

Klinische Überprüfung des Rezeptor Crosstalks zwischen β -Adrenozeptoren und Opioidrezeptoren

Geringerer intraoperativer Opioidverbrauch dank β -Blocker-Therapie?

Maturitätsarbeit 2024

Im Fach Biologie der Kantonsschule Zürcher Oberland
Und am GZO Spital Wetzikon

Betreuerin: Mirjam Fehlmann

vorgelegt von: Yara Schnyder
C6a

Abgabetermin: 21-10-2024

Abstract

In den vergangenen Jahren mehrten sich Hinweise darauf, dass es zwischen Opioidrezeptoren und β -Adrenozeptoren eine Wechselwirkung (Crosstalk) gibt. Anhand vorliegender Maturitätsarbeit soll die Frage geklärt werden, ob dieser Crosstalk auch im klinischen Alltag zu beobachten ist. So wird untersucht, ob eine chronische β -Blocker-Therapie einen Einfluss auf den intraoperativen Opioidverbrauch hat, wobei sich gemäss früherer Forschungsergebnisse der Opioidverbrauch durch diese verringern müsste. Zur Überprüfung wurden die Daten des Opioidverbrauchs den Anästhesieprotokollen von 20 Patient:innen des GZO Spitals Wetzikon, die sich einer Knie- oder Hüft-TEP unterzogen, entnommen. Dabei nahm die Hälfte der Proband:innen β -Blocker ein. Zwischen der Höhe der β -Blocker-Dosis und der Menge des Opioidbedarfs konnte eine leichte Tendenz zu einer negativen Korrelation festgestellt werden. Ebenfalls liess sich ein tendenziell geringerer durchschnittlicher Opioidverbrauch bei Patient:innen mit β -Blocker-Therapie nachweisen. Für ein Ergebnis mit grösserer Signifikanz sind weitere Studien mit höherer Probandenzahl nötig. Ein Crosstalk kann aufgezeigt werden, β -Blocker können jedoch die Opioide nicht ersetzen.

Inhaltsverzeichnis

Abstract.....	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einführung.....	1
1.1 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	1
1.2 Cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP)	2
1.3 Signaltransduktion	2
1.4 Nozizeption.....	3
1.5 Opioidrezeptoren	4
1.6 Opioide	4
1.6.1 Pharmakokinetik.....	4
1.6.2 Analgesie	5
1.6.3 OR-Agonisten.....	6
1.6.4 OR-Antagonisten.....	6
1.6.5 Opioidnarkotika.....	6
1.6.6 Toleranz.....	7
1.7 β -Adrenozeptoren	7
1.8 β -Blocker	7
1.8.1 Pharmakokinetik.....	7
1.8.2 Wirkstoffe.....	8
1.9 Crosstalk Hypothese	8
2 Methoden.....	11
2.1 Untersuchungsablauf und Versuchspopulation	11
2.2 Datenerhebung.....	12
2.2.1 Basischarakteristika.....	12
2.2.2 Intraoperative Daten	13
2.3 Äquivalenzdosis bei β -Blockern.....	14
2.4 Morphinäquivalenzdosis und Opioidverbrauch pro Stunde	15
2.5 Statistik	16
2.5.1 Lineare Regressionsanalyse	16
2.5.2 Boxplot.....	17
2.5.3 Säulendiagramm	17
3 Resultate.....	18
4 Diskussion	22
4.1 Limitierende Faktoren	22
4.2 Studienlage im Vergleich	23
4.3 Fazit.....	25
5 Literaturverzeichnis.....	26
6 Abbildungsverzeichnis	27
7 Tabellenverzeichnis.....	28
8 Danksagung.....	29
9 Anhang	30
9.1 Einverständniserklärung	30

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenylylcyclase
AR	Adrenozeptor
ATP	Adenosintriphosphat
AV	Atrioventrikulär
Ca ²⁺	Calcium
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
DOR	δ-Opioid-Rezeptor
GDP	Guanosindiphosphat
G _i P	Inhibitorisches G-Protein
GP	G-Protein
GPCR	G-protein-coupled receptor
G _s P	Stimulierendes G-Protein
GTP	Guanosintriphosphat
HWZ	Halbwertszeit
K ⁺	Kalium
KOR	κ-Opioid-Rezeptor
MAD	Morphinäquivalenzdosis
MOR	μ-Opioid-Rezeptor
N.	Nervus
NO	Stickstoffmonoxid
OP	Operation
OR	Opioidrezeptor
P _i	Intrazelluläres Phosphor
PDE	Phosphodiesterase
PKA	Proteinkinase A
TEP	Totalendoprothese
z.Bsp.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einführung

Einem Grossteil unserer Gesellschaft sind ausschliesslich die erwünschten Effekte der Medikamente, jedoch nicht deren Wirkweise bekannt. Noch unbekannter ist die Wechselwirkung bei Einnahme von zwei oder mehrerer Medikamente unterschiedlicher Medikamentengruppen. Diese Wechselwirkung, auch Crosstalk genannt, lässt sich zwischen Opioiden und β -Blockern beobachten. Somit könnten durch eine β -Blocker-Einnahme die Menge verabreichter Opioiden und dadurch auch deren Nebenwirkungen sowie Toleranzentwicklungen reduziert werden. In dieser Arbeit wurde bei 20 Patient:innen diese Fragestellung der Wechselwirkung untersucht.

Um den Crosstalk dieser beiden unterschiedlichen Medikamentengruppen zu verstehen, müssen die Grundlagen der Zellphysiologie und Pharmakologie bekannt sein.

1.1 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

An der Zelloberfläche befinden sich verschiedene membrangebundene Rezeptoren, die sog. G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR, G protein-coupled receptors). Die GPCR bilden die grösste Familie der Second-Messenger-gekoppelten Rezeptoren. Nach deren Aktivierung werden intrazelluläre sekundäre Signalmoleküle (cAMP) freigesetzt, durch die das Signal weitergeleitet wird. Die meisten membrangebundenen Rezeptoren unseres Körpers nutzen diese Eigenschaft, über diese Second-Messenger ihr zellinternes Signal zusätzlich zu verstärken. Dafür ist der Verbrauch von GTP, in dem Energie gespeichert ist, und die feste Kopplung an ein meist trimeres G-Protein erforderlich (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 288). Über diese Rezeptoren erfolgt die vermutete Wechselwirkung, nämlich der Crosstalk zwischen β_1 -Adrenozeptoren und Opioidrezeptoren.

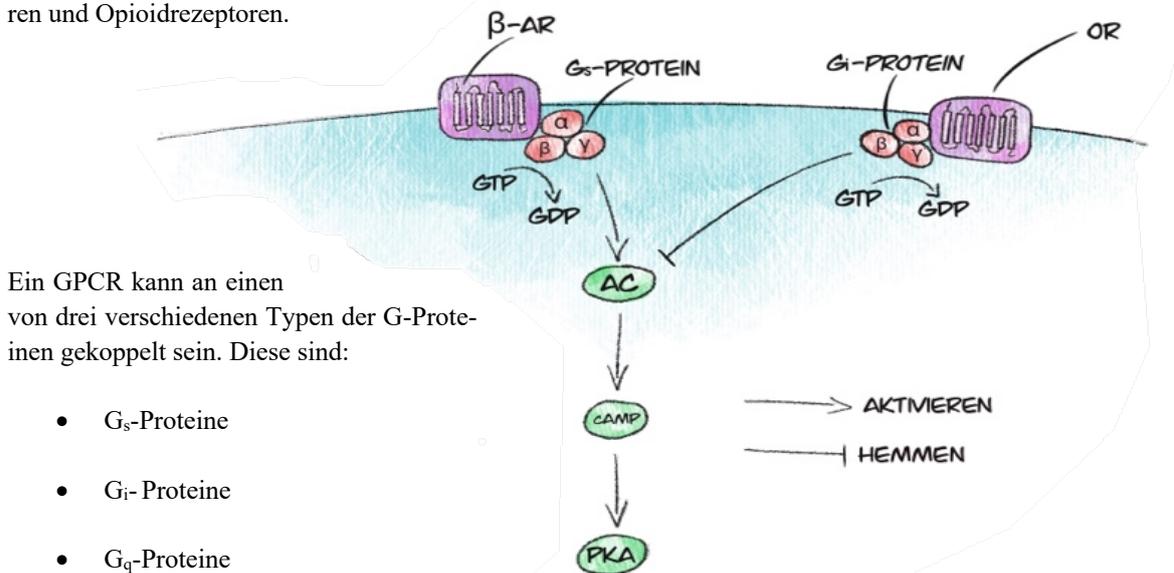


Abbildung 1: GPCR und deren ausgelöste Signalkaskade: Ein β -Adrenozeptor (β -AR) gekoppelt an ein G_s-Protein und ein Opioidrezeptor (OR) gekoppelt an ein G_i-Protein

Wie es der Name bereits erahnen lässt, bestehen trimere G-Proteine aus drei Untereinheiten: der α -, β - und γ -Untereinheit (siehe Abb. 1). An die α -Untereinheit ist im inaktiven Zustand Guanosindiphosphat (GDP) und im aktiven Guanosintriphosphat (GTP) gebunden, weswegen die ausgeschriebene Form des Namens dieser Proteinfamilie Guanylnucleotid-bindende Proteine lautet. Die α -Untereinheit bestimmt dabei die Art der ausgelösten Signalkaskade. Zusätzliche Signalkaskaden können auch über Öffnen von K^+ -Kanälen, Schliessen von Ca^{2+} -Kanälen oder Aktivierung von weiteren Kinasen durch die β - und γ -Untereinheit hervorgerufen werden (Herdegen 2019, S. 71).

Die G_s -Proteine wirken stimulierend auf die Adenylylcyclase (AC), ein Enzym, das den cAMP-Spiegel erhöht und dadurch die Proteinkinase A (PKA) aktiviert (siehe Abb.1). Die für den in dieser Arbeit untersuchten Crosstalk relevanten β -Adrenozeptoren (β -AR) sind an diese Typ- G_s -Proteine gebunden. Im Gegenteil zu G_s -Proteinen hemmen die G_i -Proteine die Adenylylcyclase und haben dadurch über eine cAMP-Senkung einen inhibitorischen Effekt auf die Proteinkinase A (siehe Abb. 1). Mit dieser G-Protein-Familie sind alle der drei verschiedenen Opioidrezeptor-Familien (OR) gekoppelt. Das Zusammenspiel dieser beiden genannten G-Protein-Untergruppen (G_s und G_i) ist für die Fragestellung der Wechselwirkung der Opioide und der β -Blocker in dieser Arbeit relevant. Die G_q -Proteine hingegen, welche z.Bsp. gekoppelt an α_1 -Adrenozeptoren eine Signalkaskade über die Phospholipase C auslösen, sind aber für den später beschriebenen Crosstalk vernachlässigbar (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 288).

1.2 Cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP)

Als intrazellulärer Signalstoff und Second-Messenger besitzt cAMP eine Menge an wichtigen Funktionen (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 38). Zum einen reguliert es über die Aktivierung des Enzyms Proteinkinase A den Öffnungszustand verschiedener Ionenkanäle (Herdegen 2019, S.100). Dazu gehören auch die Ca^{2+} -Kanäle in Kardiomyozyten (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 34), bei denen ein cAMP vermittelter Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zur Kontraktion der Herzmuskelzelle führt (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 38). Andererseits kann cAMP am Myokard auch an Ionenkanäle binden und eine stärkere Steigung des Präpotenzials verursachen, was eine Erhöhung der Herzfrequenz bewirkt (Silbernagl; Despopoulos 2012, S.204). Insofern beeinflusst das cAMP die Tätigkeit des Myokards.

Für die cAMP-Synthese ist die Adenylylcyclase verantwortlich, welche hierfür primär von einem GPCR aktiviert werden muss (siehe Abb. 1). Der Abbau erfolgt über die Spaltung des cAMPs durch die Phosphodiesterase (siehe Abb. 6) (Herdegen 2019, S.100).

1.3 Signaltransduktion

Die Signaltransduktion wird durch G_i - oder G_s PCR in der Zellmembran der Zielzelle ausgelöst. Im Ruhezustand der Rezeptoren ist an die α -Untereinheit des G-Proteins GDP gebunden. Wird der Rezeptor aktiviert, bindet dieser an das G-Protein, wodurch das GDP zu GTP umgewandelt wird. Zugleich trennt sich die α -Untereinheit von der β - & γ -Untereinheit und dem Rezeptor-Neurotransmitter-Komplex. Dieser Vorgang findet nur unter Verfügbarkeit von Mg^{2+} statt. Handelt es sich um ein G_s -Protein, so aktiviert der α -GTP-Komplex anschließend die Adenylylcyclase, woraus eine Erhöhung des cAMP-Spiegels resultiert. Ausserdem können G_s -Proteine Ionenkanäle regulieren und konsekutiv Ca^{2+} -Kanäle aktivieren. Bei G_i -Proteinen inhibiert der α_i -GTP-Komplex die Adenylylcyclase, was die cAMP-Konzentration reduziert (Siehe Abb.1) (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 288-290).

Das durch einen stimulierten G_s PCR freigesetzte cAMP aktiviert in der Zielzelle die Proteinkinase A, welche bei der Phosphorylierung verschiedener Proteine mitwirkt, von denen die spezifische Zellantwort abhängt (siehe Abb. 1). Die gesamte Transduktion kann durch unterschiedliche Signale wie z.B. anderen Kinasen beeinflusst werden, mit dem Effekt von Kinase-Kaskaden, die zu einer Verstärkung des Signals führen (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 288-290).

