
61	62	m	RRPx* 5.20h	
62	47	w	Nephrektomie links	4.20h
63	71	m	RRPx* mit LAE*	3.20h
64	68	m	RRPx mit LAE	4.20h
65	72	w	RRPx* mit Sentinel-LAE*	4.20h
66	63	w	RRPx mit Sentinel-LAE	4.20h
67	72	m	Nephrektomie	3.30h
68	54	m	Tumorenukleation	2.35h
69	58	m	RRPx* mit sentinel-LAE*	4.40h
70	67	m	RRPx* mit Sentinel LAE*	4.10h
71	76	m	Blasenteil-resektion und Urachektomie	1.55hh
72	64	m	RRPx* 2.55h	
73	68	m	RRPx* 3.55h	
74	65	m	RRPx* 2.45h	
75	48	w	Korrektur Fettschürze/Bauchplastik	5.20h
76	64	m	RRPx* 5.30h	
77	63	m	RRPx* 5.00h	
78	83	m	Nierenexcision bei Tumor	3.25h
79	74	m	RRPx* 2.45h	
80	67	m	RRPx* 3.50h	
81	71	m	RRPx* 4.10h	
82	61	m	RRPx* 4.40h	
83	54	m	Wedge-Resektion	1.40h
84	41	m	Thorakoskopie, Lungenspitzenresektion	1.45h
85	56	m	Urether- und nephrektomie rechts	5.15h
86	67	m	RRPx* 4.30h	
87	63	m	Nephrektomie	5.00h
88	68	m	RRPx* 5.30h	
89	75	m	Prostadenektomie	5.20h
90	57	w	Nephrektomie links	4.45h
91	72	m	RRPx* 4.15h	
92	58	m	RRPx* 4.50h	
93	68	m	Nephrektomie	4.30h
94	27	m	Nephrektomie rechts	6.25h

- *RRPx- Radikale Resektion eines Prostata-Carcinoms
- * LAE- Lymphadenektomie
- * Lap.- Laparoskopische Operationstechnik

10.3. Ethikvotum

3. Mai 2006

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL



ETHIK-KOMMISSION

Urfamilienkinderklinik - Schwannenweg 20 - 24105 Kiel

Herrn
Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Hospitalstraße 4
24105 Kiel

Schwannenweg 20
D-24105 Kiel
Telefon 0431 / 597-1000
Telefax 0431 / 537-1831

Datum: 02.05.2006

AZ.: A 118/06

Studienplan:

Die Beeinflussung der Effektivität und Sicherheit Pirtramid-Induzierter Analgesie durch pharmakogenetischen Faktoren
Studiencode: Piri-Phx

Leiter der Klini-
schen Prüfung:

**Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi, Institut für Pharmakologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel**

Datum des

Antrages:

06.03.2006 (Eingang 9.3.2006)

Votum

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Die Kommission stimmt darin überein, daß gegen die Durchführung der Studie keine Bedenken bestehen.

Es wird darauf hingewiesen, daß künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß der Studie erbitet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

J. Schaub

Prof. Dr. med. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

10.4. Studienfragebogen



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Institut für Pharmakologie
 Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
 Direktor Prof. J. Scholz

Studie: Die Beeinflussung der Effektivität und Sicherheit Piritramid-induzierter Analgesie durch pharmakogenetische Faktoren

Patienten-Initialen: [][] Geb. Datum.: [][] . [][] . [][][][]
 Gewicht: [][][] Grösse: [][][] ASA 1-2-3-4-5
 OP-Datum: [][] . [][][][] BMI: [][]
 OP-Beginn: [][] : [][] Pat.-ID: [][][][][][][][][][][][][][][][]
 OP-Ende: [][] : [][] Studiencode: [][][] (z.B. 007)

Dauerhafte Einnahme von Arzneimitteln: Ja Nein

Falls Ja, welche:	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:
	Wirkstoff:	Tagesdosis:

Studie: Die Beeinflussung der Effektivität und Sicherheit Piritramid-induzierter Analgesie durch pharmakogenetische Faktoren

Patienten-Initialen:

Geb. Datum.:

Diagnose			
Operation			
Opioid-Analgetikum	Sufentanyl:	<input type="checkbox"/>	Gesamtdosis: <input type="text"/> µg
	Remifentanyl:	<input type="checkbox"/>	Gesamtdosis: <input type="text"/> µg
	Alfentanyl:	<input type="checkbox"/>	Gesamtdosis: <input type="text"/> µg
	Fentanyl:	<input type="checkbox"/>	Gesamtdosis: <input type="text"/> µg
	Anderes:		Gesamtdosis: <input type="text"/>
Injektionsnarkotikum	Propofol:	<input type="checkbox"/>	Gesamtdosis: <input type="text"/> mg
	Etomidat:	<input type="checkbox"/>	Gesamtdosis: <input type="text"/> mg
	Anderes:		Gesamtdosis: <input type="text"/> mg
Volatiles Anästhetikum	Sevofluran:	<input type="checkbox"/>	Mittl. Inspirat. Konz.: <input type="text"/> %
	Desfluran:	<input type="checkbox"/>	Mittl. Inspirat. Konz.: <input type="text"/> %
	Lachgas (N ₂ O):	<input type="checkbox"/>	Mittl. Inspirat. Konz.: <input type="text"/> %
Muskelrelaxans	Wirkstoff:	Gesamtdosis: <input type="text"/>	
Nicht-Opioid-Analgetika		Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Falls Ja, welche:	Wirkstoff:	Gesamtdosis: <input type="text"/>	
	Wirkstoff:	Gesamtdosis: <input type="text"/>	
Intraoperative Komplikationen		Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Falls Ja, welche:			

Studie: Die Beeinflussung der Effektivität und Sicherheit Piritramid-induzierter Analgesie durch pharmakogenetische Faktoren

Patienten-Initialen: Geb. Datum:

1. Serumprobenentnahme	Zeit: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Applikation von Piritramid	Zeit: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Einzel dosis _____ mg	i.v. <input type="checkbox"/>

0 min nach Piritramid-Gabe

:

kein Schmerz 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 maximaler Schmerz

Schmerzintensität

keine Übelkeit 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 maximale Übelkeit

Übelkeit

Erbrechen Ja Nein

sehr müde 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 wach

Wachheit

art. Blutdruck: / (mmHg) Herzfrequenz: (min⁻¹)
 SaO₂: (%) AF: (min⁻¹)

Uhrzeit PCA Anschluss :

30min nach Piritramid-Gabe

:

kein Schmerz 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 maximaler Schmerz

Schmerzintensität

keine Übelkeit 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 maximale Übelkeit

Übelkeit

Erbrechen Ja Nein

sehr müde 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 wach

Wachheit

art. Blutdruck: / (mmHg) Herzfrequenz: (min⁻¹)
 SaO₂: (%) AF: (min⁻¹)

2. Serumprobenentnahme	Zeit: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
-------------------------------	---

Studie: Die Beeinflussung der Effektivität und Sicherheit Piritramid-induzierter Analgesie durch pharmakogenetische Faktoren

Patienten-Initialen: Geb. Datum.:

60min nach Piritramid-Gabe

:

kein Schmerz maximaler Schmerz
Schmerzintensität
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

keine Übelkeit maximale Übelkeit
Übelkeit
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Erbrechen Ja Nein

sehr müde wach
Wachheit
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

art. Blutdruck: / (mmHg) Herzfrequenz: (min⁻¹)
 SaO₂: (%) AF: (min⁻¹)

3. Serumprobenentnahme Zeit: :

90min nach Piritramid-Gabe

:

kein Schmerz maximaler Schmerz
Schmerzintensität
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

keine Übelkeit maximale Übelkeit
Übelkeit
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Erbrechen Ja Nein

sehr müde wach
Wachheit
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

art. Blutdruck: / (mmHg) Herzfrequenz: (min⁻¹)
 SaO₂: (%) AF: (min⁻¹)

120min nach Piritramid-Gabe

:

kein Schmerz maximaler Schmerz
Schmerzintensität
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

keine Übelkeit maximale Übelkeit
Übelkeit
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Erbrechen Ja Nein

sehr müde wach
Wachheit
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

art. Blutdruck: / (mmHg) Herzfrequenz: (min⁻¹)
 SaO₂: (%) AF: (min⁻¹)

4. Serumprobenentnahme* Zeit: :

*entfällt bei Entlassung des Pat. auf die periphere Station <120min nach Piritramidgabe

Studie: Die Beeinflussung der Effektivität und Sicherheit Piritramid-induzierter Analgesie durch pharmakogenetische Faktoren

Patienten-Initialen: Geb. Datum.:

Entlassung aus dem Aufwachraum (AWR)

kein Schmerz **Schmerzintensität** maximaler Schmerz
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

keine Übelkeit **Übelkeit** maximale Übelkeit
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Erbrechen Ja Nein

sehr müde **Wachheit** wach
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

art. Blutdruck: / (mmHg) Herzfrequenz: (min⁻¹)
 SaO₂: (%) AF: (min⁻¹)