Beendet wird die Signaltransduktion mittels zwei Mechanismen. Einerseits kann das an die α -Untereinheit gebundene GTP durch die GTPase wieder zu GDP + P_i umgewandelt werden. Dadurch verbinden sich die Untereinheiten wieder zu dem ursprünglichen trimeren G-Protein. Andererseits kann das cAMP durch die Phosphodiesterase auch direkt inaktiviert werden (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 288-290).

1.4 Nozizeption

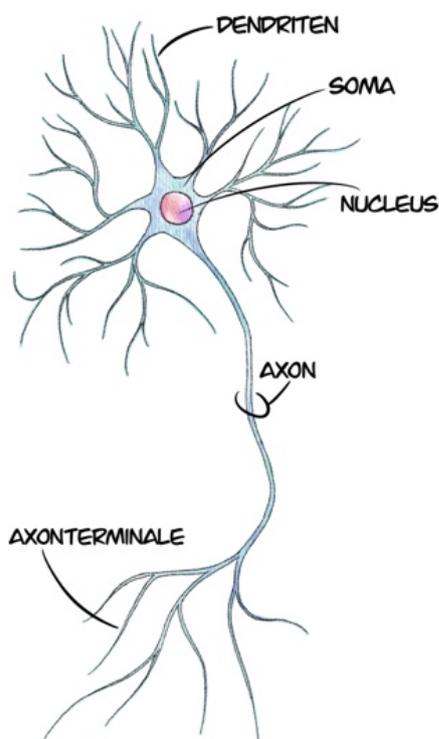


Abbildung 2: Aufbau eines Neurons

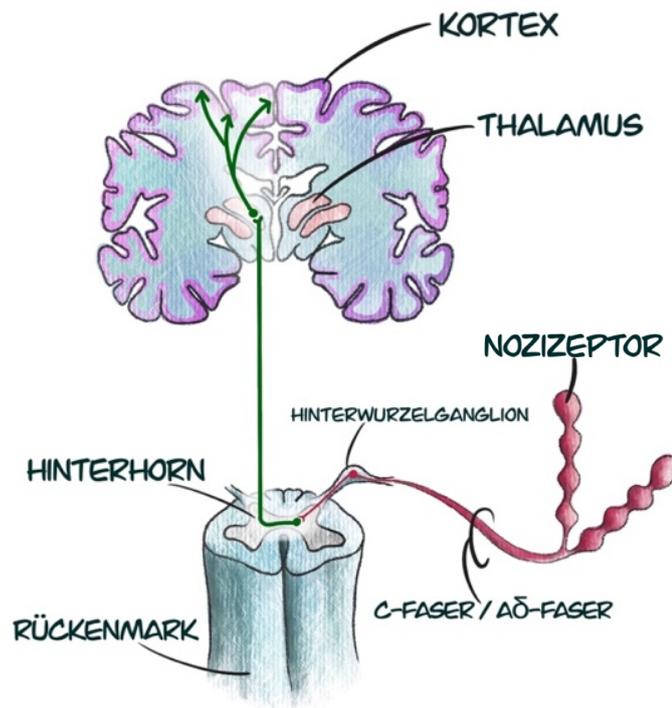


Abbildung 3: Nervale Weiterleitung eines Reizes vom Nozizeptor zum Kortex

Um im Folgenden die Wirkweise von Opioiden zu verstehen, ist die Kenntnis über den Ablauf der Schmerzwahrnehmung essenziell. Die Nozizeption beginnt mit der Aufnahme eines Reizes durch Nozizeptoren. Diese Sensoren sind perlschnurartig aufgetriebene periphere Axonendungen (siehe Abb. 3) von nozizeptiven Neuronen (siehe Abb. 2), deren Somata in den Hinterwurzelganglien liegen (siehe Abb. 3). Sie kommen überall im Körper ausser in der Leber und dem Gehirn vor und weisen dort Rezeptoren auf, an denen erregungshemmende Botenstoffe, darunter endogene (z.Bsp. Enkephalin) und exogene Opioiden (z.Bsp. Morphin), zu einer Desensibilisierung der Schmerzwahrnehmung führen. Auch erregungsfördernde Stoffe (z.Bsp. ATP, K^+ , Bradykinin, Prostaglandin), die bei Verletzungen und Entzündungen freigesetzt werden, binden an diese Rezeptoren und lösen eine Sensibilisierung des Schmerzsignals aus (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 336).

Weiter erfolgt die nervale Weiterleitung des Reizes über die Axone der Nozizeptoren, welche vorwiegend langsam leitende C-Fasern und teilweise auch schnell leitende Aδ-Fasern darstellen (siehe Abb. 3). Dies erklärt das Phänomen, dass bei einer Verletzung zunächst ein heller, durch Reizweiterleitung über Aδ-Fasern hervorgerufener, und erst danach ein dumpfer, länger anhaltender Schmerz (über C-Fasern) wahrgenommen wird (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 336).

Die Axone enden an Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks, sodass es zu einem Zusammentreffen, genannt Konvergenz, von Afferenzen aus den inneren Organen und der Haut kommt. Nachfolgend folgt eine Seitenkreuzung und die Afferenzen werden in den Vorderseitenstrangbahnen zunächst zum Thalamus, dann zum Kortex weitergeleitet (siehe Abb. 3) (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 336).

1.5 Opioidrezeptoren

Opioidrezeptoren (OR) kommen an den wichtigsten Schaltstellen der Schmerzverarbeitung im ZNS vor. Dazu gehören die Substantia gelatinosa des Hinterhorns, das zentrale Höhlengrau, absteigende nozizeptive Bahnen, der Thalamus, das Pallidum und, wie bereits erwähnt, periphere nozizeptive Fasern. Die OR sind an G_i-Proteine gekoppelt, deren Stimulation zunächst eine cAMP-Senkung und somit eine Öffnung der K⁺-Kanäle sowie eine Hemmung des Ca²⁺-Einstroms bewirkt, wodurch die neuronale Erregung unterdrückt wird (Herdegen 2019, S. 376).

Bei Schmerzen werden die endogenen Liganden der OR, die Endorphine, vom Körper ausgeschüttet (Herdegen 2019, S. 377). Die folgende Bindung an die OR bewirkt einen schmerzlindernden (analgetischen) Effekt (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 336). Die wichtigsten Liganden sind Enkephalin, β-Endorphin, Dynorphin und Endomorphin (Herdegen 2019, S. 377). Des Weiteren binden auch pharmakologische Opioide an die OR. Da alle diese Stoffe auch am limbischen und dopaminergen System binden, kann sich schnell eine Sucht entwickeln (Herdegen 2019, S. 376).

Zu den drei Typen der OR gehören der μ-OR (MOR), der κ-OR (KOR) und der δ-OR (DOR). Die Aktivierung des MORs bewirkt fast alle der von Opioiden erwünschten und unerwünschten Effekte, wodurch diese nicht voneinander trennbar sind. Neben der Analgesie, die eine Linderung der Schmerzen bezeichnet, und der Sedierung kommt es auch zur Atemdepression, Euphorie und Verstopfung (Obstipation) (Herdegen 2019, S. 376). Die KOR kommen vorwiegend im Kortex, bei Frauen auch im Rückenmark, vor und bewirken eine ausgeprägte Sedierung, allerdings nur eine schwache Analgesie. Ausserdem ist die Gefahr einer Atemdepression und auch einer Abhängigkeit viel niedriger, da sie am limbischen System geringer exprimiert sind. Zusätzlich wird bei der Stimulation der KOR die Dopaminfreisetzung gehemmt, was zu einer Dysphorie führt, wodurch sich die Stimmungslage der Betroffenen verschlechtern kann. Darum sollten reine KOR-Agonisten bei Schmerzpatienten vermieden werden, da diese eine depressive Stimmungslage provozieren können. Die stimulierten DOR bewirken eine starke Abhängigkeit und Atemdepression, weswegen Opioide mit einer hohen Rezeptoraffinität zum DOR nicht vorteilhaft sind (Herdegen 2019, S. 377).

1.6 Opioide

1.6.1 Pharmakokinetik

Die Wirkung verschiedener Opioide wird zum Teil von deren Affinität zum Opioidrezeptor (siehe Tab. 1) bestimmt, wobei der MOR im Gegensatz zum KOR eine gute Analgesie, aber gleichzeitig ein starkes Abhängigkeitsrisiko mit sich bringt (Herdegen 2019, S. 377). Bei höherer analgetischer Potenz, die die Wirkstärke relativ zu dem Referenz-Opioide Morphin angibt, oder Dosierung der Wirkstoffe geht die Rezeptoraffinität vermehrt verloren. Es gibt lipophile und hydrophile Opioide, welche in den einzelnen Geweben unterschiedlich konzentriert werden können (Herdegen 2019, S. 380-381).

Tabelle 1: Die relative Rezeptoraffinität der zwei wichtigsten Opioide

Wirkstoff	MOR	KOR	DOR
Morphin	+++	+	+
Fentanyl	+++	+	+

Sehr lipophile Opioide (z.Bsp. Fentanyl) werden schon auf dem Weg zum ZNS in der Lunge gebunden, weswegen die Konzentration vor der Blut-Hirn-Schranke geringer ist. Zudem können nur nichtionisierte Moleküle diese Schranke penetrieren (Herdegen 2019, S. 378). Dies bedeutet, dass nur Moleküle des Medikaments, welche keine Ladung aufweisen, durch einen selektiven Stofftransport durch das Endothel der hirnvorsorgenden Blutgefäße ins ZNS gelangen können (Martini et al. 2012, S. 431). Dadurch ist der Anteil der ungeladenen Moleküle für eine rasche Anflutung im fettreichen Gehirn wichtig. Die Gesamtkonzentration aller Moleküle – der ungeladenen und der ionisierten – sagt also wenig darüber aus, wie schnell ein Opioid im ZNS anflutet (Herdegen 2019, S. 378).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Rückverteilung des Medikaments in die Peripherie. Nach der intravenösen Gabe des Opioids, wird dieses rasch aus dem ZNS in die peripheren Kompartimente wie die inneren Organe, die Skelettmuskulatur oder das Fettgewebe umverteilt. Da die Opioid-Konzentration im Gehirn dadurch geringer wird, nimmt der analgetische Effekt bereits nach 15-30 min ab. Nach einer Weile flutet ein Anteil des Opioids aus den gesättigten Kompartimenten wieder zurück ins ZNS und bleibt so im Körper verteilt, ohne dass diese Menge im ZNS für eine Analgesie ausreicht (siehe Abb. 4), was durch die Plasma-/Eliminations-Halbwertszeit (HWZ) angegeben wird. Sie beschreibt die Zeit, nach der nur noch die Hälfte der Medikamentenkonzentration im Blut vorliegt und muss für jedes Opioid angegeben werden (Herdegen 2019, S. 378-379). Der Wirkstoff Sufentanil hat z.Bsp. eine Plasma-HWZ von über 200 min, wobei die HWZ von Remifentanil nur 7 min beträgt (Herdegen 2019, S. 390).

Je höher die Eliminations-HWZ ist, desto höher ist auch das Akkumulationsrisiko des Wirkstoffes im Körper. Dementsprechend kann die Wirkung einer erneuten Medikamentengabe länger anhalten, da die peripheren Kompartimente bereits gesättigter sind und das Opioid dadurch nicht mehr so schnell aus dem ZNS abfluten kann. Zudem kommt es umgekehrt durch das kleinere Konzentrationsgefälle vermehrt zu einer Rückverteilung aus den Kompartimenten ins Blut und das ZNS. Moderne Opioide (z.Bsp. Alfentanil & Remifentanil) haben ein sehr kleines Verteilungsvolumen, wodurch es kaum zu einer Umverteilung in die peripheren Kompartimente und dadurch auch nicht zu einer Rückverteilung ins Blut kommt. Das führt zu einem geringeren Akkumulationsrisiko und besseren Steuerbarkeit dieser Medikamente (Herdegen 2019, S. 378-379).

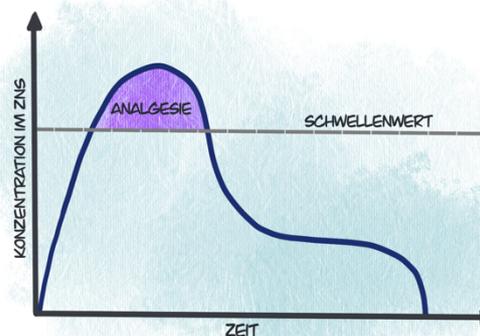


Abbildung 4: Anflutung des Opioids im ZNS: Für eine ausreichende Analgesie muss eine Schwelle überschritten werden. Nach der Umverteilung in die peripheren Kompartimente wird diese nicht mehr überschritten.

1.6.2 Analgesie

Die Analgesie bezeichnet die medikamentöse Linderung von Schmerzen. Opioide werden in der Behandlung von sehr starken Schmerzen eingesetzt. Da diese das nozizeptive Zentrum des limbischen Systems, nicht aber den Kortex, unterdrücken, sind die Schmerzen zwar noch lokalisierbar, werden jedoch nicht mehr als unerträglich empfunden. Sowohl traumatische und postoperative Schmerzen als auch Schmerzen bei Tumorleiden oder Organischämien lassen sich durch eine Opioidtherapie lindern. Für die Behandlung neuropathischer Schmerzen (Nervenschmerzen) oder von Entzündungsschmerz sind sie jedoch nicht geeignet. Beschriebene Schmerzformen werden als opioidrefraktäre Schmerzen bezeichnet. Auch Kopfschmerzen sollten nicht mit Opioiden therapiert werden (Herdegen 2019, S. 379-380).

1.6.3 OR-Agonisten

Morphin: Auch bekannt unter seinem Handelsnamen Sevredol®, stellt Morphin den Referenzwert aller Opioide dar. Die analgetischen Potenzen der restlichen Wirkstoffe werden alle relativ zu Morphin angegeben. Es ist hydrophil und zu 80 % ionisiert, woraufhin es nur langsam im Gehirn anflutet (Herdegen 2019, S. 386). Aus diesem Grund ist das Maximum der narkotischen Wirkung, die 120 min beträgt, erst nach 30 min erreicht (Herdegen 2019, S. 390). Es gilt als ein Wirkstoff mit einem sehr hohen First-pass-Effekt. Dieser besagt, dass das Medikament nach der oralen Einnahme, zunächst die Leber durchläuft und teilweise abgebaut wird, wodurch danach nur noch 20-40 % der Dosis systemisch verfügbar sind. Beim Abbau entstehen ein aktiver und ein inaktiver Metabolit, welche renal ausgeschieden werden. Durch die Einnahme kann es zu vielen unerwünschten Effekten wie Obstipation, Übelkeit und einer Histaminfreisetzung kommen, wobei letztere einen Blutdruckabfall und Bronchospasmen hervorrufen kann (Herdegen 2019, S. 386).

Fentanyl: Als ein lipophiler Pethidin-Abkömmling flutet Fentanyl in kurzer Zeit im ZNS an, wodurch das Wirkungsmaximum bereits nach 5 min eintritt. Ausserdem ist es eines der wichtigsten Opioidnarkotika und ist 200-mal stärker als Morphin. Verglichen mit seiner langen Plasma-HWZ von 220 min ist seine Wirkdauer von 30-40 min eher kurz, was auf sein hohes Verteilungsvolumen zurückzuführen ist. Als Folge einer Nachinjektion kann darum schnell eine Akkumulation und ein Überhang erfolgen, da es noch von der vorherigen Injektion nach der Rückverteilung in den peripheren Kompartimenten vorhanden war. Aufgrund dessen gilt es als ein eher schlecht steuerbares Medikament (Herdegen 2019, S. 389-390).

Remifentanyl: Mit einer sehr guten Steuerbarkeit durch die kurze, 7-minütige Eliminations-HWZ ist Remifentanyl (Ultiva®) das Opioidnarkotikum mit der kürzesten Wirkdauer von 5 min. Dies hat den Vorteil, dass Patient:innen auch bei längerer Infusionsdauer nach Infusionsende rasch aufwachen. Die analgetische Potenz relativ zu Morphin beträgt 300 und es unterliegt dem alleinigen Abbau durch Blut- und Gewebsesterasen (Herdegen 2019, S. 390). Remifentanyl wird v.a. bei Operationen, bei denen eine Anpassung des Analgesieniveaus nötig ist, verwendet. Dabei wird es den Patient:innen als eine kontinuierliche Infusion über eine Spritzenpumpe verabreicht (siehe Abb. 5) (Wetsch et al. 2014, S.41).



www.medicalgraphics.de

Abbildung 5: Spritzenpumpe für intravenöse Infusionen

1.6.4 OR-Antagonisten

Naloxon: Naloxon (Narcanti®) bindet als Antagonist an alle drei OR, bevorzugt aber den MOR. Es wird benutzt, um die Wirkung der Opioide bei einer Überdosierung zu antagonisieren, d.h. die Wirkung aufzuheben. Dabei kann es vorkommen, dass es mehrmals verabreicht werden muss, da es nur 30-45 min wirkt (Herdegen 2019, S. 390).

1.6.5 Opioidnarkotika

Die sedierende und Schlaf auslösende Wirkung der Opioide ist v.a. in einer perioperativen Situation vorteilhaft. Trotzdem besteht immer noch eine gute Weckbarkeit des Patienten, was bei hohen Dosen von Benzodiazepinen – eine wichtige Gruppe von Sedativa – nicht mehr der Fall ist (Herdegen 2019, S. 382). Die für die Sedierung verwendeten Wirkstoffe besitzen alle eine hohe Affinität zum MOR. Neben Fentanyl und Remifentanyl gehören auch noch Alfentanyl und das sehr starke Sufentanyl zu den Opioidanästhetika (Herdegen 2019, S. 390). Bei der Einleitung einer Allgemeinanästhesie wird das Opioid als erstes der drei Einleitungsmedikamente vor der Gabe eines Hypnotikums, damit der Patient einschläft, und eines Muskelrelaxans verabreicht (Wetsch et al. 2014, S. 39). Muskelrelaxanzien dienen zur Entspannung der Skelettmuskulatur (Wetsch et al. 2014, S. 48).

1.6.6 Toleranz

Das Risiko einer Toleranzentwicklung ist bei Opioiden mit kurzer Wirkdauer am höchsten. Auch andere Faktoren, wie z.Bsp. ein junges Alter haben Einfluss darauf. Eine Toleranz kann auf mehrere Arten entstehen: Zum einen kann es vorkommen, dass weniger körpereigene Endorphine ausgeschüttet werden. Dies führt im Anschluss zu einer erleichterten Transmission von Schmerzreizen auf die nozizeptive Bahn. Überdies kann eine Hemmung der OR-Synthese oder eine Internalisierung (Aufnahme der OR ins Zellinnere) der OR verursacht werden, sodass weniger Bindungsstellen für die Opiode verfügbar sind. Zuletzt können pronozizeptive Signalproteine häufiger vorkommen, wodurch Schmerzen verstärkt wahrgenommen werden (Herdegen 2019, S. 379).

1.7 β -Adrenozeptoren

Die am Crosstalk beteiligten β -Adrenozeptoren (β -AR) kommen als drei Haupttypen (β_1 , β_2 , β_3) im menschlichen Körper vor (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 88-89). Überwiegend sind sie in der Skelettmuskulatur, am Herzen, in den Atemwegen und der glatten Muskulatur vorhanden (Martini et al. 2012, S. 504). Sie werden durch Katecholamine (Gruppe von Neurotransmittern und Hormonen) aktiviert, wobei Noradrenalin nur an den β_1 -AR und Adrenalin an β_1 - und β_2 -AR bindet.

Wenn der β -AR stimuliert wird, aktiviert die α_s -Untereinheit des an jeden β -AR gekoppelten G_s -Proteins die AC, welche dann zur Freisetzung von cAMP beiträgt. Die erhöhte cAMP-Konzentration führt in Folge zu einer Aktivierung der PKA, welche für die Phosphorylierung diverser Proteine verantwortlich ist. Bei β_1 -AR führt dies zur Öffnung von Ca^{2+} -Kanälen, wodurch es zu einem Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration kommt (siehe Abb. 6). Dies wiederum resultiert in einem positiv inotrop (Kontraktionskraft steigernden), dromotrop (Erregungsleitung steigernden) und chronotrop (Herzfrequenz steigernden) Effekt. Die Aktivierung von β_2 -AR führt zwar auch zu einem cAMP-Anstieg, jedoch bewirkt dieser eine Senkung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Wieso dies geschieht, ist zurzeit noch etwas unklar. Bekannt ist aber, dass unter anderem eine Dilatation der Bronchiolen sowie eine Relaxation der Magen-Darm-Muskulatur ausgelöst wird (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 88).

1.8 β -Blocker

β -Blocker sind Medikamente, die als Kardiaka zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz sowie auch als Antihypertensiva (Medikamente zur Blutdrucksenkung) eingesetzt werden (Herdegen 2019).

1.8.1 Pharmakokinetik

Der Wirkmechanismus von β -Blockern besteht darin, dass sie an die β -AR binden und diese blockieren. Die beiden wichtigsten Effekte dieser Medikamentengruppe sind die blutdrucksenkende sowie die antiarrhythmische und HF-reduzierende Wirkung. Erstere ist noch nicht genau geklärt, wird aber sicher durch die Blockade der β_1 -AR und der daraus resultierenden Sympathikusaktivitäts-Hemmung sowie auch durch die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems verursacht (Herdegen 2019, S. 117). Letztere Effekte bestehen, da β -Blocker die Erregung des Sinusknotens hemmen. Nebenbei wird zudem die AV-Überleitungszeit verlängert und das Risiko von kreisenden Erregungen in den Vorhöfen gesenkt (Herdegen 2019, S. 145). Darüber hinaus vermittelt die gesenkte HF eine Erhöhung des Sauerstoffangebots im Herzen, was zur Prävention von z.Bsp. Angina-pectoris-Anfällen oder anderen kardiovaskulären Ereignissen ausgenutzt wird (Herdegen 2019, S. 131).

Aufgrund beschriebener Eigenschaften kommen β -Blocker v.a. bei arterieller Hypertonie, tachykarden Herzrhythmusstörungen, zusätzlich aber auch bei Herzinsuffizienz und der koronaren Herzkrankheit zum Einsatz (Herdegen 2019, S. 118).

Die meisten Wirkstoffe weisen eine Präferenz auf, an den β_1 -AR zu binden, wodurch sie als β -Blocker mit hoher β_1 -Selektivität bezeichnet werden (siehe Tab. 2). Trotzdem ist eine Bindung an den β_2 -AR nicht ausgeschlossen, weswegen diese Medikamente auch die β_2 -AR-vermittelten Effekte unterdrücken können. Demzufolge ist eine β -Blocker-Therapie bei Asthma bronchiale kontraindiziert, da es durch eine ungewollte β_2 -AR-Blockade zu einer Bronchokonstriktion kommen kann (Herdegen 2019, S. 118-119).

Tabelle 2: β_1 -Selektivität der wichtigsten β -Blocker

Wirkstoff	β_1-Selektivität
Bisoprolol	+++
Nebivolol	++
Metoprolol	+
Propranolol	–

1.8.2 Wirkstoffe

Bisoprolol: Dieser Wirkstoff trägt die Handelsnamen Concor® oder Bilol® und unterliegt einem eher kleinen First-pass-Effekt in der Leber von 10 %. Seine HWZ beträgt 10-12 h, weswegen es nur einmal pro Tag eingenommen werden muss (Herdegen 2019, S. 118-119).

Nebivolol: Nebilet® besitzt einen sehr hohen First-pass-Effekt von 80-90 %, wodurch seine Bioverfügbarkeit stark verringert ist. Ergänzend zu den für β -Blocker typischen Effekten, bringt Nebivolol zusätzlich auch eine vasodilatierende Wirkung mit sich, welche durch eine NO-Freisetzung hervorgerufen wird. Eine 1-mal tägliche Applikation ist aufgrund der langen HWZ von 17-31 h möglich (Herdegen 2019, S. 118-119).

Metoprolol: Metoprolol, auch bekannt unter Belok-Zok®, unterliegt ebenfalls einem hohen First-pass-Effekt von 60 %. Wegen der kurzen HWZ von nur 3-4 h wird es meistens als Tartrat oder Succinat (als Verbindung mit einem Salz) eingenommen, um die HWZ für die Ermöglichung einer 1-mal täglichen Einnahme zu verzögern (retardieren) (Herdegen 2019, S. 118-119).

Propranolol: Mit einem First-pass-Effekt von 60 % und einer sehr kurzen HWZ von 2-5 h muss Propranolol (Dociton®) mehrmals am Tag eingenommen werden (Herdegen 2019, S. 118-119).

1.9 Crosstalk Hypothese

Durch Experimente an isolierten Rattenherzen wurde bereits 1997 der Crosstalk (Wechselwirkung) zwischen δ -OR und β_1 -AR aufgezeigt. Dabei wurde der β_1 -AR zunächst mit Noradrenalin stimuliert, worauf der linksventrikuläre systolische Druck und die cAMP-Konzentration um mehr als das Zweifache anstiegen (siehe Abb. 6). Eine anschließende Verabreichung von Leucin-Enkephalin, einem OR-Agonisten, wirkte

auf den Effekt von Noradrenalin inhibitorisch (siehe Abb. 6). Um sicherzustellen, dass diese Senkung auch durch Leucin-Enkephalin hervorgerufen wurde, verabreichte man Naloxon, den OR-Antagonisten, welcher die Hemmung rückgängig machte (Pepe et al. 1997). Demzufolge hemmen stimulierte OR die durch aktivierte β_1 -AR hervorgerufenen Effekte.

Auch mit der Frage, über welchen Mechanismus diese Wechselwirkung stattfindet, beschäftigte man sich im Rahmen dieser Studie. Dabei zeigte sich, dass der Crosstalk über G-Proteine und deren Signaltransduktion stattfindet (Pepe et al. 1997). Dafür wurden die Ratten im Voraus mit dem Pertussis-Toxin infiziert, welches G_i -Proteine inaktiviert (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 290). Im Anschluss wurde nochmals der gleiche Versuch durchgeführt, doch hier verursachte Leucin-Enkephalin keine Hemmung der Wirkung von Noradrenalin. Dies zeigt, dass ohne die an die OR und β_1 -AR gekoppelten G_i - und G_s -Proteine keine Wechselwirkung zwischen den beiden Rezeptortypen stattfinden kann (Pepe et al. 1997). Somit steht fest, dass sich OR und β_1 -AR über den bereits beschriebenen Vorgang der Signaltransduktion gegenseitig beeinflussen können (siehe Abb. 6).