5. Serumprobenentnahme Zeit:

AWR-Beurteilung:

AWR-Zeit: : - :

Qualität der Schmerztherapie im AWR

sehr schlecht sehr gut
 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Einnahme weiterer* Arzneimittel im AWR: Ja Nein
 *außer Piritramid und Morphin (über PCA-Pumpe)

Falls Ja, welche:	Wirkstoff:	Gesamtdosis:
	Wirkstoff:	Gesamtdosis:
	Wirkstoff:	Gesamtdosis:
	Wirkstoff:	Gesamtdosis:

Entnahme von EDTA-Blut durchgeführt: Ja Nein*

*Bei Nichtdurchführung muss dies spätestens am 2. postoperativen Tag nachgeholt werden

Studie: Die Beeinflussung der Effektivität und Sicherheit Piritramid-induzierter Analgesie durch pharmakogenetische Faktoren

Patienten-Initialen: Geb. Datum.:

1. postoperativer Tag

:

kein Schmerz 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 maximaler Schmerz
Schmerzintensität
 keine Übelkeit 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 maximale Übelkeit
Übelkeit
 Erbrechen Ja Nein
 sehr müde 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 wach
Wachheit

art. Blutdruck: / (mmHg) Herzfrequenz: (min⁻¹)
 SaO₂: (%) AF: (min⁻¹)

6. Serumprobenentnahme Zeit:

2. postoperativer Tag

:

kein Schmerz 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 maximaler Schmerz
Schmerzintensität
 keine Übelkeit 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 maximale Übelkeit
Übelkeit
 Erbrechen Ja Nein
 sehr müde 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 wach
Wachheit

art. Blutdruck: / (mmHg) Herzfrequenz: (min⁻¹)
 SaO₂: (%) AF: (min⁻¹)

7. Serumprobenentnahme Zeit:

Einnahme weiterer* Arzneimittel am 1./2. post-OP-Tag: Ja Nein

*außer Piritramid und Morphin (über PCA-Pumpe)

Falls Ja, welche:	Wirkstoff:	Gesamtdosis:
	Wirkstoff:	Gesamtdosis:
	Wirkstoff:	Gesamtdosis:
	Wirkstoff:	Gesamtdosis:

Studie: Die Beeinflussung der Effektivität und Sicherheit Piritramid-induzierter Analgesie durch pharmakogenetische Faktoren

Patienten-Initialen: Geb. Datum.:

Morphinapplikation über PCA-Pumpe

Zeitpunkt nach Piritramidgabe	Einzel-dosis
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg
Gesamtdosis:	mg

Studie: Die Beeinflussung der Effektivität und Sicherheit Piritramid-induzierter Analgesie durch pharmakogenetische Faktoren

Patienten-Initialen: Geb. Datum.:

Abschlussbeurteilung am 2. Tag nach der Operation

Wie beurteilen Sie die Schmerztherapie insgesamt entsprechend der Schulnoten:

- sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Hatten Sie – mit Ausnahme von Schmerzen oder Übelkeit - sonstige Beschwerden nach der Operation?

- Ja Nein

wenn ja, welche: _____

Sind Sie nach der Operation bereits selbstständig aufgestanden?

- Ja Nein

wenn ja, wie viele Stunden nach der OP? _____

Haben Sie nach der Operation Probleme beim Wasserlassen?

- Ja Nein

Haben Sie bereits Stuhlgang gehabt?

- Ja Nein

Wie zufrieden waren Sie mit der medizinischen Betreuung insgesamt nach der Operation?

- sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Wir bedanken uns für Ihre Mitarbeit und hoffen, dass die Ergebnisse dieser Untersuchung uns helfen können, die postoperative Schmerztherapie weiter zu verbessern.

Mit den besten Wünschen für eine rasche Genesung.

11. Lebenslauf

- 2004- 2010 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität, Kiel
- 2007- 2012 Anfertigung der Dissertation in dem Institut für Pharmakologie an dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
- 2010- 2011 Assistenzärztin in der Inneren Medizin in Sonderborg, Dänemark
- 2011- 2012 Assistenzärztin in der kardiologischen Rehabilitationsklinik Kompassklinik, Kiel
- Seit 2012 Assistenzärztin in der Inneren Medizin, Westklinikum Rissen, Hamburg