Ein Crosstalk zwischen OR und β_2 -AR konnte ausgeschlossen werden, indem nur der β_2 -AR und nicht der β_1 -AR durch Zinterol, einem β_2 -Agonisten, aktiviert wurde. Daraus resultierte zwar wieder ein positiv inotroper Effekt, der jedoch danach nicht durch Leucin-Enkephalin inhibiert werden konnte. Damit wird bewiesen, dass der Crosstalk nur bei Beteiligung der β_1 -AR stattfinden kann. Dies ist insbesondere bei untersuchter Fragestellung wichtig, da, wie bereits beschrieben, die meisten β -Blocker-Wirkstoffe eine Präferenz, an den β_1 -AR zu binden, aufweisen (Pepe et al. 1997).

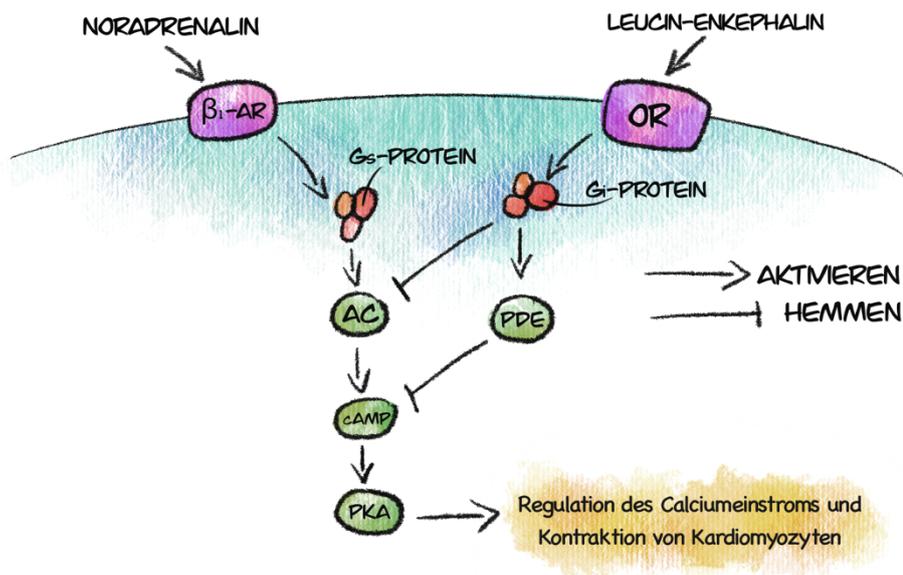


Abbildung 6: Crosstalk zwischen β_1 -AR und OR

Auch im klinischen Alltag konnte gezeigt werden, dass β_2 -AR nicht am Crosstalk beteiligt sind. So hatten Patient:innen, welche β_1 -selektive β -Blocker einnahmen, einen geringeren postoperativen Opioidverbrauch als solche, deren β -Blocker-Therapie aus unselektiven Wirkstoffen wie z.Bsp. Propranolol bestand. Bei diesen Proband:innen war im Gegensatz zu Personen ohne β -Blocker-Therapie der Opioidverbrauch zwar ebenfalls verringert, jedoch nicht im selben Ausmass wie derjenige mit selektiven β -Blockern behandelten Patient:innen (Starr et al. 2019). Der Grund hierfür sind die selektiven Wirkstoffe, welche – im Gegensatz zu den unselektiven – vermehrt die β_1 -AR blockierten, wodurch der cAMP-Spiegel tiefer als bei einer größeren Anzahl aktivierter β_1 -AR war. Im Anschluss war eine geringere Menge Opioiden nötig, um den bei einer cAMP-Senkung resultierenden inhibitorischen Effekt auf die Proteinkinase A hervorzurufen, sodass der Ca^{2+} -Einstrom gehemmt und somit die neuronale Erregung unterdrückt wurde (Herdegen 2019, S. 376). Wären β_2 -AR auch beteiligt gewesen, hätte der Opioidverbrauch bei Personen mit selektiven β -Blockern

höher sein müssen. Denn aufgrund der mehrheitlich fehlenden Blockierung der β_2 -AR, hätten diese dadurch ungehindert durch Adrenalin stimuliert werden können. Dies führt zu einem erhöhten cAMP-Spiegel, wodurch mehr Opioide nötig sind, um diesen wieder zu senken. In dieser Studie konnte dies nicht nachgewiesen werden.

Wahrscheinlich senken β -Blocker nicht nur den erwähnten postoperativen Opioidkonsum, sondern auch den intraoperativen. In vorliegender Arbeit gilt es, diese Vermutung zu überprüfen. Sollte sich die Hypothese bestätigen, dass eine β -Blocker-Therapie die nötige Opioiddosis stark reduzieren könnte, wäre eine Reduktion der oft unerwünschten Nebenwirkungen dieser Substanz für die Patient:innen ein wichtiger Vorteil (Herdegen 2019, S. 376).

Aufgrund dessen ergibt sich folgende Fragestellung:

Hat eine chronische β -Blocker-Therapie eine Auswirkung auf den intraoperativen Opioid-Verbrauch bei einer Knie- oder Hüft-TEP?

Demzufolge lassen sich nachstehende Null- und Alternativhypothese aufstellen:

Nullhypothese: Der Einsatz einer chronischen β -Blocker-Therapie hat keinen Einfluss auf den stündlichen intraoperativen Opioidverbrauch.

Alternativhypothese: Der Einsatz einer chronischen β -Blocker-Therapie verringert den stündlichen intraoperativen Opioidverbrauch aufgrund des Rezeptor Crosstalks.

Zur Überprüfung der Hypothese soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe der β -Blocker-Dosis und dem stündlichen kumulativen Opioid-Verbrauch besteht. Dazu werden die Anästhesieprotokolle von 20 Patient:innen des GZO Spital Wetzikon ausgewertet.

2 Methoden

In der Klinik für Anästhesiologie des GZO Spital Wetzikon werden über eine Zeitspanne von etwa drei Monaten (22.01.2024 - 07.05.2024) Patient:innendaten von 20 Patient:innen (n = 20), die sich einer Knie- oder Hüft-TEP unterzogen, gesammelt. Es handelt sich um eine single-center prospektive Observationsstudie mit Ermittlung der totalen, intraoperativ verabreichten Opioidmenge pro Stunde. Dies ermöglicht es, zu untersuchen, ob ein Unterschied der Opioidmengen zwischen beiden Gruppen vorliegt und ob eine Korrelation zwischen der Höhe der β -Blocker-Dosis und der Opioidmenge besteht.

2.1 Untersuchungsablauf und Versuchspopulation

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Unterzeichnung des General Consent • Schriftliche Einwilligung zur Datenerhebung für die Maturitätsarbeit • Operation im Zeitraum vom 22.01.2024 - 07.05.2024 • Elektive Eingriffe im Rahmen einer Knie- oder Hüft-TEP • Geplante Allgemeinanästhesie 	<ul style="list-style-type: none"> • Notfalleingriffe

Da es sich bei dieser Untersuchung um eine prospektive Observationsstudie handelt, ist zur Studienteilnahme der General Consent und eine zusätzliche schriftliche Patienteneinverständniserklärung der Teilnehmer nötig. Ein Antrag bei der kantonalen Ethikkommission ist nicht erforderlich.

Die Kandidatenrekrutierung erfolgt unter Berücksichtigung oben genannter Einschlusskriterien (siehe Tab. 3) durch den betreuenden Anästhesisten des GZO Spitals Wetzikon im Zeitraum vom 22.01.2024 bis zum 07.05.2024. Anschliessend werden die Kandidat:innen in der Anästhesiesprechstunde über die geplante Studie aufgeklärt. Im Falle einer schriftlichen Einwilligung werden nachfolgend die Basis- und intraoperativen Daten erhoben. Bei allen Fällen handelt es sich um geplante Allgemeinanästhesien und nicht um Notfalleingriffe.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Basischarakteristika

Die Basisdaten werden in allen Fällen der Patientenakte entnommen. Sie werden auf folgende beschränkt:

- BMI
- Alter
- Geschlecht
- Art der Operation: Knie- oder Hüft-TEP
- Wirkstoff und Tagesdosis der chronischen β -Blocker-Therapie. Es werden Patient:innen mit einer β -Blocker-Therapie mit den Wirkstoffen Metoprolol, Nebivolol, Bisoprolol und Propranolol in die Datenerhebung mit eingeschlossen.

Tabelle 4: Basischarakteristika der an der Studie beteiligten Patient:innen

n = 20	Ohne β-Blocker-Therapie (n = 10)	Mit β-Blocker-Therapie (n = 10)
Geschlecht:		
Männlich	n = 4 (20 %)	n = 5 (25 %)
Weiblich	n = 6 (30 %)	n = 5 (25 %)
Durchschnittliches Alter (Jahre)	Ø77.1 (68.0 – 92.0)	Ø73.3 (66.0 – 87.0)
BMI	Ø26.1(21.5 – 32.7)	Ø29.0 (22.4 – 34.3)
Art der Operation:		
Hüft-TEP	n = 9 (45 %)	n = 5 (25 %)
Knie-TEP	n = 1 (5 %)	n = 5 (25 %)
β-Blocker-Wirkstoffe:		
Bisoprolol	–	n = 5 (25 %)
Nebivolol	–	n = 1 (5 %)
Metoprolol	–	n = 3 (15 %)
Propranolol	–	n = 1 (5 %)

Insgesamt werden 20 Patient:innen eingeschlossen, 11 Frauen und 9 Männer (siehe Tab. 4), welche bezüglich Basischarakteristika ausgeglichen sind. Die Gruppe mit β -Blocker-Therapie setzt sich aus 50 % Frauen und 50 % Männern zusammen. Die Gruppe ohne β -Blocker-Therapie besteht aus 40 % Männer und 60 % Frauen.

Die Proband:innen sind 66 bis 92 Jahre alt, wobei das Durchschnittsalter der β -Blocker-Gruppe um 3.8 Jahre tiefer (77.1 Jahre) als in der Gruppe ohne β -Blocker-Therapie (73.3 Jahre) liegt (siehe Tab. 4). Die Körpergrösse beträgt zwischen 157 cm bis 181 cm. Die Durchschnittswerte bezüglich BMI der zwei Vergleichsgruppen unterscheiden sich sehr (siehe Tab. 4). Der Mittelwert des BMIs der β -Blocker-Gruppe (29) liegt dabei um 2.9 über demjenigen der Gruppe ohne β -Blocker-Therapie (26.1). Ausserdem ist die Streubreite des BMIs, welcher sich von 21.5 bis 34.3 erstreckt, ausgeprägt.

Von den 20 Patient:innen wurde bei 14 eine Hüft-TEP durchgeführt, bei sechs Personen eine Knie-TEP (siehe Tab. 4). Während in der β -Blocker-Gruppe je fünf Proband:innen eine Hüft-TEP und eine Knie-TEP hatten, gab es in der Gruppe ohne β -Blocker-Therapie nur eine Person, die sich einer Knie-TEP unterzog. Es werden nur Eingriffe in die Datenerhebung mit eingeschlossen, die eine der genannten Operation darstellen, da die Patient:innen einerseits älter sind und dadurch ein grösserer Anteil β -Blocker einnimmt. Andererseits kommt es bei orthopädischen Eingriffen wie TEPs zu starken intra- und postoperativen Schmerzen, weswegen eine starke Analgesie nötig ist.

50 % der Personen der β -Blocker-Gruppe (n = 5) nehmen den Wirkstoff Bisoprolol ein (siehe Tab. 4). Am zweithäufigsten (n = 3) wird der Wirkstoff Metoprolol für die chronische β -Blocker-Therapie verwendet. Die beiden Wirkstoffe Nebivolol und der unselektive β -Blocker Propranolol werden von je einer Person eingenommen.

2.2.2 Intraoperative Daten

Die intraoperativen Daten werden während der OP vom jeweiligen betreuenden Anästhesisten im Rahmen eines gewöhnlichen Anästhesieprotokolls zusammengetragen. Bei der anschliessender Analyse werden folgende Daten berücksichtigt:

- Verabreichte totale Opioiddosis von Fentanyl und Remifentanyl
- Dauer der OP zwischen dem Ende der Narkoseeinleitung und der Naht

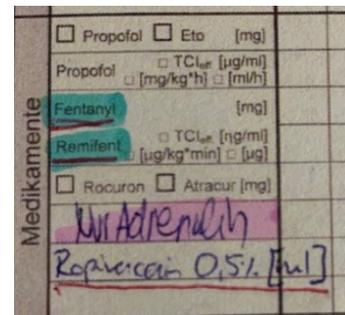


Abbildung 7: Ausschnitt eines Anästhesieprotokolls

Die Datenblätter mussten aufgrund des Datenschutzes nach deren Analyse vernichtet werden. Aufgrund dessen können die Rohdaten nicht im Anhang publiziert werden.

Während der Eingriffe werden alle Patient:innen von 16 verschiedenen Anästhesist:innen oder Expert:innen Anästhesiepflege NDS HF betreut. Zur Narkoseinduktion wird in allen Fällen das Hypnotikum Propofol (Disoprivan®) benutzt. Als Muskelrelaxans wird zur endotrachealen Intubation Rocuronium (Esmeron®) verwendet. Im Laufe der Operation erhalten alle Patient:innen die Opiode Fentanyl und Remifentanyl sowie auch das Nicht-Opioid-Analgetikum Paracetamol. Zusätzlich wird allen das Antiemetikum Ondansetron verabreicht. Neben diesem kamen in einzelnen Fällen 12 weitere Medikamente zum Einsatz (siehe Tab. 5).

Tabelle 5: Intraoperativ verabreichte Medikamente

*(Herdegen 2019), **(Genzwürker; Hinkelbein 2018), ****(Rossi; Dobler 2017)*, *****(Wetsch et al. 2014)*

Wirkstoff	Handelsname	Medikamentengruppe	Anzahl Patient:innen
Dexamethason**	Mephameson®	Glukokortikoid	18
Tranexamsäure***	Cyclokapron®	Koagulationsförderung	17
Metamizol*	Novalgin®	COX-Inhibitor	14
Ephedrin****	-	Sympathomimetikum	12
Neostigmin**	-	Cholinesterasehemmer	10
Noradrenalin***	Arterenol®	Sympathomimetikum	8
Ketorolac*	Tora-dol®	COX-Inhibitor	6
Clonidin*	Catapresan®	α_2 -AR-Agonist	2
Atropin***	-	Anticholinergikum	2
Sugammadex**	Bridion®	Antagonist von Rocuronium	2
Droperidol*	-	Neuroleptikum	1
Urapidil***	-	Sympatholytikum	1

2.3 Äquivalenzdosis bei β -Blockern

Um eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen β -Blocker-Wirkstoffen zu gewährleisten, wird die Dosishöhe als Prozentzahl angegeben. Diese berechnet sich aus dem Verhältnis der individuellen Tagesdosis und der von der Arzneimittel Kommission der Deutschen Apotheker angegebenen Tageshöchstdosis. So nimmt beispielsweise ein Patient mit der Tagesdosis von 5 mg des Wirkstoffs Bisoprolol, dessen Höchstdosis 20 mg pro Tag beträgt, eine Äquivalenzdosis von 25 % ein (Arzneimittel Kommission der Deutschen Apotheker 2020, S. 1). Folgende Tabelle beinhaltet alle von den Kandidat:innen eingenommenen Wirkstoffe (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: β -Blocker-Wirkstoffe mit der zugehörigen Tageshöchstdosis

Wirkstoff	Tageshöchstdosis
Metoprolol	200 mg
Nebivolol	10 mg
Bisoprolol	20 mg
Propranolol	320 mg

2.4 Morphinäquivalenzdosis und Opioidverbrauch pro Stunde

Die Vergleichbarkeit der verabreichten Opioiden wird durch die Umrechnung auf die Morphinäquivalenzdosis (MAD) ermöglicht. Dabei wird Morphin als Referenz-Opioid mit der analgetischen Potenz von 1 festgesetzt. Die Potenzen der restlichen Opioiden werden relativ zu der von Morphin angegeben (siehe Tab. 7). So entspricht 1 mg Remifentanyl 300 mg Morphin, da dessen analgetische Potenz 300 beträgt (Herdegen 2019, S. 390).

Tabelle 7: Opioiden und deren analgetische Potenz

Wirkstoff	Analgetische Potenz
Morphin	1
Fentanyl	200
Remifentanyl	300

Die initial verabreichte Opioiddosis zur Narkoseeinleitung und Intubation erfolgt oft patientenunabhängig und entspricht einer konstanten Fentanyl-dosis. Entsprechend ist diese Opioiddosis oft unabhängig von anderen Einflüssen wie z.Bsp. von einer für die Untersuchung wichtigen β -Blocker-Therapie und würde die Ergebnisse verfälschen. Aus diesem Grund wird zunächst bei allen Personen die erste Dosis Fentanyl von der Fentanyl-Gesamtdosis abgezogen.

Im Anschluss wird diese berechnete Fentanyl-Menge mit der dazugehörigen analgetischen Potenz von 200 multipliziert und somit in die MAD umgewandelt. Dasselbe erfolgt ebenfalls mit der totalen Remifentanyl-Menge, welche mit der analgetischen Potenz von 300 multipliziert wird. Die absolute Opioidmenge ergibt sich daraus aus der Summe der beiden MADs.

Aufgrund der unterschiedlichen Eingriffsdauer der Operationen und zur Objektivierung der Ergebnisse, wird der stündliche Opioidverbrauch ausgerechnet. Dazu wird die absolute Opioid-Menge mit Hilfe des bereits berechneten Zeitintervalls zwischen dem Ende der Narkoseeinleitung und der Naht auf eine Stunde umgerechnet.

2.5 Statistik

Um zu überprüfen, ob der Crosstalk zwischen β -AR und OR auch im klinischen Alltag zu beobachten ist, werden zur Analyse der Daten drei Auswertungsarten gewählt: eine lineare Regressionsanalyse, eine Darstellung als Boxplot und ein Säulendiagramm.

2.5.1 Lineare Regressionsanalyse

Mit den Daten der berechneten β -Blocker-Äquivalenzdosen und des stündlichen Opioidverbrauchs wird auf Microsoft Excel ein Streudiagramm erstellt. Dabei stellt der stündliche Opioidverbrauch (abhängige Variable) die x-Achse und die β -Blocker-Äquivalenzdosis (unabhängige Variable) die y-Achse dar. Anschliessend wird eine Trendlinie (Regressionsgerade) gelegt. Ist diese steigend, liegt eine positive Korrelation zwischen den Variablen vor (siehe Abb. 8), was bedeuten würde, dass der Opioidverbrauch mit steigender β -Blocker-Dosis zunimmt. Fällt die Trendlinie, deutet dies auf eine negative Korrelation hin. Im Fall einer Steigung der Regressionsgerade von $m = 0$ – einer Horizontalen – besteht kein Zusammenhang zwischen den beiden Grössen.

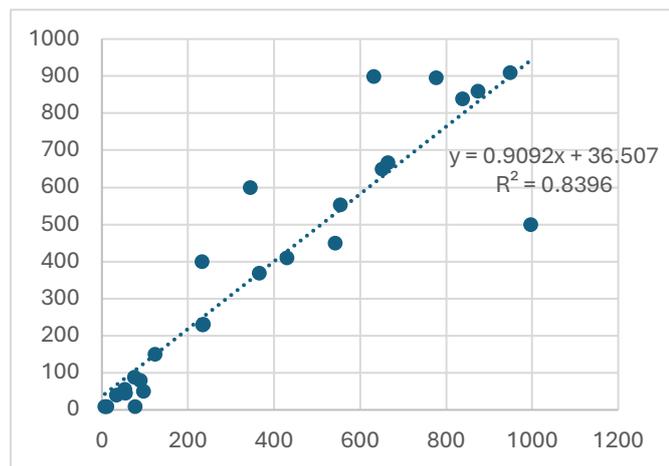


Abbildung 8: Allgemeines Beispiel einer linearen Regressionsanalyse: ein Streudiagramm mit gelegter Trendlinie, der Geradengleichung und dem Determinationskoeffizienten

Das statistische Mass R^2 , namens Determinationskoeffizient, beträgt in diesem Fall 0. Es beschreibt den Abstand der Daten zur Trendlinie. Liegen diese im Idealfall alle auf dieser, nimmt R^2 den Wert 1 an und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen. Je grösser also dessen Wert ist, desto stärker hängt die abhängige Variable von der unabhängigen ab (Minitab 2020). Im Beispiel einer linearen Regression (siehe Abb. 8) besitzt R^2 einen Wert von ca. 0.84, was bedeutet, dass die beiden Variablen relativ stark voneinander abhängen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Korrelation rein zufällig entstanden ist, wird mittels des P-Werts beschrieben. Ist dieser kleiner als das Signifikanzniveau von 0.05, ist die Korrelation signifikant und die Nullhypothese wird abgelehnt. Bei einem P-Wert über dem Signifikanzniveau – also grösser als 0.05 – wird die Alternativhypothese abgelehnt und die Nullhypothese nicht verworfen.

Diese statistische Auswertungsmethode ist daher ideal für die vorliegende Arbeit, da hiermit die unterschiedliche β -Blocker-Dosis in die Auswertung mit einbezogen werden kann. Dies wäre bei einem einfachen Vergleich der beiden Vergleichsgruppen nicht möglich, da nur ein Bezug der Gruppe mit β -Blocker-Therapie und ohne β -Blocker-Therapie beurteilt werden könnte.

2.5.2 Boxplot

Zusätzlich zur genaueren Auswertungsart als Regressionsanalyse werden die 20 Patient:innen in zwei Gruppen eingeteilt: die Gruppe ohne β -Blocker-Therapie und die β -Blocker-Gruppe. In der Folge wird pro Gruppe je ein Boxplot vom stündlichen Opioidverbrauch erstellt. In einem Boxplot werden die 50 % am nächsten am Median liegenden Daten von einer Box umgeben (siehe Abb. 9). Die Spannweite zwischen der unteren und oberen Begrenzung der Box nennt sich Interquartilsabstand. Der Median wird darin als horizontale Linie in der Box gekennzeichnet. In dieser Auswertungsart wird zudem auch der Mittelwert in Form eines Kreuzes angegeben. Der Grossteil der restlichen 50 % der Werte liegt über und unter der Box im durch vertikale Linien gekennzeichneten Bereich der Whisker (siehe Abb. 9). Meistens ist die Länge der Whisker von der Begrenzung der Box bis zum Maximum/Minimum des Datensatzes definiert, sofern es keine Ausreisser gibt. Die restlichen Werte befinden sich als Punkte dargestellt innerhalb der Whisker (Fahrmeir et al. 2016, S. 59-63).

Die Auswertung mithilfe eines Boxplots wird gewählt, da dadurch die Grösse der Streuung der Werte gut zu erkennen ist. Ausserdem wird durch diese Methode ein Vergleich der Mittelwerte und des Medians ermöglicht.

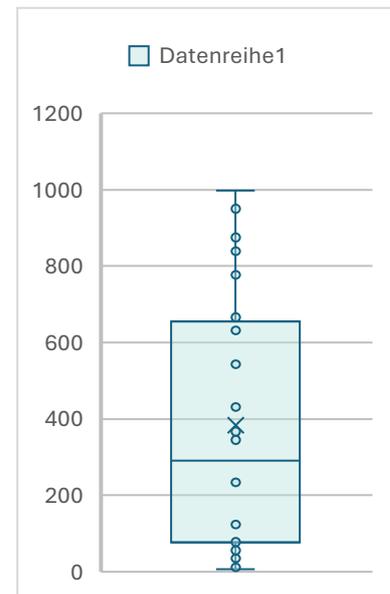


Abbildung 9: Allgemeines Beispiel eines Boxplots

2.5.3 Säulendiagramm

Zuletzt werden die Werte des stündlichen Opioidverbrauchs nach der Höhe der β -Blocker-Dosis sortiert und in einem Säulendiagramm dargestellt. Dabei befinden sich die 10 Patient:innen ohne β -Blocker-Therapie auf der linken Hälfte der Abbildung. Die Proband:innen der β -Blocker-Gruppe werden auf der rechten Hälfte von links nach rechts mit steigender β -Blocker-Äquivalenzdosis angeordnet. Diese Anordnung ermöglicht es, zu sehen, wie stark der stündliche Opioidverbrauch der Patient:innen in den Vergleichsgruppen variiert und ob er mit zunehmender β -Blocker-Dosis sinkt. Zudem lassen sich so die Resultate hervorragend visualisieren.

3 Resultate

Anhand folgender erhobener Daten soll überprüft werden, ob sich eine regelmässige β -Blocker-Therapie auf die Dosis des intraoperativen Opioidverbrauchs auswirkt. Dazu wurden die intraoperativen Daten des Fentanyl- und Remifentanilverbrauchs gesammelt, als MAD addiert und schliesslich auf eine Dosis in mg / Stunde umgerechnet (siehe Tab. 8). Zuvor erfolgte in der β -Blocker-Gruppe die Erfassung der Tagesdosis. Mithilfe der Tageshöchstdosis wurde die β -Blocker-Äquivalenzdosis bestimmt.

Tabelle 8: Opioid-Mengen bei Patient:innen mit (Nr. 1-10) und ohne β -Blocker-Therapie (Nr. 11-20)
M = Metoprolol, N = Nebivolol, B = Bisoprolol, P = Propranolol

Probanden-Nummer	Fentanyl-Menge	Remifentanil-Menge	Absolute Opioid-Menge als MAD	Opioidmenge als MAD pro Stunde	Tagesdosis β -Blocker	Äquivalenzdosis β -Blocker
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg/h]	[mg]	[%]
1	0.25	0.63	239.00	135.28	25.00 (M)	12.50
2	0.30	1.00	360.00	177.05	5.00 (N)	50.00
3	0.30	0.55	225.00	112.50	2.50 (B)	12.50
4	0.40	0.43	209.00	96.46	7.50 (B)	37.50
5	0.35	0.47	211.60	107.59	2.50 (B)	12.50
6	0.35	1.04	382.30	163.84	5.00 (B)	25.00
7	0.20	0.66	238.00	136.00	25.00 (M)	12.50
8	0.40	0.75	305.00	82.81	250.00 (P)	78.13
9	0.20	0.63	227.80	125.39	1.25 (B)	6.25
10	0.35	0.47	211.00	119.43	25.00 (M)	12.50
11	0.60	0.90	390.00	97.50	0	0
12	0.30	0.72	274.50	145.75	0	0
13	0.25	0.49	197.90	93.50	0	0
14	0.35	0.83	317.50	146.54	0	0
15	0.30	0.37	171.60	81.71	0	0
16	0.45	0.74	312.00	156.00	0	0
17	0.50	0.54	262.00	154.12	0	0
18	0.35	0.50	220.00	124.53	0	0
19	0.35	0.82	316.00	162.05	0	0
20	0.35	0.62	254.80	129.56	0	0

Um eine mögliche Korrelation zwischen der Höhe der β -Blocker-Dosis und dem stündlichen Opioidverbrauch festzustellen, wurde mittels eines Streudiagramms und gelegter Trendlinie eine lineare Regression erstellt (siehe Abb. 10). In diesem Diagramm wird deutlich, dass ein Grossteil der Datenpunkte der β -Blocker-Gruppe im Bereich einer eher niedrigen β -Blocker-Äquivalenzdosis liegen. Nur ein einziger Datenpunkt weist eine β -Blocker-Äquivalenzdosis mit einem Wert von über 50 % auf. Insgesamt kann eine grosse Streuung der Werte unabhängig der β -Blocker-Äquivalenzdosis festgestellt werden.

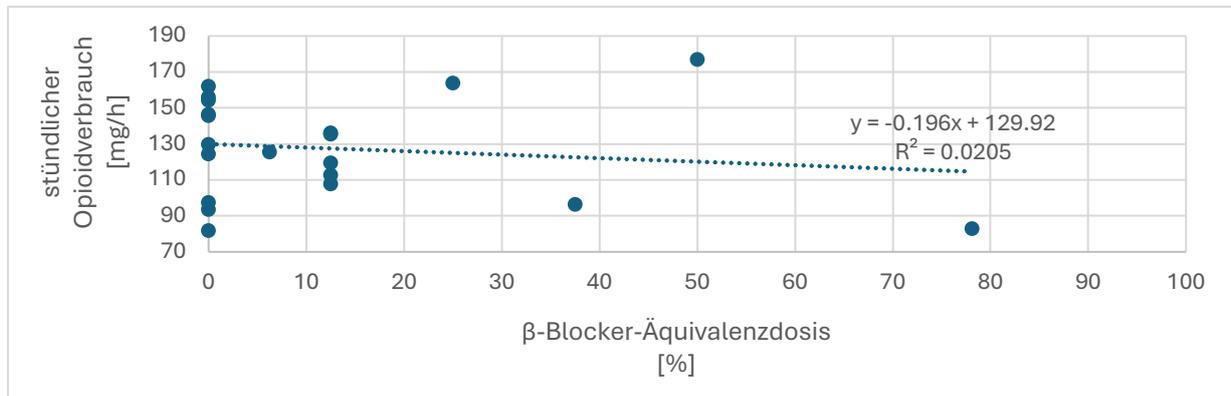


Abbildung 10: Lineare Regression des stündlichen Opioidverbrauchs und der β -Blocker-Äquivalenzdosis mit fallender Trendlinie

In der linearen Regressionsanalyse ist eine leichte negative Korrelation zu erkennen (siehe Abb. 10). Diese geht mit einer flachen Trendlinien-Steigung von $m = -0.196$ einher. Mit $R^2 = 0.0205$ liegt ein sehr geringer linearer Zusammenhang vor, der vernachlässigbar ist. Da der P-Wert 0.5468 beträgt, ist die Korrelation nicht signifikant (siehe Tab. 9).

Tabelle 9: Auswertungsdaten der linearen Regression in Excel

Trendliniengleichung	$y = -0.196x + 129.92$
Steigung	$m = -0.196$
Determinationskoeffizient	$R^2 = 0.0205$
P-Wert	0.5468
Signifikanzniveau	0.05

Im Vergleich der beiden Boxplots weisen die Werte des stündlichen Opioidverbrauchs der Patient:innen-Gruppe ohne β -Blocker-Therapie einen grösseren Interquartilsabstand und dadurch eine grössere Streuung auf als die der Gruppe mit einer β -Blocker-Therapie (siehe Abb. 11). Im Boxplot der Gruppe mit einer β -Blocker-Therapie ist die Streuung der Werte zwar geringer, es bestehen aber grössere Extrema.

Der Median des stündlichen Opioidverbrauchs der Gruppe mit einer β -Blocker-Therapie liegt um ca. 14 mg/h tiefer als derjenige der Gruppe ohne β -Blocker-Therapie (siehe Abb. 11). Bei der Betrachtung der Mediane fällt ebenfalls auf, dass derjenige der Gruppe ohne β -Blocker-Therapie viel näher am oberen Quartil liegt, was auf eine asymmetrische Verteilung der Daten hindeutet. Dagegen ist die der β -Blocker-Gruppe beinahe symmetrisch mit einer leichten Näherung an das untere Quartil.

Die Mittelwerte des stündlichen Opioidverbrauchs beider Patient:innen-Gruppen unterscheiden sich nur leicht um ca. 3.5 mg/h (siehe Abb. 11). In keiner der Vergleichsgruppen lassen sich Ausreisser finden, wodurch die Längen der Whisker die Maximal- und Minimalwerte darstellen und sich keine weiteren Datenpunkte ausserhalb dieser befinden.

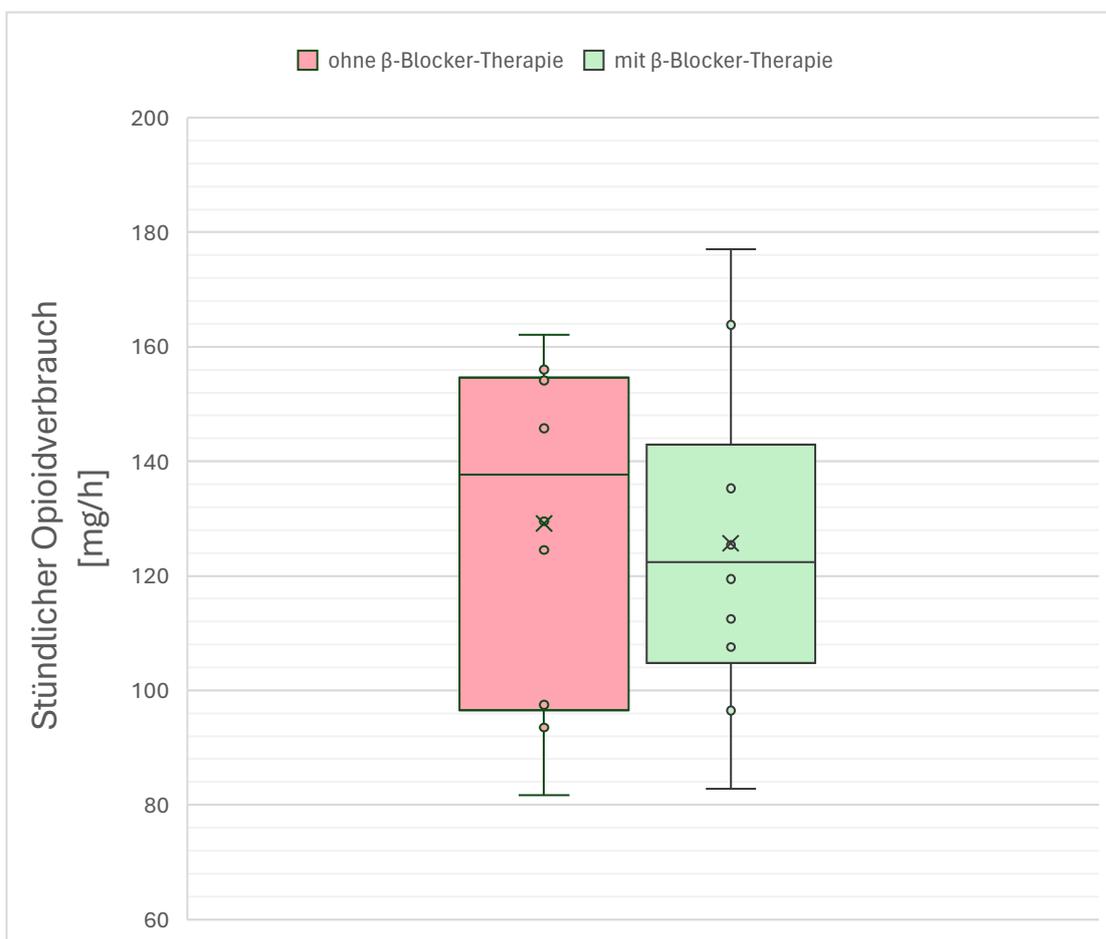


Abbildung 11: Der stündliche Opioidverbrauch der Patient:innen-Gruppe ohne β -Blocker-Therapie (rot) und der mit β -Blocker Therapie (grün) als Boxplot dargestellt.

Werden die Daten in einem Säulendiagramm dargestellt (siehe Abb. 12), zeigt sich, dass der stündliche Opioidverbrauch in beiden Gruppen unabhängig von der Höher der β -Blocker-Therapie stark variiert. Bei genauerer Betrachtung der Gruppe mit einer β -Blocker-Therapie lässt sich jedoch erkennen, dass ein Grossteil der Opioidverbrauch-Werte, abgesehen von den zwei Extrem-Werten bei Patient:in 17 und 19, tendenziell etwas konstanter und tiefer liegen als die der Patient:innen eins bis zehn (siehe Abb. 12).

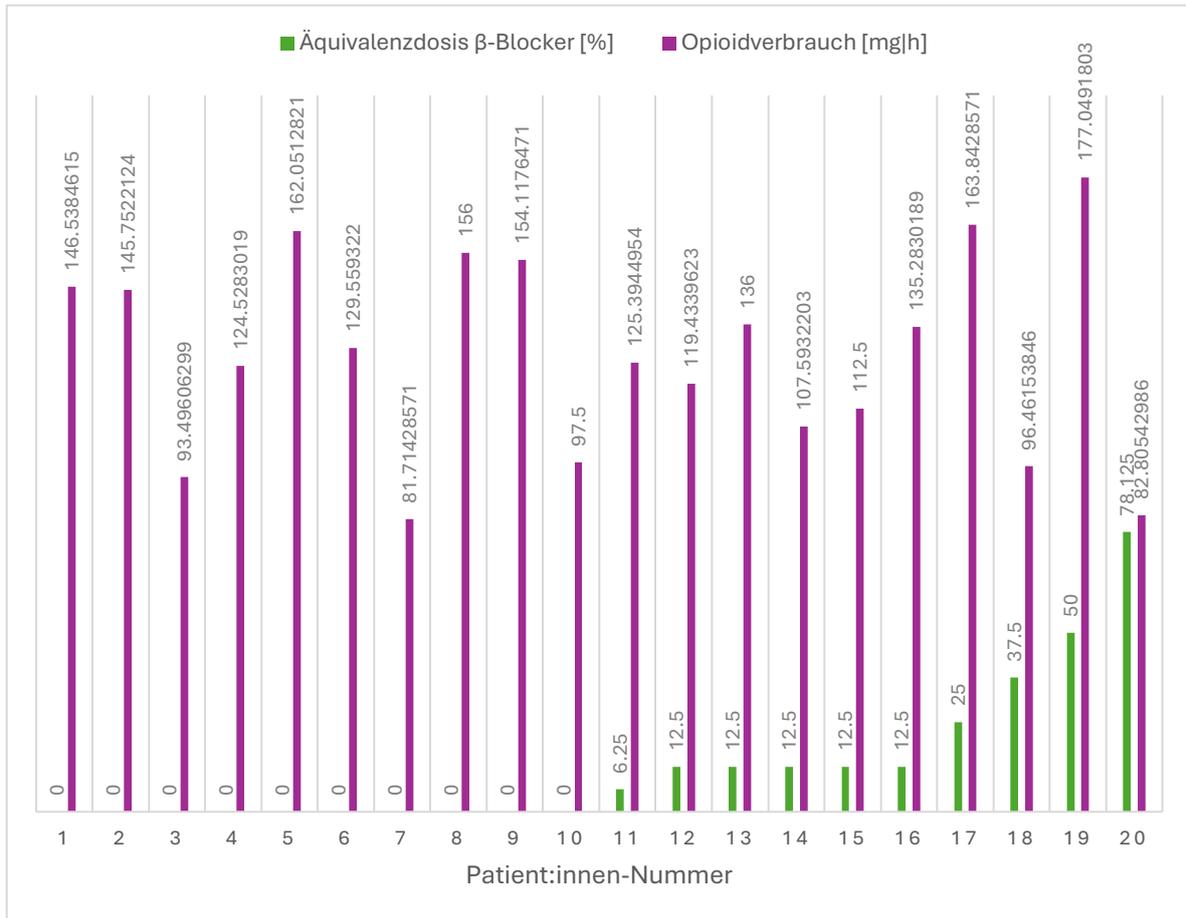


Abbildung 12: Säulendiagramm des stündlichen Opioidverbrauchs (violett) und der β -Blocker-Äquivalenzdosis (grün) der Gruppe ohne β -Blocker-Therapie (links) und der β -Blocker-Gruppe (rechts)

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob bei Patient:innen mit einer chronischen β -Blocker-Therapie eine Auswirkung auf den stündlichen intraoperativen Opioidverbrauch zu erkennen ist. Bei der Auswertung der Untersuchung zeigten sich folgende Ergebnisse:

Zwischen der Höhe der β -Blocker-Dosis und dem stündlichen Opioidverbrauch besteht eine leicht negative Korrelation ($m = -0.196$), die jedoch mit einem P-Wert von $p = 0.5468$ sowie dem Determinationskoeffizienten von $R^2 = 0.0205$ statistisch nicht signifikant ist. Vergleicht man die Mittelwerte des Opioidverbrauchs der beiden Patient:innen-Gruppen, sind diese sehr ähnlich (β -Blocker-Gruppe: 125.64 mg/h, Gruppe ohne β -Blocker-Therapie: 129.13 mg/h (siehe Abb. 11)). Bezogen auf die Fragestellung zeigt die vorliegende Untersuchung, dass ähnlich hohe Mengen an Opioiden während der Knie- bzw. Hüft-TEP bei Patient:innen mit und ohne β -Blocker-Therapie eingesetzt wurden, obwohl eine leicht negative Korrelation zu beobachten ist. Die aufgestellte Nullhypothese wird nicht abgelehnt, die Alternativhypothese wird verworfen. Somit besteht kein direkter Zusammenhang einer β -Blocker-Therapie auf die intraoperativ notwendige Opioiddosis. Auf Faktoren, die möglicherweise einen Einfluss auf die Resultate hatten, wird im folgenden Unterkapitel eingegangen.

4.1 Limitierende Faktoren

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch bestimmte Faktoren limitiert. Primär ist sie durch die niedrige Proband:innenzahl von $n = 20$ eingeschränkt. Auf diese Tatsache und weitere Faktoren sind möglicherweise die sehr variierenden Werte des stündlichen Opioidverbrauchs ($R^2 = 0.0205$) innerhalb der Gruppen zurückzuführen.

Erstens ist die Vorgehensweise für die Ausschaltung der Schmerzwahrnehmung zwischen einer Hüft- und einer Knie-TEP unterschiedlich. Während die Hüft-TEP nur mit den perioperativ verabreichten Analgetika durchgeführt wird, erfolgt bei einer Knie-TEP stets eine zusätzliche neurale Blockade des N. saphenus mit dem Lokalanästhetikum Ropivacain. Dieses Medikament zählt nicht zu den Opioiden, wodurch es auch nicht mittels der MAD in den stündlichen Opioidverbrauch mit einberechnet werden kann. Es hemmt zwar durch Einschränkung der Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotentialen ebenfalls Schmerzen, jedoch nicht mittels Bindung an OR (Herdegen 2019, S. 431). Die aktuellen Untersuchungsergebnisse können dadurch verfälscht werden, da sich von den sechs Personen, welche sich einer Knie-TEP unterzogen, fünf in der β -Blocker-Gruppe befanden und somit ohne diese zusätzliche neurale Adduktorenkanal-Blockade der Opioidverbrauch dieser Patienten höher gewesen wäre. Die Werte des Opioidverbrauchs in der β -Blocker-Gruppe würden dadurch im Schnitt ein wenig höher liegen (siehe Abb. 12).

Einen ähnlich verfälschenden Effekt könnten auch die vor jeder Operation eingenommenen Nicht-Opioid-Analgetika haben, die ebenfalls nicht bei der Bestimmung des stündlichen Opioidverbrauchs beachtet wurden. Zusätzlich variieren diese je nach Allergien und Kontraindikationen bei den verschiedenen Patient:innen. So wurde z.Bsp. Metamizol (Novalgin®) bei sechs Personen aufgrund gegebener Kontraindikation durch Ketorolac (Tora-Dol®) ersetzt (siehe Tab. 5). Dieses ist ein nicht antiinflammatorischer COX-Inhibitor und besitzt eine etwas andere Wirkung als der antiinflammatorische COX-Inhibitor Ketorolac (Herdegen 2019, S 366-370). Da in beiden der zwei Vergleichsgruppen je drei Personen Ketorolac anstatt Metamizol verabreicht bekommen haben, wird dessen Einfluss in den Ergebnissen kaum ins Gewicht fallen.

Ferner könnte es auch zu der grossen Streuung der Werte innerhalb der Gruppen gekommen sein, da die Proband:innen von verschiedenen Anästhesist:innen des GZO Spitals Wetzikon betreut wurden. Interindividuell erfolgt die Dosierung von Opioiden je Anästhesist:in unterschiedlich. In einer weiteren Untersuchung wäre dieser Punkt zu berücksichtigen. Im Rahmen dieser Maturitätsarbeit war dies jedoch aufgrund der kurzen Beobachtungs- und Datenerhebungsdauer nicht möglich.

Weitere nicht berücksichtigte Faktoren sind die Erfassung von Komorbiditäten der Patient:innen, welche die Resultate beeinflussen könnten. Bei der Erhebung einer höheren Proband:innenzahl wäre dies zu berücksichtigen. Die Wirkung von Opioiden kann bei Organdysfunktionen (eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion), kardiovaskulären Komorbiditäten, Einsatz von analgetisch und sedativ wirksamen Medikamenten (insbesondere präoperativ eingesetzte Opioide), der Muskel- und Fettmasse, wie auch der Aetas variieren. Entsprechend brauchen ältere Personen für die gleiche Wirkung eine kleinere Opioid-Dosis als jüngere (Herdegen 2019, S 393). In dieser Arbeit gab es zwischen der jüngsten und ältesten Person einen Altersunterschied von 27 Jahren (siehe Tab. 4). Dies könnte auch eine Auswirkung auf den stündlichen Opioidverbrauch haben. Aufgrund dessen wäre es sinnvoll gewesen, nur Patient:innen mit einer geringeren Altersstreuung in die Datenauswertung mit einzuschliessen, was die Proband:innenzahl jedoch wieder zu sehr verringert hätte.

4.2 Studienlage im Vergleich

Wie eingangs erwähnt, konnte in der vorliegenden Untersuchung eine leicht negative Korrelation beobachtet werden (siehe Abb. 10). Ebenfalls eine negative Korrelation, allerdings eine stärkere, ergab sich in einer retrospektiven Kohortenstudie von Starr et al. 2019. Hier bestand besagte Korrelation jedoch zwischen dem postoperativen Opioidverbrauch nach einer Knie-TEP und einer chronischen β -Blocker-Therapie. Während der ersten 30 Tage nach der Operation ging mit einer β -Blocker-Einnahme ein verringerter postoperativer Opioidverbrauch einher. Grund für das signifikantere Ergebnis könnten einerseits die erheblich grössere Proband:innenzahl ($n = 9847$), andererseits aber auch die strengeren Ausschlusskriterien und die genauere Auswertung sein. Es wurden nämlich Patient:innen, welche in den 60 Tagen vor ihrer Operation Opioide einnahmen, von der Studie ausgeschlossen. Dies, da dadurch postoperativ eine chronische Einnahme der Opioide resultieren könnte, die nicht alleinig chirurgischen Schmerzen gilt (Starr et al. 2019).

Zusätzlich wurden auch Patient:innen mit Komorbiditäten und der Indikation einer β -Blocker-Therapie in die Analyse der Daten mit eingeschlossen, was bei vorliegender Untersuchung nicht der Fall war. In der Studie von Starr et al. 2019 wurde zudem der postoperative Opioidverbrauch untersucht und die Patient:innen konnten bedarfsmässig aufgrund subjektiv empfundener Schmerzen die Einnahme der Opioide selbst bestimmen. Im Gegensatz dazu sind beim intraoperativen Opioidverbrauch, wie es in dieser Arbeit untersucht wurde, die verantwortlichen Anästhesist:innen für die Verabreichung des Opioids zuständig, was anhand von klinischen Faktoren wie einer Herzfrequenz- und einem Blutdruckanstieg zum Einsatz kommt. Teilweise werden auch prophylaktisch Opioide verabreicht, z.Bsp. bei einem nächsten potenziell schmerzhaften Schritt im OP-Ablauf wie dem Hautschnitt. Leider war die Erhebung der postoperativen Daten im Rahmen der Maturitätsarbeit nicht möglich. Einerseits war diese aufgrund des Datenschutzes, andererseits auch angesichts der komplexeren Dokumentation des Opioid-Konsums durch die Patienten und die mögliche lückenhafte Rücklaufquote der Daten nicht realisierbar.

In einer Studie von Collard et al. 2007 deuten die Ergebnisse ebenfalls auf eine klinische Relevanz des Crosstalks hindeuten. Hier wurden Patient:innen, welche sich einer laparoskopischen Cholezystektomie unterzogen in drei Gruppen unterteilt: Die erste erhielt intraoperativ als einziges Opioid ausschliesslich Fentanyl, die zweite Gruppe das Opioid Remifentanyl. In der dritten Gruppe wurde auf beide der beschriebenen Opioide verzichtet und diese lediglich durch eine kontinuierliche Infusion des β -Blockers Esmolol ersetzt. In der unmittelbaren postoperativen Phase war die verabreichte Fentanyl-Menge in der β -Blocker-Gruppe deutlich niedriger als in den beiden Opioid-Gruppen. Dass hierbei eine deutlich negative Korrelation bestand, liegt daran, dass den Patient:innen der β -Blocker-Gruppe, welche unter keinen Vorerkrankungen litten und deshalb auch keine regelmässige β -Blocker-Therapie hatten, eine kurzfristige Esmolol-Therapie von $5 - 15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ verabreicht wurde (Collard et al. 2007). Es ist fraglich, ob es für die Patient:innen vorteilhaft ist, ein Opioid ganz durch β -Blocker zu ersetzen. So gab es in einer Studie von Ziff et al. 2020 sogar Hinweise darauf, dass β -Blocker-Einnahmen vor chirurgischen Eingriffen zwar die Häufigkeit von Myokardinfarkten senkten, jedoch die Mortalität sowie auch das Risiko Zerebrovaskulärer Erkrankungen erhöhten (Ziff et al. 2020).

Ein zusätzlich wichtiger Aspekt ist die HWZ des Esmolols, die – im Gegensatz zu der aktuellen Studie mit Wirkstoffen mit einer HWZ von mehreren Stunden – nur 10 min beträgt (Herdegen 2019, S. 145). Ausserdem wurde bei Collard et al. 2007, wie in der bereits erwähnten Studie, der Opioidverbrauch in der postoperativen Phase untersucht (Collard et al. 2007).

Obwohl es mehrere Studien gibt, die sich mit einer möglichen, klinisch relevanten Auswirkung des Crosstalks zwischen β_1 -AR und OR beschäftigen, untersuchen diese hauptsächlich den Einfluss von β -Blocker-Therapien auf den postoperativen Opioidverbrauch (z.Bsp. Starr et al. 2019 und Collard et al. 2007). Studien mit Fokus auf die intraoperative Phase, liegen deutlich seltener vor. Hwang et al. 2012 untersuchten in einer Studie die Effekte einer niedrig dosierten Esmolol-Infusion auf den intraoperativen Remifentanyl-Verbrauch bei laparoskopischen gynäkologischen Eingriffen. Einer der zwei gleich grossen Patient:innen-Gruppen (n = 28) wurde während der Operation Esmolol verabreicht, der anderen nur Kochsalzlösung mit demselben Volumen. Dabei stellte sich heraus, dass die Menge an verabreichten Remifentanyl, welche erst ab einer definierten Narkosetiefe gemessen wurde, in der Esmolol-Gruppe signifikant tiefer als in der Kochsalzlösung-Gruppe war. Zu beachten ist hier wieder, dass es sich in besagter Studie um eine akute und nicht um eine chronische β -Blocker-Therapie handelte. Ausserdem beinhalteten die Ausschlusskriterien Vorerkrankungen, darunter kardiovaskuläre Erkrankungen. Ein Ausschluss solcher Patient:innen wäre v.a. in der β -Blocker-Gruppe der vorliegenden Untersuchung praktisch unmöglich gewesen, da solche Erkrankungen bei einem Patientengut dieser Altersklasse oftmals Indikationen für β -Blocker darstellen. Auch Patient:innen, die aufgrund einer Herzfrequenz unter 50 bpm oder eines systolischen Blutdrucks unter 80 mmHg kreislaufunterstützende Medikamente wie Atropin und Adrenalin erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen (Hwang et al. 2012), da Adrenalin unter anderem auch an β -AR bindet und diese stimuliert (Silbernagl; Despopoulos 2012, S. 88). Daher könnte eine Katecholamin-Verabreichung die Wirkung der β -Blocker beeinflussen. In vorliegender Arbeit wurde dieser verfälschende Einfluss jedoch nicht beachtet, weswegen Proband:innen, die intraoperativ Katecholamine (n = 8), Ephedrin (n = 12) oder Atropin (n = 3) erhielten, trotzdem in der Datenauswertung mit eingeschlossen waren. Zudem wurde in zwei Fällen auch der α_2 -AR-Agonist Clonidin verabreicht, welcher auch eine Wirkung auf das adrenerge System aufweist (Herdegen 2019, S. 122). Noradrenalin und Ephedrin kamen in den beiden Vergleichsgruppen gleich oft zum Einsatz, wodurch deren alleiniger Einfluss auf die Resultate möglicherweise vernachlässigbar war (siehe Abb. 10). Jedoch befanden sich die Patient:innen, welchen Clonidin und Atropin verabreicht wurde, alle in der β -Blocker-Gruppe (siehe Abb. 13). Zu beachten ist ausserdem, dass in der β -Blocker-Gruppe zwei Personen insgesamt drei dieser Medikamente verabreicht wurden, was in der Gruppe ohne β -Blocker-Therapie nicht vorkam (siehe Abb. 13). Aufgrund dieser ungleichen Verteilung ist es möglich, dass diese Medikamente dafür verantwortlich sind, dass die Korrelation zwischen Opioidverbrauch und Höhe der β -Blocker-Dosis nur leicht negativ ist, da die Wirkung der β -Blocker dadurch negativ beeinflusst wurde.

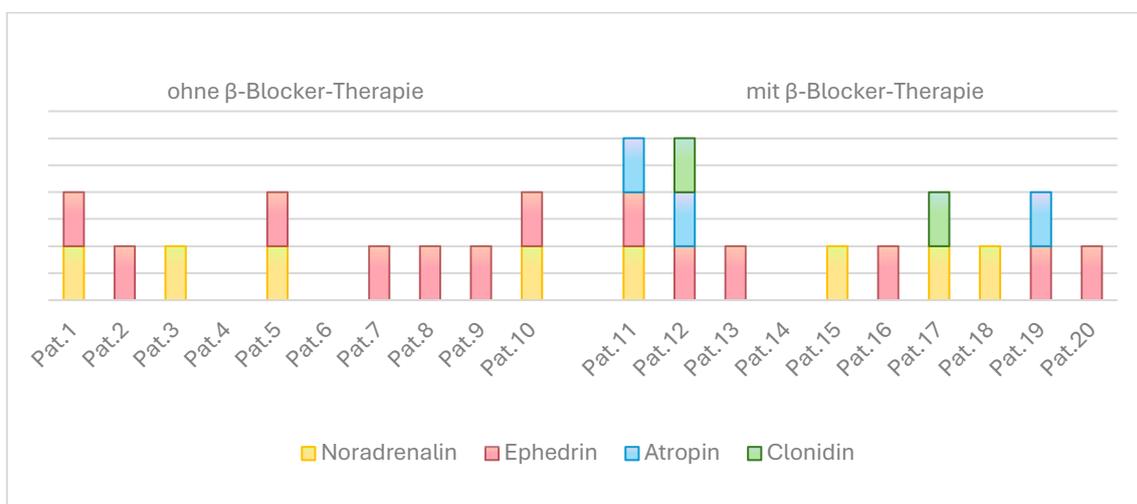


Abbildung 13: Verabreichung der Medikamente Noradrenalin (gelb), Ephedrin (rot), Atropin (blau) und Clonidin (grün)

Auch L. Rothe widmete sich in ihrer Dissertation diesem Thema und untersuchte den Einfluss einer chronischen β -Blocker-Therapie auf den perioperativen Opioidverbrauch. Dafür wurden bei verschiedensten Operationen die intraoperativ verabreichten sowie auch die postoperativ eingenommenen Opioide beachtet. Bei der Auswertung der erhobenen Daten gab es auch hier keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der β -Blocker-Therapie und dem Opioidverbrauch (Rothe 2022). Da die Methoden dieser Dissertation denen der vorliegenden Maturitätsarbeit am ähnlichsten sind, lässt sich vermuten, dass es bei einer höheren Proband:innenzahl auch hier zu denselben Ergebnissen, nämlich keiner Korrelation zwischen Opioidverbrauch und Höhe der β -Blocker-Therapie gekommen wäre. Die leichte Tendenz zu einer negativen Korrelation bei den in der vorliegenden Maturitätsarbeit erhobenen Werten von nur 20 Proband:innen könnte verfälscht sein, unter anderem, da nur eine Person eine der β -Blocker-Äquivalenzdosis von über 50 % aufweist und zusätzlich bezüglich des stündlichen Opioidverbrauchs auch noch einen sehr tiefen Extremwert darstellt (siehe Abb. 11). Dieser Ausreisser ist hauptverantwortlich für die negative Steigung der Trendlinie in dieser kleinen Patient:innenzahl, welche ohne diesen eine positive Steigung besäße (siehe Abb. 9).

4.3 Fazit

Der Crosstalk zwischen OR und β -AR beeinflusst die notwendige schmerzlindernde intraoperative Opioiddosis kaum. In dieser prospektiv erhobenen Observationsstudie konnte eine leichte Verminderung des intraoperativen Opioidverbrauchs aufgrund einer β -Blocker-Therapie beobachtet werden, wie sie bereits in früheren, grösseren Studien aufgezeigt werden konnte, jedoch ohne statistische Signifikanz. Es lässt sich somit diskutieren, welche Bedeutung dies im klinischen Alltag hat. Da sich die Menge an verbrauchten Opioiden nur wenig vermindern lassen würde, kann man annehmen, dass β -Blocker nicht das Potential aufweisen, als Analgetika oder gar als Ersatz von Opioiden eingesetzt werden zu können. Die präoperative Gabe von β -Blockern zur alleinigen Reduktion der Opioiddosis ist ohne klare weitere medizinische Indikation deshalb nicht gerechtfertigt. Insbesondere, da eine β -Blocker-Therapie ebenfalls mit Nebenwirkungen behaftet sein kann. Patient:innen mit chronischer β -Blocker-Therapie benötigen demnach aufgrund des Crosstalk minimal weniger Opioide, haben aber ansonsten während der Operation gegenüber Personen ohne zusätzliche Medikamenteneinnahme kaum Vorteile.

5 Literaturverzeichnis

Arzneimittel Kommission der Deutschen Apotheker: Vergleichstabelle: Betablocker. Auf: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Arzneimittelkommission/Aequivalenzdosistabellen/Betablocker_Vergleichstabelle.pdf (abgerufen am 3. Juni 2024).

Collard et al., Vincent et al.: Intraoperative Esmolol Infusion in the Absence of Opioids Spares Postoperative Fentanyl in Patients Undergoing Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy. In: *Ambulatory Anesthesiology* 5/2007. Montreal, S. 1255-1262.

Fahrmeir et al., Ludwig et al.: Statistik. Der Weg zur Datenanalyse. Springer-Verlag, Berlin, 2016.

Genzwürker, Harald; Hinkelbein, Jochen: Fallbuch. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 4. Auflage, 2019.

Herdegen, Thomas: Kurzlehrbuch. Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 4. Auflage, 2020.

Hwang et al., Won-Jung et al.: The effect of a continuous infusion of low-dose esmolol on the requirement for remifentanyl during laparoscopic gynecologic surgery. In: *Journal of Clinical Anesthesia* 25/2013. Seoul, S. 36-41.

Martini et al., Frederic et al.: Anatomie. Pearson Studium, München, 6. Auflage, 2012.

Minitab: Wie interpretieren Sie das R-Quadrat in Regressionsanalysen?. Auf: <https://blog.minitab.com/de/regressionsanalyse-wie-interpretiere-ich-das-r-quadrat-und-bewerte-die-gute-der-anpassung> (abgerufen am 12. August 2024).

Pepe et al., Salvatore et al.: Cross Talk' Between Opioid Peptide and Adrenergic Receptor Signaling in Isolated Rat Heart. In: *Circulation* 8/1997. Baltimore, S. 2122-2129.

Rossi, Rolando; Dobler, Günter: Notfall-Taschenbuch. Für den Rettungsdienst. Verlagsgesellschaft Stumpf + Kossendey mbH, Edewecht, 13. Auflage, 2017.

Rothe, Luisa M.: Dissertation. Einfluss einer Beta-Blocker-Therapie auf den perioperativen Opioidverbrauch. Berlin, 2022.

Silbernagl, Stefan; Despopoulos, Agamemnon: Taschenatlas Physiologie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 8. Auflage, 2012.

Starr et al., Jordan B. et al.: β -blocker Use is Associated with a Reduction in Opioid Use 30 Days After Total Knee Arthroplasty. In: *Pain Physician* 5/2019. Seattle, S. 395-406.

Wetsch et al., Wolfgang A. et al.: Kurzlehrbuch. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 1. Auflage, 2014.

Ziff et al., Oliver et al.: Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. In: *BMC Medicine* 18/2020. Birmingham, S. 2-11.

6 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: GPCR und deren ausgelöste Signalkaskade: Ein β -AR gekoppelt an ein G_s -Protein und ein OR gekoppelt an ein G_i -Protein. Eigene Darstellung. Herdegen, Thomas: Kurzlehrbuch. Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 4. Auflage, 2020, S. 71.
- Abb. 2: Aufbau eines Neurons. Eigene Darstellung.
- Abb. 3: Nervale Weiterleitung eines Reizes vom Nozisenor bis zum Kortex. Eigene Darstellung. Nach Silbernagl, Stefan; Despopoulos, Agamemnon: Taschenatlas Physiologie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 8. Auflage, 2012, S. 337.
- Abb. 4: Anflutung des Opioids im ZNS: Für eine ausreichende Analgesie muss eine Schwelle überschritten werden. Nach der Umverteilung in die peripheren Kompartimente wird diese nicht mehr überschritten. Eigene Darstellung. Nach Wetsch et al., Wolfgang A. et al.: Kurzlehrbuch. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 1. Auflage, 2014, S. 379.
- Abb. 5: MedicalGraphics.de: Spritzenpumpe für intravenöse Infusionen, 2023. Lizenz: CC BY-ND 4.0 DE. <https://www.medicalgraphics.de/nutzungsbedingungen-der-illustrationen-im-bereich-kostenlose-bilder/> (abgerufen am 6. August 2024)
- Abb. 6: Crosstalk zwischen β_1 -AR und OR. Eigene Darstellung. Nach Pepe et al., Salvatore et al.: Cross Talk' Between Opioid Peptide and Adrenergic Receptor Signaling in Isolated Rat Heart. In: Circulation 8/1997. Baltimore, S. 2122-2129.
- Abb. 7: Leeres Anästhesieprotokoll. Eigene Darstellung.
- Abb. 8: Allgemeines Beispiel einer linearen Regressionsanalyse: ein Streudiagramm mit gelegter Trendlinie, der Geradengleichung und dem Determinationskoeffizienten. Eigene Darstellung.
- Abb. 9: Allgemeines Beispiel eines Boxplots. Eigene Darstellung.
- Abb. 10: Lineare Regression des stündlichen Opioidverbrauchs und der β -Blocker-Äquivalenzdosis mit fallender Trendlinie. Eigene Darstellung.
- Abb. 11: Der stündliche Opioidverbrauch der Patient:innen-Gruppe ohne β -Blocker-Therapie (rot) und der mit β -Blocker Therapie (grün) als Boxplot dargestellt. Eigene Darstellung.
- Abb. 12: Säulendiagramm des stündlichen Opioidverbrauchs (violett) und der β -Blocker-Äquivalenzdosis (grün) der Gruppe ohne β -Blocker-Therapie (links) und der β -Blocker-Gruppe (rechts). Eigene Darstellung.
- Abb. 13: Verabreichung der Medikamente Noradrenalin (gelb), Ephedrin (rot), Atropin (blau) und Clonidin (grün). Eigene Darstellung.

7 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Herdegen, Thomas: Kurzlehrbuch. Pharmakologie und Toxikologie. Die relative Rezeptoraffinität der zwei wichtigsten Opioide. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 4. Auflage, 2020, S. 378
- Tab. 2: Herdegen, Thomas: Kurzlehrbuch. Pharmakologie und Toxikologie. β_1 -Selektivität der wichtigsten β -Blocker. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 4. Auflage, 2020, S. 118.
- Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien. Eigene Darstellung.
- Tab. 4: Basischarakteristika der an der Studie beteiligten Patient:innen. Eigene Darstellung.
- Tab. 5: Intraoperativ verabreichte Medikamente. Eigene Darstellung.
- Tab. 6: Arzneimittel Kommission der Deutschen Apotheker: β -Blocker-Wirkstoffe mit der zugehörigen Tageshöchstdosis, 2020. https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Arzneimittelkommission/Aequivalenzdosistabellen/Betablocker_Vergleichstabelle.pdf (abgerufen am 3. Juni 2024).
- Tab. 7: Herdegen, Thomas: Kurzlehrbuch. Pharmakologie und Toxikologie. Opioide und deren analgetische Potenz. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 4. Auflage, 2020, S. 390.
- Tab. 8: Opioid-Mengen bei Patient:innen mit (Nr. 1-10) und ohne β -Blocker-Therapie (Nr. 11-20), M = Metoprolol, N = Nebivolol, B = Bisoprolol, P = Propranolol. Eigene Darstellung.
- Tab. 9: Auswertungsdaten der linearen Regression in Excel. Eigene Darstellung.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Maturitätsarbeit unterstützt haben. Zuerst gebührt mein Dank Frau Mirjam Fehlmann für ihre Betreuung und die konstruktiven Anmerkungen. Zudem bin ich für den Freiraum, der mir beim Arbeitsprozess gewährt wurde, äusserst dankbar.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. med. Chantal Breitenstein, Ärztliche Direktorin und Chefärztin Institut für Anästhesie und Schmerzmedizin GZO Spital Wetzikon, für die Ermöglichung der Datenerhebung an ihrer Klinik und der Optimierung der Methodik.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Irène Laube, Chefärztin Pneumologie Stadtspital Triemli, für das sorgfältige Korrekturlesen der Arbeit und die wertvollen Anregungen.

Frau Lena Eifler und Herrn Bastian Beerboom, Assistenzärzte GZO Spital Wetzikon, danke ich für das Sammeln der Patient:innendaten und Anästhesieprotokolle.

Zuallerletzt bin ich meiner Mutter für nützliche Tipps und das Gegenlesen sehr dankbar.

9 Anhang

9.1 Einverständniserklärung

Einverständniserklärung

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Daten anonym in der Maturitätsarbeit von Yara Schnyder verwendet werden dürfen.

Ort und Datum:

Name:

Unterschrift: