

Schmerztherapie bei Tumorpatienten und in der Palliativmedizin

Teil 2: Invasive Verfahren

G.-G. Hanekop¹, M. T. Bautz¹, D. Beck, D. Kettler, F. B. M. Ensink¹

Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. D. Kettler), Georg-August-Universität, Göttingen

¹Mitarbeiter bei SUPPORT, einem Modellvorhaben der Ärztekammer Niedersachsen (Berliner Allee 20, 30175 Hannover) zur Qualitätssicherung der palliativmedizinisch orientierten Versorgung von Patienten mit Tumorschmerzen. Dieses in der Modellregion Südniedersachsen angesiedelte Projekt wird gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit (AZ: FB 2-43332-50/11).

Analgesia in cancer pain patients and in palliative medicine – part 2: invasive methods

Key words: Cancer pain therapy – palliative medicine – invasive methods – intraspinal opioids – quality of life

Summary: Anesthesiological and neurosurgical methods in the treatment of cancer pain have to be considered as parts of a holistic approach. To treat cancer pain patients appropriately, an interdisciplinary setting is essential. In the eyes of experienced pain specialists as well as physicians in palliative medicine invasive procedures are only of minor importance. Their use has been steadily decreasing while neuromodulatory (e.g. intraspinal opioids) or stimulatory (e.g. TENS, DBS, SCS) methods gained wider acceptance. The only neurolytic procedure which still has some importance is the neurolysis of the celiac ganglion for alleviation of pain in the upper abdomen mostly due to pancreatic cancer. This approach seems to be highly effective and tends to be afflicted with only minor complications. Other neurolytic blocks have shown solely local and temporal efficacy. In their majority they are unprecise and often accompanied by severe complications. Therefore these procedures should be scheduled only after carefully weighing risk versus benefit. Where suitable, the use of neurolytics is replaced by radiofrequency thermocoagulation, to a lesser degree by cryoanalgesia. Both procedures normally do not yield better analgesia but do result in fewer complications. Physicians tend to treat pain as a completely somatic disorder, but chronic pain states are always bio-psycho-social in nature. In order to achieve an effective pain treatment all influencing variables have to be taken into account. Anesthesiological and neurosurgical procedures are only a part of the possible and necessary treatment options. Especially before using one of the invasive methods described here, it seems imperative to involve the patient in the process of decision making more closely than currently practiced.

Schlüsselwörter: Tumorschmerztherapie – Palliativmedizin – invasive Verfahren – intraspinale Opiode – Lebensqualität

Zusammenfassung: Die anästhesiologischen und neurochirurgischen Verfahren in der Schmerzbehandlung des Tumorpatienten mit Schmerzzuständen sind im Rahmen eines Gesamtkonzeptes zu sehen. Nur durch das Zusammenwirken unterschiedlicher Therapieansätze kann es gelingen, auch starke Schmerzzustände effektiv zu behandeln. Nach übereinstimmender Meinung erfahrener Schmerztherapeuten und Palliativmediziner sind die ablativen Verfahren nur von begrenzter Bedeutung; sie haben in den zurückliegenden Jahren zugunsten der neuromodulatorischen (z.B. rückenmarknahe Opioidanalgesie), bzw. der neurostimulatorischen Methoden (z.B. TENS, DBS, SCS) an Bedeutung eingebüßt. Eine Ausnahme stellt die Neurolyse des Plexus coeliacus bei Oberbauchschmerzen speziell im Verlauf von Tumorerkrankungen des Pankreas dar. Diese Form der Neurolyse soll nach aktuellen Untersuchungen gut wirksam sein und nur mit geringen Nebenwirkungen einhergehen. Andere neurolytische Blockaden zeigen demgegenüber eine lokal und temporär begrenzte Wirksamkeit. Außerdem sind sie zum Teil unpräzise und häufiger mit gravierenden Nebenwirkungen behaftet, so daß eine Indikation zur Durchführung nur nach reiflicher Nutzen-Risikoabwägung gestellt werden sollte. Dort, wo es anatomisch möglich ist, werden die neurolytischen Techniken heute weitgehend durch Radiofrequenz-, in geringerem Maße auch durch Kryoläsions-Verfahren ersetzt. Diese haben zwar nicht immer einen besseren analgetischen Effekt, weisen aber zumindest eine geringere Nebenwirkungsinzidenz auf. Ärzte neigen erfahrungsgemäß häufig dazu, ausschließlich somatisch orientiert zu behandeln. Chronische Schmerzen (somit auch Tumorschmerzen) haben aber stets eine *bio-psycho-soziale Genese*. Daraus ergibt sich zwingend, daß eine erfolgreiche Behandlung die Beachtung aller dieser Einflußfaktoren voraussetzt. Die anästhesiologischen und neurochirurgischen Verfahren stellen in diesem Zusammenhang nur einen begrenzten Teil des erforderlichen Behandlungsrepertoires dar. Gerade bei der Anwendung dieser invasiven Methoden erscheint es unverzichtbar, den Patienten vermehrt in die Entscheidung für oder gegen ein spezifisches Verfahren einzubeziehen.

Die Indikation für den Einsatz anästhesiologischer und neurochirurgischer Verfahren zur Schmerztherapie ist nicht unumstritten [79]. Sie ist zumeist abhängig von den Erfahrungen des primär betreuenden Arztes. „Objektive“ Daten über die Notwendigkeit des Einsatzes spezieller Analgesieformen liegen nicht vor. Sie sind auch, wegen des sehr weiten Spektrums an Beschwerden, in naher Zukunft nicht zu erwarten.

Orientieren kann man sich bei der Wahl eines schmerztherapeutischen Verfahrens an prospektiven Untersuchungen großer Patientenkollektive, für die solche Erhebungen durchgeführt worden sind. Bei der Auswertung der verwendeten Therapieverfahren bei den Tumorschmerzpatienten der Universität Köln kommen Zech et al. [149] zu folgendem Ergebnis. Bei Aufnahme in die schmerztherapeutische Behandlung erhielten 83 % eine enterale, 8 % eine parenterale sowie 1 % eine rückenmarknahe Analgetikamedikation, 9 % der Patienten wurden nicht analgetisch versorgt. Innerhalb der ersten 1–2 Folgemonate änderte sich das Verhältnis zwischen den verschiedenen Applikationswegen nicht. Erst mit Eintritt in die Finalphase (zumeist nach über 60 Tagen) kam es zu einer Abnahme der enteralen Pharmakotherapie (69 %) zugunsten der parenteralen Versorgung (21 %); die rückenmarknahe Therapie wurde zu diesem Zeitpunkt bei 3 % der Patienten eingesetzt. Während der letzten Lebensstage kam es zu einer weiteren Zunahme der parenteralen Applikation (43 %), während die enterale sukzessive abnahm (49 %) und die rückenmarknahe Applikation mit 4 % nahezu unverändert blieb. Ähnliche Anteile für die rückenmarknahe Gabe von Analgetika bei Tumorpatienten fanden sich auch in einer prospektiven Untersuchung von Cherny und Mitarbeitern [16]. Auf die enterale¹ Gabe entfielen etwa 73 %, parenteral (iv., sc.) etwa 23 % und für die rückenmarknahe Gabe ermittelten die Autoren einen Anteil von etwa 4 %.

Neben der rückenmarknahen Therapie kommen andere anästhesiologische und neurochirurgische Verfahren nur in wenigen ausgewählten Fällen bei speziellen Schmerzproblemen zur Anwendung [63]. Sie haben jedoch ihren festen Platz in einem umfassenden Konzept der Schmerztherapie des Tumorpatienten [15].

Regional wirkende Verfahren sind besonders bei lokalisierten Schmerzen somatischen bzw. viszeralen Ursprungs und bedingt auch bei räumlich eingegrenzten neuropathischen Schmerzen indiziert. Neurolytische und durch Lokalanästhetika hervorgerufene Blockaden sind speziell bei gut lokalisierten und hinsichtlich ihrer pathophysiologischen Mechanismen gesicherten Schmerzen für den Einsatz geeignet. Komplexe Schmerzmuster und das Vorliegen psychosomatischer Begleitreaktionen sollten in diesen Fällen stets ausgeschlossen werden, soweit es sich nicht um reaktive, durch die Schmerzzustände ausgelöste Veränderungen handelt. Wie bei anderen

Therapieverfahren auch, ist die Voraussetzung für die Anwendung invasiver Methoden die Kenntnis sowohl der Pathomechanismen, die dem zu behandelnden Schmerz zugrunde liegen, als auch des psychischen Zustandes des Patienten. Unerläßliche Voraussetzung ist auch eine genaue Kenntnis der Indikationen und Kontraindikationen der Verfahren, die zum Einsatz kommen sollen. In diesem Zusammenhang müssen auch die therapeutischen Alternativen vorher hinsichtlich der Konsequenzen für die Lebensqualität des Patienten sowie hinsichtlich der Kosten-/Nutzen-Relation abgewogen werden. Aktuelle Untersuchungen machen deutlich, daß auch ökonomische Aspekte bei der Schmerztherapie beachtet werden sollten. Zum Beispiel analysierten Manfredi et al. [74] die Kosten für unterschiedliche Therapieverfahren bzw. Medikamente. Nach ihren Befunden kann, bei vergleichbarem analgetischen Nutzen, zwischen dem kostengünstigsten und dem teuersten Vorgehen durchaus ein Faktor von 50 bis 100 liegen. An klinischen Studien orientierte Empfehlungen zu spezifischen schmerztherapeutischen Methoden können wegen des Mangels an verlässlichen Daten nicht gegeben werden [17].

Die Sammelbezeichnung „anästhesiologische Verfahren“ in der Schmerztherapie wird zumeist *auf spezifische Blockaden und invasive Techniken* zur Verabreichung von Medikamenten angewendet. Hierunter fallen vor allem die Applikation von Medikamenten über Kathetersysteme in den Epiduralraum² bzw. in den Intrathekalraum³. Von diesen Techniken, die nicht ausschließlich nur von Anästhesiologen sondern z.B. auch von

Tab. 1 Einteilung invasiver Verfahren zur Tumorschmerztherapie unter dem Aspekt der definitiven Destruktivität

<i>Nicht-destruierende Methoden</i>	<p>Periphere Nerven- und Sympathikusblockaden mit Lokalanästhetika</p> <p>Epidurale bzw. intrathekale Lokalanästhetika-Applikation</p> <p>Epidurale bzw. intrathekale Opioid-Applikation</p> <p>Epidurale bzw. intrathekale Opioid- und Lokalanästhetika-Applikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • als repetitive Bolusgabe • als kontinuierliche Infusion <ul style="list-style-type: none"> – über einen perkutan ausgeleiteten Katheter – über ein implantiertes Portsystem – über ein implantiertes Pumpensystem
<i>Ablative Methoden</i>	<p>Chemische Neurolyse unter Verwendung von Alkohol oder Phenol</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurolyse des Ggl. coeliacum • Neurolyse des Plexus hypogastricus superior • Neurolyse des lumbalen Grenzstrangs • intrathekale Neurolyse <ul style="list-style-type: none"> – einzelner Hinterwurzeln bzw. – der unteren Sakralnerven • epidurale Neurolyse über Katheter [99] • thermische Neurolyse peripherer Nerven (z.B. Nn. intercostales) <p>Kryoanalgesie</p> <ul style="list-style-type: none"> • peripherer Nerven (z.B. Nn. intercostales) • peripherer Neurome • Sakralnerven via Hiatus sacralis <p>Eingriffe am zentralen Nervensystem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chordotomie • DREZ (Dorsal Root Entry Zone lesion) • Myelotomie

¹ Unter dem Begriff „enteral“ werden in der zitierten Arbeit sowohl der orale als auch der transdermale Applikationsweg subsumiert.

² Den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Begriffen „Epiduralraum“ bzw. „epidural“ entsprechen die ebenfalls gebräuchlichen Bezeichnungen „Periduralraum“ bzw. „peridural“.

³ Den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Begriffen „Intrathekalraum“ bzw. „intrathekal“ entsprechen die ebenfalls gebräuchlichen Bezeichnungen „Spinalraum“ bzw. „spinal“.

Neurochirurgen eingesetzt werden, müssen die ablativen Verfahren unterschieden werden. Eine Aufteilung der zur Verfügung stehenden Methoden in die beiden Kategorien „nichtdestruierend“ bzw. „ablativ“ ergibt sich in Anlehnung an Ferrer-Brechner [36] aus Tabelle 1.

Bei den ablativen Verfahren handelt es sich um zumeist permanent-destruierende Eingriffe im Bereich des peripheren und des zentralen Nervensystems. Diese Eingriffe stellten bis in die 80er Jahre hinein die einzige Möglichkeit einer längerfristigen Ausschaltung von Schmerzen dar. Wie sehr sich die Behandlung von Schmerzzuständen auch bei Tumorpatienten gewandelt hat, belegt eine Untersuchung von Ventafridda [123]. In dieser Arbeit beschreibt der Autor die Veränderungen in den Therapieverfahren bei Patienten mit Karzinomschmerzen am „National Cancer Institute“ in Mailand von 1975 bis 1987. Entfielen 1975 noch annähernd 85 % der schmerztherapeutischen Behandlungen auf destruierte Verfahren, so reduzierte sich deren Anteil bis in das Jahr 1987 auf weniger als 15 %. Im gleichen Zeitraum stieg der Anteil medikamentöser Verfahren von unter 15 % auf über 85 % an.

Nicht-destruierende anästhesiologische Methoden

Rückenmarknahe Medikamentenapplikationen bzw. andere Regionalanästhesien kommen immer dann zum Einsatz, wenn bei gut lokalisierten somatischen bzw. viszeralen Schmerzen mit gesicherter Schmerzqualität die alleinige orale oder parenterale Analgetikatherapie keinen oder zumindest keinen ausreichenden Effekt bewirkt hat bzw. nicht akzeptable Nebenwirkungen aufgetreten sind. Nervenblockaden mit Lokalanästhetika sind bei Tumorschmerzen in der Regel aus diagnostischen und prognostischen Gründen vor der Anwendung destruirender Methoden indiziert. Ausnahmen sind:

1. Sympathikusblockaden (z.B. bei akutem Herpes zoster).
2. kontinuierliche Anästhesie bestimmter größerer Nervenflechte über Kathetersysteme bei Tumorinfiltration resp. bei Versagen anderer Verfahren.
3. Epidurale Applikation von Kortikosteroiden bei Metastasen im Bereich der Wirbelsäule mit begleitender Kompression nervaler Strukturen.

Der Wert von *Sympathikusblockaden* zur Behandlung von Schmerzen bei der akuten Herpes-zoster-Infektion ist unstrittig [137]. In diesem Zusammenhang ist besonders die ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA) hervorzuheben [72]. Kontrovers diskutiert wird allerdings der prophylaktische Effekt bzw. die therapeutische Wirkung von Sympathikusblockaden bei postzosterischen Neuralgien [135, 139, 146], wie sie auch bei immungeschwächten Tumorpatienten vorkommen.

Kontrollierte Untersuchungen zur *kontinuierlichen Anästhesie bestimmter Plexus* liegen nicht vor, wohl aber zahlreiche Fallberichte über den erfolgreichen Einsatz dieser Methoden.

Fischer et al. [39] publizierten zwei Fälle (ein Plexus-brachialis-Katheter sowie ein Nn. ischiadicus und femoralis-Katheter) finaler Patienten mit unerträglichen Schmerzen, die durch andere Verfahren nicht zu behandeln gewesen sein sollen. Während der Therapie der ersten Patientin (metastasierendes Mamma-Karzinom mit Plexusinfiltration und Lymphödem) wurden ausschließlich Lokalanästhetika eingesetzt, bei der zweiten Patientin (akuter Ischämieschmerz infolge einer Obstruktion im kleinen Becken bei Ovarialkarzinom) eine Kombination von Lokalanästhetika und Fentanyl. Bei beiden Patientinnen war mit dem regionalanästhesiologischen Verfahren eine zufriedenstellende Analgesie auch bei Mobilisierung der Extremität zu erzielen. Weitere Fallberichte über die Wirksamkeit von Regionalanästhesien – zumeist Plexuskatheter an der oberen Extremität aber auch intrapleurale Katheter – bei Patienten mit ansonsten therapierefraktären Schmerzen liegen vor [21, 85, 108].

Die Entwicklung von Metastasen im Bereich des Spinalkanals (ossär, Weichteil) geht mit einer erhöhten Rate „refraktärer“ Tumorschmerzen einher [3]. Solche Schmerzzustände gehen mit einem erhöhten Bedarf an rückenmarknah verabreichten Opioiden (mittlere Tagesdosis an Morphin-Äquivalenten: 77 ± 103 mg versus 22 ± 29 mg bei Patienten ohne intraspinale Raumforderung), sowie an Lokalanästhetika (mittlere Tagesdosis Bupivacain: 65 ± 44 mg versus 33 ± 20 mg) einher. Das Auftreten radikulärer Schmerzen bei der Injektion ist in der Gruppe der Patienten mit intraspinalen Metastasen signifikant häufiger (14 % versus 0 %; $p < 0,05$) als bei Personen ohne derartige Veränderungen in der Wirbelsäule. Dies gilt ebenso für die ungenügende Ausbreitung der Analgesie bei Vorliegen intraspinaler Raumforderungen.

Entwicklung der intraspinalen⁴ Opioidanalgesie

Die Geschichte der intraspinalen Opioidanalgesie begann 1973 mit dem Nachweis spezifischer Opioidrezeptoren im ZNS durch Pert und Snyder [93], Simon et al. [114] sowie Terenius [118]. Der Nachweis körpereigener Liganden für diese spezifischen Bindungsstellen gelang Hughes im Jahre 1975 [53], sowie Bradbury und Mitarbeitern [10] bzw. Li und Chung [68] im Jahre 1976. Parallel zu diesen Forschungen konnten verschiedene Arbeitsgruppen das Vorhandensein von Opioidrezeptoren auch im Hinterhorn des Rückenmarks nachweisen [13, 59, 60, 67, 83, 143]. Insbesondere die Arbeitsgruppe um Yaksh zeigte Mitte der 70er Jahre am Tiermodell, daß die intraspinale Injektion von Opioiden eine langanhaltende Analgesie ohne signifikante Beeinflussung anderer sensorischer oder motorischer Funktionen bewirken kann [140, 141, 144]. Von Cousins wurde 1990 für diese spezifische Wirkung der Terminus „selektive spinale Analgesie“ geprägt [22]. Dabei ist das „selektiv“ nicht auf die Lokalisation des Effektes zu beziehen, sondern nur auf die Einschränkung der Empfindungsqualitäten, da ausschließlich die Nozizeption herabgesetzt wird.

Nach den Berichten über langanhaltende analgetische Effekte am Tier, erfolgten Ende der 70er Jahre die ersten Anwendungen am Menschen. Von Behar et al. [9] wurde die epidurale Anwendung und von Wang et al. [129] die intrathekale Gabe von Morphin zum Zwecke der Linderung von Tumorschmerzen publiziert. Seit diesen ersten Berichten hat

⁴ In diesem Zusammenhang werden unter dem Begriff „intraspinal“ gleichermaßen die regionalanästhesiologischen Verfahren zur epiduralen und zur intrathekalen Applikation von Medikamenten subsumiert.

sich die rückenmarknahe Opioidgabe einen festen Platz in der Behandlung von Tumorschmerzen erworben. Wurden diese Verfahren initial wegen der gefürchteten „späten“ Atemdepression nur unter stationären Bedingungen eingesetzt, haben sie sich heute auch im ambulanten Einsatz bewährt [2, 42, 102, 107]. Die chronische intraspinale Verabreichung von Opioiden sollte immer erst dann erwogen werden, wenn die Möglichkeiten der analgetischen Behandlung nach dem *Stufenplan der WHO*⁵ [133] vollständig ausgeschöpft wurden oder starke nicht therapierbare Nebenwirkungen zu einem Ausweichen zwingen [127]. Diese Einschätzung gilt besonders für die rückenmarknahe Anwendung von Analgetika, da diese Therapie allein schon wegen des erheblichen technischen, materiellen und personellen Aufwandes kein konkurrierendes Verfahren zur medikamentösen enteralen Behandlung des Tumorschmerzes darstellen kann [127]. Auf der anderen Seite sollte aber auch nicht verkannt werden, daß es sich sowohl bei der epiduralen als auch bei der intrathekalen Applikation von Opioiden um eine potente Ergänzung des schmerztherapeutischen Repertoires handelt [15, 38, 64, 125].

Wirkungsweise intraspinal applizierter Opioiden

Spezialisierte Strukturen – sogenannte Nozizeptoren – registrieren in der Körperperipherie das Einwirken von potentiell schädigenden Reizen. Sowie die Reizintensitäten einen bestimmten Wert (Reizschwelle) überschreiten, erfolgt eine Umwandlung in ein fortgeleitetes elektrisches Signal. Entstehende Signale werden entweder über dünne, myelinisierte A- δ -Fasern (schneller Schmerz) oder noch dünnere, unmyelinisierte C-Fasern (langsamer Schmerz) zum Rückenmark geführt [97]. Diese Fasern bilden in den Rexed-Laminae 1, 2 und 4 Synapsen mit nachgeordneten Neuronen [69, 142]. Hohe Konzentrationen an Opioidrezeptoren wurden in den Schichten des Hinterhorns festgestellt, in denen die schmerzleitenden primären Afferenzen auf das 2. Neuron umschalten [23]. Die Bindung rückenmarknah, d.h. epidural bzw. intrathekal applizierter Opioiden an diese Rezeptoren führt zu einer Modulation der Schmerzinformation an der Schaltstelle zwischen dem 1. und 2. Neuron. Auf Rückenmarkebene können schmerzinduzierte Informationen, welche durch dünne Afferenzen geleitet werden, über folgende Mechanismen unterdrückt werden:

- Hemmung des Rezeptor-Effektor-Mechanismus am nachgeschalteten Neuron (postsynaptisch) [153],
- Hemmung der Transmitterfreisetzung am primären Neuron (präsynaptisch) [132].

Präsynaptisch befinden sich diese Bindungsstellen an den Umschaltstellen des 1. auf das 2. Neuron [37]. Bei Bindung an einen präsynaptischen Rezeptor bewirkt das Opioid eine Reduktion der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter (Substanz P, Glutamat) [145]. Nach Bindung eines Opioids an einen postsynaptischen Rezeptor kommt es über eine Zunahme der Kalium-Leitfähigkeit zu einer Hyperpolarisation der Mem-

bran des 2. Neurons mit einer konsekutiven Absenkung der Entladungsrate und damit einhergehend der Schmerzwahrnehmung. An der Verarbeitung nozizeptiver Impulse sind aber auch endorphinerge Interneurone beteiligt; diese finden sich in besonders großer Zahl speziell im System des C-Faser-vermittelten protopathischen Schmerzes. Bei diesem Schmerz ist die polysynaptische Verschaltung über die genannten Interneurone besonders ausgeprägt, was eine erhebliche Verzögerung der Schmerzweiterleitung zur Folge hat. Die Wirkung von Opioiden ist bei Schmerzzuständen, die über dieses System des langsam leitenden Schmerzes vermittelt werden, sehr viel besser als beim oligosynaptisch verschalteten, schnellen epikritischen Schmerz [10, 53, 68].

Ein wesentlicher Faktor für die Wirkung von intraspinal verabreichten Opioiden ist deren Lipophilie. Je fettlöslicher eine Substanz ist, desto schneller ist ihr Wirkungseintritt, desto kürzer ist aber auch die Dauer ihrer Wirkung [82]. *Lipophile Substanzen* binden in hohen Konzentrationen an Fett- und Nervengewebe. Sie sind andererseits nur in geringen Mengen im hydrophilen Milieu z.B. im Liquor (CSF) nachweisbar. *Hydrophile Opioiden* (speziell Morphin) haben im Gegensatz dazu keine große Tendenz zur Gewebefixierung. Morphin erreicht bei rückenmarknaher Gabe deutlich höhere Konzentrationen im Liquor als unter parenteraler Applikation. Nach epiduraler Gabe ist ein Konzentrationverhältnis zwischen CSF und Serum von 100 : 1 und nach intrathekalen Gabe von bis zu 10.000 : 1 nachweisbar [91, 92]. Für die intraspinale Applikation bedeutet dieses, daß die Potenz von Opioiden (Wirkstärke und -dauer) bei rückenmarknaher Gabe verglichen mit der intravenösen Gabe mit deren Lipophilie fällt (Abb. 1) [31]. So hat Fentanyl mit einem Quotienten von 1 bei epiduraler wie auch bei intravenöser Gabe einen vergleichbaren analgetischen Effekt.

Weitere Therapieoptionen

In Zukunft könnte durch die Entwicklung spezifischer, nur an Subpopulationen des schmerzverarbeitenden Systems wirken-

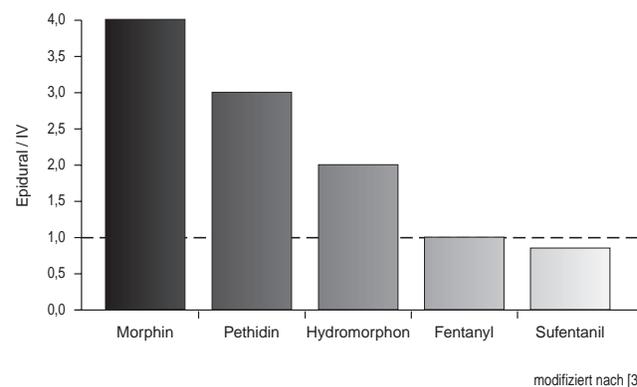


Abb. 1 Einfluß der Lipophilie verschiedener gängiger Opioiden auf die Wirkpotenz bei rückenmarknaher und intravenöser Anwendung. Je größer der Quotient, desto mehr überwiegt der Effekt der rückenmarknahen Applikation den Effekt der intravenösen Gabe. Cave: Diese Aussage gilt sowohl für die Wirkungen als auch für die Nebenwirkungen der aufgeführten Substanzen

⁵ In diesem Zusammenhang sei auf Teil I dieser Arbeit zur Schmerztherapie bei Tumorkranken und in der Palliativmedizin hingewiesen [34]; dort werden ausführlich die Konzepte und Möglichkeiten der medikamentösen Tumorschmerztherapie vorgestellt.

der Rezeptorliganden eventuell eine bessere Trennung von Wirkung und Nebenwirkung der intraspinal verabreichten, analgetisch wirkenden Substanzen ermöglicht werden. Da die zahlreichen Transmittersysteme gemeinsam an der Schmerzmodulation auf spinaler Ebene beteiligt sind, könnte eine Kombination (geringere Dosierungen notwendig!) verschiedener (opioider und nichtopioider) Agonisten möglicherweise eine effektivere Analgesie bei gleichzeitig reduzierter Inzidenz und Intensität der Nebenwirkungen erbringen.

Tierexperimentell liegen Nachweise für die intraspinale Wirksamkeit folgender Substanzgruppen vor: Lokalanästhetika, NSAID, Alpha-2-Agonisten, Ca-Kanal-Blocker, NMDA-Antagonisten, Neostigmin (cholinerge Substanz), Peptide (Somatostatin, Octreotide, Calcitonin), Adenosin-Agonisten, Benzodiazepine, Neurokinin-Antagonisten, Cholecystokinin-Antagonisten, NO-Synthetase-Inhibitoren, Enkephalinase-Hemmer, Corticosteroide [95]. Mit Ausnahme der gleichzeitigen Gabe von Opioiden und Clonidin resp. Lokalanästhetika liegen zur Zeit allerdings für die Mehrzahl dieser Substanzen kaum klinische Erfahrungen mit solchen kombinierten Anwendungen vor. Von daher können solche Kombinationen noch nicht für den Routineeinsatz empfohlen werden. Diese Restriktion gilt vor allem auch deshalb, da für einige der Substanzen neurotoxische Wirkungen vermutet werden, z.B. für die intrathekale Gabe von Ketamin und Somatostatin. Zudem muß an dieser Stelle daran erinnert werden, daß ein positives Ergebnis in einem Tierexperiment keineswegs zwingend ein positives Resultat bei der Behandlung von Menschen nach sich ziehen muß. Dieser methodenkritische Vorbehalt wurde erst kürzlich von Zenz eindrücklich dargestellt [150].

Gerinnungsstörungen, lokale oder systemische Infekte sowie Unverträglichkeiten gegenüber den verwendeten Medikamenten sind Kontraindikationen für den Einsatz rückenmarknaher Verfahren. Wichtig für die Durchführung von rückenmarknahen Analgesieverfahren ist die Auswahl der geeigneten Medikamente bzw. der geeigneten Medikamentenkombination. Zahlreiche Faktoren bestimmen die Wahl des Analgetikums und des Zugangsweges:

- Applikationsmodus (kontinuierlich oder Bolusgabe),
- Nebenwirkungsprofil,
- Vor- und Begleitmedikation,
- Erfahrung des behandelnden Arztes.

Derzeitig ist aufgrund klinischer Daten nicht zu entscheiden, ob einer *epiduralen* oder einer *intrathekalen* Applikation der Vorzug gegeben werden sollte [25], da vergleichende Studien hierzu fehlen. Die Bevorzugung eines bestimmten Zugangsweges beruht daher in der Regel eher auf persönlichen Erfahrungen und Vorlieben als auf einem gesicherten wissenschaftlichen Nachweis. Die analgetische Überlegenheit rückenmarknaher Opioidapplikationen ist im Vergleich zur parenteralen Gabe (subkutan) nicht bewiesen, wohl aber ist ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum gesichert [121]. In Tabelle 2 findet sich eine Gegenüberstellung der spezifischen Vor- und Nachteile der beiden zuvor diskutierten intraspinalen Applikationswege.

Klinische Befunde zu den intraspinalen Katheterverfahren

Aus Studien zur postoperativen Analgesie wurden äquianalgetische Dosen bei epiduraler versus intrathekaler Gabe von 10 : 1 für Morphin berichtet (Nitescu et al. [89]). Ob diese Relation problemlos auf Tumorschmerzpatienten übertragen werden darf, ist zur Zeit noch unbekannt. Coombs et al. [19] fanden keine eindeutigen Wirkunterschiede zwischen der epiduralen und intrathekalen Morphingabe. Dieser Befund wurde auch von anderen Autoren bestätigt [113]. Andererseits fanden sich bei einem Vergleich zwischen epiduraler und intrathekaler Morphin-Bupivacain-Gabe bei 25 Patienten (14 Frauen, 11 Männer) Vorteile zugunsten der intrathekalen Applikation [89]. Dem widersprechen allerdings andere Untersucher, wie z.B. Ballantyne et al. [6], die bei einem Vergleich zwischen der epiduralen, der intrathekalen und der intrazerebroventrikulären Gabe eine bessere Analgesiequalität für die Epiduralanalgesie nachwiesen. Am besten schnitt nach den Befunden dieser Autoren allerdings die intrazerebroventrikuläre Gabe ab. Hier erreichten 75 % der so Behandelten eine „ausgezeichnete“ Schmerzlinderung, verglichen mit 72 % bei epiduraler Applikation und nur 58 % bei intrathekaler Gabe. Unter statistischen Gesichtspunkten waren diese Unterschiede aber nicht signifikant.

Bei der epiduralen Gabe fanden Nitescu et al. [89] eine „drop out“-Rate von 40 % wegen unzureichender Wirksamkeit trotz

Tab. 2 Methodenspezifische Vor- und Nachteile der intraspinalen Applikationswege (nach [27, 110, 127])

Vorteile	Nachteile
<p><i>Intrathekale Applikation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • bessere analgetische Wirkung • geringere Dosis • schnellerer Wirkungsbeginn • längere Wirkung • technische Durchführung einfacher • keine fibrotische Reaktion am intrathekalen Katheter 	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhtes Risiko zentraler Nebenwirkungen • erhöhtes Infektionsrisiko (Meningitis) • bei eingetretener Infektion größere Gefährdung des Patienten • iatrogene morphologische Schäden am Nervengewebe bei Injektion neurolytisch wirkender Substanzen möglich • Möglichkeit des Auftretens eines postpunktionellen Kopfschmerzes • Möglichkeit der Entwicklung von Liquorfisteln
<p><i>Epidurale Applikation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • geringere Gefahr zentraler Nebenwirkungen • geringere Infektionsgefahr • Opioidgabe segmental im Bereich des stärksten Schmerzeinstromes möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • stärkere systemische Nebenwirkungen • Wirkungsverlust durch epidurale Fibrosierung

Tab. 3 Nebenwirkungen rückenmarknaher Opioidgaben

Harnverhalt
Pruritus
Obstipation
Übelkeit und Erbrechen
Benommenheit
Gewöhnung
Atemdepression:
– frühe Atemdepression nach 1–2 Stunden
– späte Atemdepression nach 6–12 (bis zu 24) Stunden

Dosissteigerung um ca. 500 %. Von anderen Untersuchern wurde berichtet, daß durch epidurale Opioid-Applikation insbesondere neuropathische und viszerale Schmerzen nicht ausreichend behandelt werden können [87]. Fibrotische Veränderungen an der Dura und um den Epiduralkatheter herum werden für den nachlassenden Effekt der epiduralen Medikamentengabe verantwortlich gemacht [20, 28, 89, 105, 122, 138]. Fallberichte über spinale Demyelinisierungsreaktionen nach chronischer epiduraler Opioidgabe wurden in zwei Publikationen aus einer Arbeitsgruppe berichtet [20, 77]. Diese Befunde wurden von anderen Untersuchern jedoch nicht bestätigt. Weder in tiereperimentellen Untersuchungen [1, 60, 65] noch an postmortalen Präparaten [30] fanden sich histopathologische Veränderungen nach chronischer Morphin-Applikation.

In Fällen nachlassender Wirksamkeit der epiduralen Applikationsform eines Morphin-Bupivacain-Gemisches konnte durch die intrathekale Verabreichung der gleichen Medikamentenkombination wieder eine ausreichende Wirksamkeit erzielt werden [89]. Mit diesem Vorgehen wurden 75 - 95 % der behandelten Patienten bei akzeptablen Nebenwirkungen nahezu schmerzfrei. Dabei wurde ein Äquipotenzfaktor von epidural versus intrathekal von 7 : 1 für Morphin und von 2 - 5 : 1 für Bupivacain ermittelt. Als Nebenwirkungen rückenmarknaher Opioidgaben wurden die in Tabelle 3 verzeichneten Symptome und Beobachtungen beschrieben.

Bei dem nach rückenmarknaher Opioidgabe auftretenden *Harnverhalt* handelt es sich um eine auf spinaler Ebene ausgelöste Rezeptorspezifische Suppression des Miktionsreflexes [29, 100]. Vor allem die μ - und δ -Agonisten bewirken diese Probleme bei der Spontanmiktion, nicht jedoch die κ -Agonisten. Ein opioidinduzierter *Pruritus* soll bei 8,5 % der Patienten nach epiduraler und bei 46 % nach intrathekaler Gabe auftreten [5]. Diese Nebenwirkung ist Naloxon-reversibel. Bei den Symptomen *Somnolenz*, *Übelkeit* und *Erbrechen* handelt es sich um Hirnstammeffekte, die über eine Opioidverteilung via CSF zustande kommen sollen [62, 75]. Als Ursache der *Verzögerung der Magen-Darm-Passage* wird die Zunahme der gastrointestinalen Transitzeit angesehen, die sowohl im Tierversuch als auch am Menschen nach intraspinaler Gabe von μ - und δ -Agonisten nachgewiesen wurde [61, 62, 96].

Eine *Atemdepression* als potentiell bedrohlichste Nebenwirkung kann sowohl bei der epiduralen als auch bei der intrathekalen Opioidgabe auftreten. Gehäuft kommt es zu Atemdepressionen bei technischen Fehlern und zu hoher initialer Dosis sowie bei Dosiserhöhungen oder bei Umstellung von einem Opioid auf ein anderes. Insgesamt jedoch ist die Atemdepression, die bei der Behandlung akuter Schmerzen mit rücken-

marknahen Opioiden eine gefürchtete Komplikation darstellt, bei Tumorpatienten extrem selten [25]! Die *frühe Atemdepression* tritt innerhalb von 30–120 Minuten nach der Verabreichung des Opioids auf. Sie wird durch die *systemische Resorption* des Opioids ausgelöst. Diese Form der Atemdepression ist nur nach epiduraler Gabe zu erwarten, denn nur bei dieser Applikationsform sind die verwendeten Dosierungen in einem Bereich, der systemisch nachweisbare Plasmaspiegel zuläßt. Die *späte Atemdepression* ist bedingt durch eine *Liquoraszension* des verabreichten Opioids. Sie ist stark abhängig von den pharmakologischen Eigenschaften des verabreichten Opioids. Speziell im Zusammenhang mit Morphin ist dieses Phänomen immer wieder beschrieben worden [19, 43, 44, 151]. Ursächlich für diesen Umstand ist die relative Hydrophilie des Morphins, verglichen mit den eher lipophilen Opioiden der Fentanyl-Klasse. Wegen seiner Hydrophilie zeigt das Morphin nur eine geringe Tendenz zur Gewebefixierung; es reichert sich deshalb im Liquor an und steigt mit diesem zu den vegetativen Zentren im Hirnstamm auf. Daher tritt die späte Atemdepression typischerweise erst nach etwa 12–16 Stunden auf [76, 88].

Für die epidurale Gabe wird das Risiko einer späten Atemdepression mit 0,09 % beschrieben, für die intrathekale Applikation mit 0,36 % [101]. Diese Risikoabschätzungen sind aber nicht spezifisch an Populationen von Tumorpatienten gewonnen worden, sondern zumeist bei der Behandlung akuter postoperativer Schmerzen ermittelt. Gleiches gilt auch für den folgenden Befund, daß bei einer kontinuierlichen epiduralen Gabe eines Opioids das Risiko einer Atemdepression geringer sein soll als nach einer Bolusgabe [24]. Aus den vorstehenden Erörterungen leitet sich die Empfehlung ab, Patienten nach Erstanlage einer rückenmarknahen Opioidanalgesie mindestens 24 Stunden intensiv zu überwachen [152]. Die erwähnten Nebenwirkungen sind zu Beginn der Therapie besonders ausgeprägt. Im Verlauf der Behandlung setzt in der Regel eine Gewöhnung ein, wobei die Symptome Obstipation und Harnverhalt üblicherweise keiner Toleranzentwicklung unterliegen und deswegen in unverminderter Intensität persistieren. Die *symptomatische Behandlung der Nebenwirkungen* erfolgt wie bei der enteralen Therapie *antizipatorisch-prophylaktisch*.

Von einigen Autoren wird die *rasche Toleranzentwicklung* bei der rückenmarknahen Gabe von Opioiden hervorgehoben, durch die die Anwendung dieser Methode limitiert sein soll [54, 80]. Dabei soll die kontinuierliche Applikation von Opioiden zu einer insgesamt größeren Dosis Eskalation (Verhältnis von initialer zur maximal verabreichten Dosis) führen als die repetitive Bolusgabe. Dem stehen allerdings Befunde anderer Untersucher gegenüber, die eine solche Aussage nicht stützen. Gestin et al. [42] behandelten 50 ambulante Tumorpatienten mittels kontinuierlicher intrathekaler Morphin-Applikation über eine externe Pumpe. Die Behandlung lief im Mittel über 142 (7–584) Tage, die Initialdosierung betrug 2,5 mg/die (0,4–8,3 mg/die) und die mittlere maximale Dosis 9,2 mg/die (1–94 mg/die). Der berichtete Dosisanstieg um den Faktor 3–4 stellt sicher kein Indiz für eine rasche Toleranzentwicklung dar, sondern ist eher Ausdruck einer erforderlichen Dosisanpassung aufgrund zwischenzeitiger Tumorprogression. Korrespondierende Befunde berichteten Schultheiss et al. [111] sowie Follett et al. [40].

Tab. 4 Komplikationsraten für perkutan ausgeleitete intrathekale Systeme (modifiziert nach [2, 3, 90])

Katheterdislokation	1,5–33,0 %
Katheterokklusion	1,0–12,0 %
Katheterleckage	1,5–26,6 %
Epidurales Hämatom	0 – 6,0 %
Hautmazeration an der Punktionsstelle	2,0–50,0 %
Postpunktioneller Kopfschmerz	12,0–29,0 %
Liquorfistel	3,5–27,0 %
CSF-Hygom	1,5– 6,3 %
Hörstörung	0 –12,0 %
Akzidentelles Entfernen des Katheters	3,0–22,0 %
Lokale Entzündung im Bereich der Eintrittsstelle	0,5–33,0 %
Epiduraler Abszeß	0 –25,0 %
Meningitis	0,5–25,0 %
Systemische Infektion	0 – 3,0 %

Samuelsson et al. [107] untersuchten den Dosisverlauf der von ihnen mittels epiduraler Morphin-Infusion behandelten Tumorpatienten. Die mittlere Behandlungszeit betrug 92 Tage (Median: 47 Tage; Range: 2–2.040 Tage). Initial erhielten die Patienten im Mittel 18mg/die (6–120 mg/die), die maximale Dosierung betrug im Mittel 69 mg/die (5–540 mg/die). Aus diesen Werten ermittelten die Autoren eine tägliche Dosissteigerung von 5,1 %/Patient/die. Die weite Verbreitung der Tumorschmerztherapie mittels epiduraler und spinaler Opiode [4] sollte aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß die rückenmarknahen Verfahren auch technische Probleme und lebensbedrohliche Komplikationen hervorrufen können. Eine Zusammenstellung beobachteter Komplikationen für perkutan ausgeleitete intrathekale Systeme sowie der Inzidenzen dieser Ereignisse findet sich in Tabelle 4.

Neben der Gefährdung durch die in Tabelle 4 genannten Komplikationen kommt es durch die technischen Verfahren zu einer Zunahme der Abhängigkeit des Patienten [25]. Diese liegt darin begründet, daß die Mehrzahl der behandelnden Haus- und Fachärzte keine Erfahrung im Umgang mit derartigen Systemen haben, und somit durch den ausführenden Schmerztherapeuten eine jederzeitige Interventionsmöglichkeit bei Störungen oder Komplikationen sichergestellt werden muß. So sollte die Indikation zur intraspinalen Opioidanalgesie erst nach Ausschöpfung der enteralen und parenteralen Pharmakotherapie gestellt und kritisch überprüft werden [46]. In der Regel kommen heutzutage nur noch Kombinationstherapien (Lokalanästhetika plus andere analgetisch wirksame Medikamente, zumeist Opiode, aber auch Clonidin, Ketamin, Neostigmin, etc.) [2, 8, 32, 84, 90, 102, 147] oder reine Opioidanalgesien [40, 42, 111, 131] wegen ihrer besseren Wirksamkeit und geringeren Beeinträchtigung (i.S. des Fehlens sensorischer und motorischer Störungen) zur Anwendung.

Nervenblockaden und chemische Neurolysen

Wells [130] berichtete, daß in seiner Schmerzklinik 83 % der Tumorpatienten mit starken Schmerzen durch Analgetika (einschließlich rückenmarknaher Applikation) ausreichend behandelt werden konnten. Bei 17 % wurde eine neurolytische Blockade durchgeführt, die aber nur bei 13 % erfolgreich war. Der Autor schloß hieraus, daß etwa 10 % der Patienten mit

Tumorschmerzen für eine neurolytische Blockade in Frage kämen.

In einer Untersuchung an 1.229 Tumorpatienten konnte gezeigt werden, daß Patienten, bei denen ein ablatives Verfahren angewendet worden war, in der Regel zusätzlich ein Analgetikum benötigten [126], vgl. a. Hankemeier [47]. Cousins weist darauf hin, daß die Mehrzahl der Karzinompatienten über multiple Schmerzlokalisationen klagt, so daß nach neurolytischen Nervenblockaden zumeist ohnehin nur mit einem regional begrenzten, zum Teil auch nur mit einem passageren Effekt gerechnet werden darf [22]. Voraussetzung für die Durchführung einer chemischen Neurolyse soll deshalb nach Zech und Buzello [148] ein erfolgreicher Test mittels einer diagnostischen Blockade sein. Über die Wertigkeit diagnostischer Blockaden wird aber zunehmend gestritten. So führt Maier [73] zu diesem Thema aus, daß „...vor einer Überschätzung der diagnostischen Wertigkeit generell zu warnen“ ist. Nach Meinung von Maier liegen dem Vertrauen auf eine diagnostische Blockade drei Prämissen zugrunde:

1. Schmerz entsteht an einem Ort und wird stets nur über eine Struktur nach zentripetal geleitet,
2. Blockaden unterbrechen komplett und nur an der anästhesierten Struktur die Impulsweiterleitung,
3. die Schmerzlinderung ist dabei nur das Resultat der Blockade.

Neben diesen Prämissen wirken auch noch die Progredienz der Erkrankung und Chronifizierungsmechanismen auf diesen Prozeß ein. Alle diese Gründe lassen die Wertigkeit diagnostischer Blockaden gering erscheinen, zumal die Aussagefähigkeit auch nur bei exakter Platzierung des Lokalanästhetikums am rechten Ort gegeben ist.

Für eine *Indikationsstellung zur chemischen Neurolyse* sollten folgende *Voraussetzungen* erfüllt sein:

- fortgeschrittenes Tumorleiden,
- lokal umschriebener Schmerz,
- Lebenserwartung maximal 6–12 Monate,
- nicht ausreichend wirksame Pharmakotherapie,
- keine Alternativen möglich.

Tab. 5 Indikationen und Kontraindikationen für neurolytische Eingriffe bei Tumorschmerzen

Indikationen	Brust- oder Bauchwand Schmerz • Neurolyse der Nn. intercostales mit Neurolytika oder Kryosonde Oberbauchschmerz, (Magen, Leber, Pankreas) • Neurolyse des Plexus coeliacus mit Alkohol Einseitiger Schmerz im Becken und Bein • Intrathekale Neurolyse mit Phenol in Glycerin oder mit Alkohol Perianaler Schmerz (z.B. bei Rektum-Karzinom) • Intrathekale Neurolyse mit Phenol in Glycerin Viszeraler Beckenschmerz • Neurolyse des lumbalen Grenzstrangs oder (besser) des Plexus hypogastricus superior mit wässrigem Phenol oder Alkohol
Kontra-indikationen	Diagnostische Blockade unwirksam Diffuse, nicht-segmentale Schmerzlokalisation Vorliegen einer intraspinalen Raumforderung Vorliegen einer Koagulopathie

Eine Ausnahme bilden Patienten mit Oberbauchschmerzen maligner Genese, für die eine Plexus coeliacus-Blockade in Frage kommt; in diesen speziellen Fällen wird von einigen Autoren die Durchführung einer Neurolyse bereits in einem frühen Krankheitsstadium empfohlen [33]. Eine Zusammenstellung der Indikationen sowie der zu beachtenden Kontraindikationen für neurolytische Eingriffe bei Tumorschmerzen findet sich in der Tabelle 5.

Gebräuchliche Neurolytika

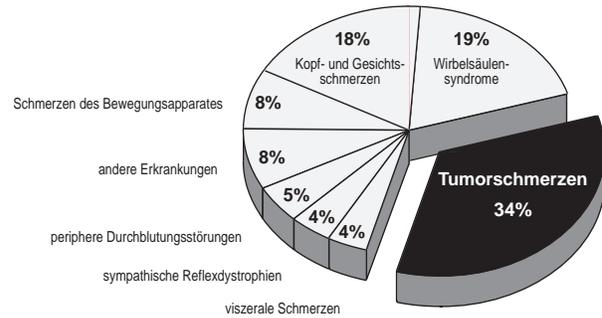
Als Neurolytika kommen vor allem *Alkohol* (50–95 %ig) und *Phenol* (iso- bzw. hyperbar; 5–10 %ig), aber auch *Glycerin* (insbesondere für Trigemini-Neurolysen) sowie in Ausnahmefällen Chlorkresol und Ammoniumsulfat zum Einsatz [18]. Da diese Substanzen das Potential haben, selbst Schmerzzustände auszulösen, deren Therapie noch problematischer ist als die des Ursprungsschmerzes, sollte deren Anwendung algesiologisch erfahrenen Ärzten überlassen bleiben. Läsionen können aber auch mittels *Thermokoagulation* oder *Kryosonde* ausgeführt werden.

Phenol unterscheidet sich von den anderen gebräuchlichen Neurolytika insofern, als es neben der nervenzerstörenden auch lokalanästhetische Effekte aufweist; diese Eigenschaft ist bei der Ausführung von neurolytischen Blockaden hilfreich. Phenol wird in wässrigen Lösungen oder in Glycerin angewendet. Die zur Neurolyse geeigneten Phenol-Konzentrationen liegen zwischen 1 und 10 %. Bei systemischen Dosen größer 8,5 g muß mit Konvulsionen, ZNS-Depression und Herz-Kreislaufstillstand gerechnet werden [22]. Die Injektion von Alkohol geht mit brennenden Dysästhesien einher, so daß bei Einsatz am wachen Patienten ein Lokalanästhetikum zugesetzt werden muß. Phenol und andere Neurolytika wirken nicht spezifisch auf C- und A- δ -Fasern, sondern zerstören alles Nervengewebe in Abhängigkeit von Konzentration und Volumen [49, 136]. Trotzdem kommt es immer wieder zu einer Reinnervation zerstörter Nervenfasern. Diese lassen sich aus der fehlenden Zerstörung der basalen Lamina der begleitenden Schwannschen Zellen erklären, die in einem solchen Fall als Leitschiene für den sich regenerierenden Nerven dienen.

Plexus coeliacus-Blockade und -Neurolyse

Blockaden des Plexus coeliacus sind mit wenig Nebenwirkungen und zumeist mit gutem therapeutischen Erfolg verbunden: in 80 % werden zufriedenstellende Ergebnisse erzielt [48, 51]. Die Blockaden des Plexus coeliacus sind in der Hand von Geübten unter Bildwandlerkontrolle einfach durchzuführen. In letzter Zeit werden diese Eingriffe zunehmend auch unter CT- bzw. Ultraschallkontrolle (von ventral aus) durchgeführt [81, 109, 119]. Die Ergebnisse der verschiedenen Techniken sind jedoch vergleichbar. Es werden Erfolgsraten zwischen 60 und 95,2 % angegeben [14, 33, 41, 55].

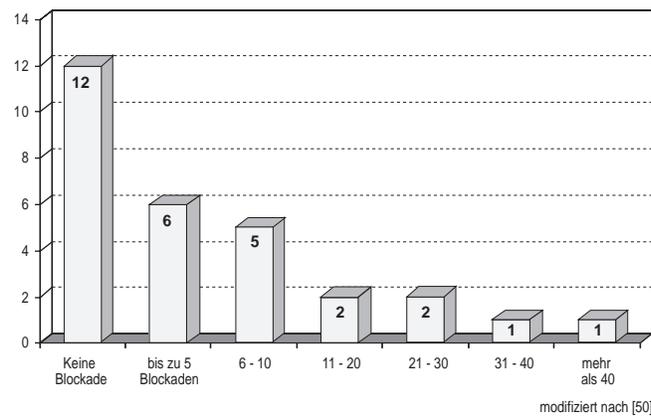
Die Effizienz dieser Blockadetechnik wurde immer wieder hervorgehoben [46]. Für den amerikanischen Sprachraum fanden Brown et al. bei Patienten mit Pankreaskarzinom eine Rate an Coeliacus-Neurolysen von etwa 15 % [12]. Allein die hohe Zahl von meist nicht mehr kurativ zu behandelnden Pankreas-Karzinomen (ca 10.000 neue Patienten jährlich in den alten



Angaben bezogen auf das Jahr 1990

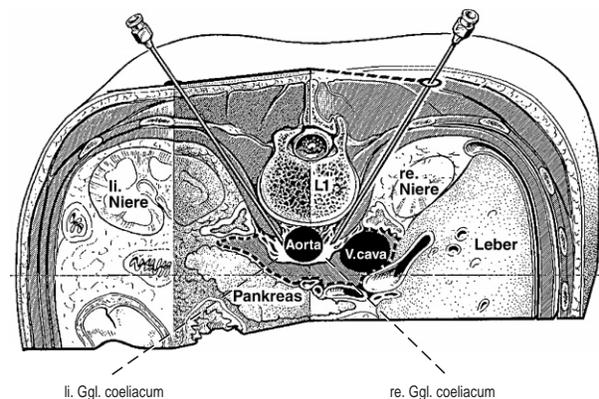
modifiziert nach [50]

Abb. 2 Durchschnittlicher Anteil der durch Tumorschmerzen verursachten Schmerzbehandlungen im Jahr 1990 in deutschen universitären Schmerzambulanzen (n = 30)



modifiziert nach [50]

Abb. 3 Anzahl der im Jahr 1990 von deutschen universitären Schmerzambulanzen (n = 29) durchgeführten Plexus coeliacus-Neurolysen



modifiziert nach [22]

Abb. 4 Darstellung der anatomischen Lagebeziehungen der Organe des Oberbauches zum Plexus coeliacus. Zugang von dorsal für die Durchführung der Plexus coeliacus-Neurolyse unter Bildwandler- oder CT-Kontrolle

Bundesländern) mit sehr hoher Schmerzinzidenz sollte für eine weite Verbreitung der Methode sprechen. Das Gegenteil ist aber eher der Fall: Obwohl in den universitären bundesdeutschen Schmerzambulanzen 1990 Patienten mit Tumorschmerzen etwa 34 % aller Behandlungen verursachten (vgl. Abb. 2),

sank die Zahl der zur Ganglion coeliacum-Neurolyse überwiesenen Patienten mit Pankreaskarzinomen beständig ab [50] (Abb. 3).

Die Ganglia coeliaca (Plexus coeliacus) sind halbmondförmig rechts und links der Aorta in Höhe des Truncus coeliacus angeordnet. Diese Struktur kann bei der Blockade als sicherer Zielpunkt benutzt werden, sofern ein CT des Abdomens vorliegt. Kranial werden die Ganglia durch die Crura des Zwerchfells begrenzt, ventral finden wir die Bursa omentalis, dorsal die Aorta und die untere Hohlvene (Abb. 4).

Die Plexus coeliacus-Blockade und -Neurolyse können mit Hilfe unterschiedlicher Techniken durchgeführt werden [14, 41, 55, 70]. Bei der röntgenologisch kontrollierten Technik wird die Blockade üblicherweise in Bauchlage, in einzelnen Fällen auch in Seitenlage, mit einseitiger (von rechts oder transaortal von links) oder beidseitiger Injektionstechnik 6–8 cm lateral unter der 12. Rippe durchgeführt. Bei der beidseitigen Technik soll die rechte Kanüle ausreichend weit (ca. 2–3 cm) vor der Vorderkante des 1. LWK und somit neben/vor der Aorta liegen. Die Injektion von links kann wegen der linkslateralen Position der Aorta entweder nur hinter (retrocrural) oder vor die Aorta (transaortal) erfolgen (Abb. 4). In einer Metaanalyse ermittelten Eisenberg et al. [33], daß 32 % der innerhalb von Studien durchgeführten Coelicus-Neurolysen ohne Kontrolle, 28 % unter CT-Kontrolle, 39 % unter Röntgenkontrolle und weniger als 1 % unter Ultraschall-Kontrolle erfolgten. Als Neurolytikum kommt i.d.R. 50 %iger Alkohol (20–40 ml) zur Anwendung.

Komplikationen sind bei Beachtung der üblichen Kontraindikationen für Nervenblockaden selten [11]. Lokale Schmerzen treten in über 95 % der Fälle, Diarrhoeen bei etwa 45 % und Hypotensionen bei etwa 40 % der Patienten in den ersten Tagen nach der Neurolyse auf. Zumeist bessern sich die genannten Beschwerden nach kurzer Zeit [33]. Eine korrekt ausgeführte Plexus coeliacus-Blockade ist in der Regel viele Monate und in Einzelfällen sogar länger als ein Jahr wirksam [55]; sie kann bei nachlassender Wirkung gegebenenfalls auch wiederholt werden.

Einen Vergleich der analgetischen Effektivität und der begleitenden Lebensqualität zwischen Plexus coeliacus-Neurolyse und einer Pharmakotherapie gemäß dem Stufenplan der WHO führten Kawamata et al. durch [58]. 21 Patienten mit Pankreaskarzinom wurden in die Studie aufgenommen. Es erfolgte eine randomisierte Zuordnung der Patienten zu den beiden Gruppen. Beide Gruppen wurden initial mit NSAID und Opioiden bis zu einer akzeptablen Schmerzlinderung titriert. Nach Erhebung des Ausgangsbefundes wurde bei den Patienten der Gruppe A eine Neurolyse des Ganglion coeliacum durchgeführt; die Gruppe B behielt ihr etabliertes Medikamentenregime bei. Die ermittelten VAS-Werte waren in der Gruppe A in der 1. Woche nach Neurolyse statistisch signifikant niedriger als unter alleiniger Pharmakotherapie (VAS: 15 mm versus 32 mm). Dieser statistisch signifikante Unterschied blieb bis zur 4. Woche nach Durchführung der Neurolyse bestehen. Der Morphinverbrauch war in diesem Zeitraum in beiden Gruppen vergleichbar; jedoch war die Dosissteigerung in der Gruppe A deutlich geringer (in den ersten Wochen allerdings nicht signifikant) als unter ausschließlicher Pharmakotherapie. Ab der 4. Woche nach Durchführung der Neurolyse waren die

Unterschiede im täglichen Morphinverbrauch auch statistisch signifikant (Gruppe A 40 mg/die versus 120 mg/die bei Gruppe B). Andere Begleitsymptome der Tumorerkrankung wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Schwäche und Schlaflosigkeit zeigten bis auf drei Meßpunkte keine signifikanten Unterschiede.

Die Lebensqualität wurde von den Patienten der Gruppe A zwar besser beurteilt als unter Pharmakotherapie; diese Differenz war allerdings nicht statistisch signifikant. Eine echte Verbesserung der Lebensqualität kann die Durchführung der Plexus coelicus-Neurolyse in der Regel nicht erreichen; sie verhindert aber die rapide Einbuße an Lebensqualität, zu der es bei Fortschreiten der Tumorerkrankung bei alleiniger Pharmakotherapie leider kommt. Die Studie von Kawamata et al. [58] läßt sich dahingehend zusammenfassen, daß die Unterschiede zwischen beiden Therapiealternativen nur sehr gering ausgeprägt sind. Diese annähernde Gleichwertigkeit der Behandlung wurde auch durch andere Untersucher bestätigt [78]. Nimmt man die in geübten Händen relativ geringe Komplikationsrate nach Plexus coeliacus-Neurolyse, so scheint ein Versuch derselben gerechtfertigt. Über den günstigsten Zeitpunkt zur Durchführung (früh versus spät) gibt es keine verlässlichen Daten; er ist auch unter Experten strittig. Bei der Aufklärung über die Plexus coeliacus-Neurolyse sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, daß methodentypische Nebenwirkungen bestehen, die zwar sehr selten sind, für den Patienten aber weitreichende Konsequenzen haben, wenn sie jedoch eintreten. Bei diesen gravierenden Nebenwirkungen handelt es sich um die Möglichkeit des Auftretens einer Paraplegie, die vermutlich infolge einer Vasokonstriktion der A. radicularis magna (Adamkiewicz) ausgelöst wird [26]. Neben der Plexus coeliacus-Neurolyse wurde auch über die Splanchniektomie via Thorakoskopie berichtet [70], die zwar vergleichbare Erfolgsraten aufweisen soll, deren Durchführung jedoch einen chirurgischen Eingriff darstellt.

Neurolyse im Bereich des lumbalen Sympathikus

Neurolysen des lumbalen Grenzstrangs und die damit verbundenen Unterbrechungen viszeraler Afferenzen des Unterbauchs/Beckens führen beim Karzinomschmerz im Gegensatz zur Plexus coeliacus-Blockade als alleinige Maßnahme nur selten zu einer ausreichenden Schmerzreduktion [47]. Die Ursache liegt vermutlich darin, daß viszerale Afferenzen des Unterbauchs und des Beckens nicht nur ein oder zwei Ganglien durchqueren, sondern weiter verstreut sind und viele Querverbindungen haben. Die Blockade wird in Höhe des 2.–4. LWK mit je 1–2 ml Alkohol oder wässrigem Phenol durchgeführt.

Neurolyse des Plexus hypogastricus superior

Über die Behandlung chronischer Tumorschmerzen im Bereich des kleinen Beckens berichteten Plancarte et al. [94]. Bei 28 Karzinompatienten/innen mit viszeralen Schmerzen unterschiedlichster Genese führten die Autoren eine Neurolyse des Plexus hypogastricus superior durch. Die viszeralen Schmerzen wurden durch die Zerstörung des sympathischen Nervengeflechtes in allen Fällen gebessert oder beseitigt. Die Durchführung dieses Verfahrens ist aber in den meisten Fällen tech-

nisch nicht einfach, da die Nadel in Höhe des 5. LWK nach kaudal in Richtung auf das Promontorium vorgeschoben werden muß. Bei der Durchführung ist die Verwendung eines bildgebenden Verfahrens zur Lagekontrolle der Kanüle obligatorisch.

Intrathekale Neurolyse

Intrathekale Neurolysen zur Tumorschmerztherapie waren früher sehr verbreitet [117]. Sie werden heute im wesentlichen nur noch bei umschriebenen perianalen und perinealen Schmerzen sowie bei thorakalen Schmerzen eingesetzt. Die intrathekale Neurolyse kann mit Alkohol (hypobar) oder Phenol in Glycerin (hyperbar) durchgeführt werden. Zum Teil wurde von Erfolgsraten um 80 % bei einer durchschnittlichen Wirkdauer von 3 Monaten berichtet. Nach Erfahrungen von Evans [35] soll die Wirkungszeit intrathekaler Neurolysen jedoch erheblich kürzer sein, was diese Verfahren fragwürdig erscheinen läßt. Die Anwendung einer epiduralen Neurolyse mit 50%igem Alkohol (jeweils 2 ml) beschreiben Hongo et al. [52]. 41 Patienten wurden mit dieser Methode behandelt, die epidurale Alkoholneurolyse mußte im Mittel 2,3 mal wiederholt werden. Nur 47 % der Patienten berichteten über eine mehr als 70%ige Schmerzreduktion. Die Dauer der Schmerzlinderung reichte von 9 Tagen bis zu 203 Tagen, im Mittel 54 Tage. Über Nebenwirkungen klagten 43 % der Behandelten. Intrathekale Neurolysen mit Phenol können außerdem zu Schädigungen der Vorderwurzel, zu Arachnoiden, Thrombosen der Gefäße oder zu einem Infarkt des Rückenmarks führen [49, 120]. Intrathekale Neurolysen im lumbalen und sakralen Bereich sind weiterhin mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet; vor allem Blasen- und Mastdarmstörungen wurden beschrieben. Von daher sollte diese Maßnahme nur bei bestehender Blaseninkontinenz und bei Patienten mit Blasenkateter bzw. suprapubischer Ableitung in situ und Anus praeter durchgeführt werden. Da die intrathekale Neurolyse nur eine eingeschränkte Effektivität besitzt, nur über einen eng begrenzten Zeitraum wirkt, die Ausbreitung des Neurolytikums kaum zu steuern ist und mit einer erheblichen Rate an Nebenwirkungen und Komplikationen zu rechnen ist, kann diese Form der Neurolyse in aller Regel heute nicht mehr zur Anwendung empfohlen werden.

Kryoanalgesie

Dieses ablativ Verfahren kann bei solchen Tumorpatienten zum Einsatz kommen, deren Schmerzen durch Unterbrechung der Nervenleitung in einem peripheren Nerven therapierbar sind. Es kommt zu einer passageren Blockade aller sensiblen, motorischen und vegetativen Fasern, ähnlich der Wirkung einer chemischen Neurolyse, wobei allerdings das Risiko einer Neuralgieentstehung wesentlich geringer ist. Als ursächlich hierfür wird ein im Vergleich zur Thermokoagulation oder chemischen Neurolyse geringeres Trauma am peripheren Nerven angesehen [7]. Das Ausmaß des Verlustes der Leitungsfunktion an den peripheren Nerven ist abhängig von der Lokalisation der Kryonadel. Da das menschliche Gewebe ein schlechter Wärme- und Kälteleiter ist, kann nur bei exakter Platzierung der Läsionsnadel in die unmittelbare Nähe des zu unterbrechenden Nerven ein vollständiger Effekt erwartet werden. Abhängig von der Lokalisation und Stärke des Leitungsdefektes bewegt

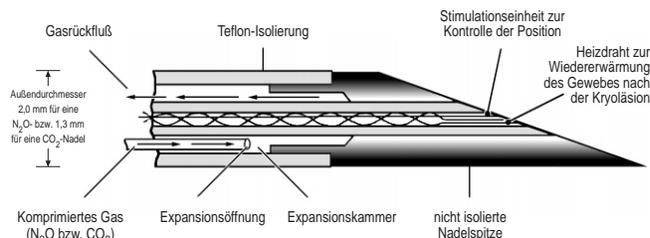


Abb. 5 Schematischer Längsschnitt durch eine Punktionsnadel zur Durchführung der Kryoanalgesie mit N_2O ; bei den CO_2 -Kryosonden ist die Nadelspitze gerundet

sich die Dauer des Funktionsausfalles zwischen wenigen Tagen und mehreren Wochen [71]. Geräte zur Durchführung von Kryoanalgesien nutzen den Joule-Thomson-Effekt. Komprimierte Gase (außer Helium und Wasserstoff) kühlen sich bei Expansion ab. Technisch wird dieser Effekt so umgesetzt, daß ein komprimiertes Gas durch eine Hohl-nadel bis zu deren Spitze fließt und sich dort in einer Expansionskammer ausdehnen kann. Bei der Expansion wird der Umgebung Wärme entzogen, was zu einem Abkühlen der Nadelspitze bis auf $-60^\circ C$ ($211^\circ K$) führt (Abb. 5).

Die Temperatur nimmt konzentrisch um die Nadelspitze herum ab, so daß nur in einem ovalen Bezirk mit einem Längsdurchmesser von etwa 1 cm Temperaturen erreicht werden können, die zur Zerstörung des Nervengewebes ausreichend sind. Da sich die Kälte von der Nadelspitze entlang des Schaftes nach hinten ausbreitet, reicht es nicht, wenn nur die Spitze den Nerv berührt. Kryo-Blockaden werden meistens zur Unterbrechung der Interkostal- und unteren Sakral-Nerven im Kaudalkanal eingesetzt. Insgesamt werden die Erfahrungen mit dieser Methode unterschiedlich beurteilt [56, 104]. Ramamurthy et al. [98] verglichen die Ergebnisse von chemischen Neurolysen peripherer Nerven mit denen nach Kryoanalgesie bei chronischen Schmerzpatienten. Bei 28 Patienten wurden randomisiert beide Techniken eingesetzt. Beim Follow-up nach 2, 12 und 24 Wochen zeigten sich bei den Patienten der Phenolgruppe signifikant bessere Ergebnisse als bei denen der Kryoanalgesiegruppe. Insgesamt kam es aber nur bei 27 % aller Patienten zu einer befriedigenden Besserung der Schmerzsymptomatik, obwohl die diagnostischen Blockaden bei allen Patienten/innen die Schmerzen beseitigt hatten. Erklären läßt sich dieses enttäuschende Ergebnis der „definitiven“ Therapie im Vergleich zur diagnostischen Blockade mit der schlechteren Permeationsfähigkeit des Phenols und der sehr eingeschränkten Temperaturleitfähigkeit des Gewebes, so daß beide Techniken eine äußerst präzise Lokalisation der Applikation erfordern.

Neurochirurgische Verfahren

Der Einsatz neuroablativer bzw. -destruktiver Verfahren hat, wie bereits zuvor ausgeführt, in den letzten Jahrzehnten zugunsten von *neuroaugmentativen*, *-modulierenden* bzw. *-stimulierenden Verfahren* (*enterale, parenterale, rückenmarknahe und intrazerebroventrikuläre Pharmakotherapie*) an Bedeutung verloren [45, 123]. Eine Zusammenstellung der neuroablativen und neuroaugmentativen Verfahren findet sich in Tabelle 6.

Tab. 6 Nomenklatur neurochirurgischer Verfahren

<i>Neuroablative Methoden</i>	
Strukturelle Ansatzpunkte der Läsion:	Bezeichnung:
<ul style="list-style-type: none"> • Periphere Nerven • Nervenwurzeln • Kommissurenfasern im Rückenmark • Schmerzfasern im Tractus spinothalamicus • Hinterhorn 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurotomien • Rhizotomien • Myelotomien • Chordotomie [57, 116] • DREZ-lesion (Dorsal Root Entry Zone) [86, 115]
<i>Neuroaugmentative Methoden</i>	
Strukturelle Ansatzpunkte der Stimulation:	Bezeichnung:
<ul style="list-style-type: none"> • Periphere Nerven • Zentrales Höhlengrau (PAG) • Hinterstrang 	<ul style="list-style-type: none"> • TENS (Transkutane Elektrische Nerven-Stimulation) [128] • DBS (Deep Brain Stimulation) [103] • DCS (Dorsal Column Stimulation) bzw. synonym: • SCS (Spinal Cord Stimulation) [66, 112] • Intrazerebroventrikuläre und intrathekale Pharmakotherapie

Die neuroablativen Verfahren gehören zu den Manipulationen im Bereich des nozizeptiven Systems, die schon am längsten angewendet werden. Die verschiedenen Läsionsorte können i.d.R. sowohl offen operativ als auch perkutan angegangen werden. Im Rahmen der Therapie von Schmerzen bei Tumorpatienten wird wegen des zumeist reduzierten Allgemeinzustandes dieser Personengruppe in der Regel das perkutane Vorgehen bevorzugt. Da neben Ausfällen benachbarter Strukturen bzw. anderer sensorischer und motorischer Funktionen bei solchen destruirenden Eingriffen in das schmerzleitende System auch Deafferentierungsschmerzen (Anaesthesia dolorosa) auftreten können, ist bei Patienten mit günstiger Prognose, d.h. einer Lebenserwartung von vielen Jahren, ein Verzicht auf den Einsatz dieser Techniken angezeigt, bzw. sollte zuvor eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken erfolgen. Auf jeden Fall sollten die Patienten einem erfahrenen Neurochirurgen vorgestellt und über die möglichen Konsequenzen ausgiebig informiert werden. Die größte praktische Bedeutung unter den neuroablativen Verfahren kommt sicherlich der perkutanen Chordotomie [106] zu. Mit dieser Technik läßt sich eine Hemihyp- bzw. -analgesie ab einem Niveau von Th1-Th4 erzielen. Die perkutane Chordotomie ist bei solchen Tumorpatienten indiziert, die über streng einseitige Schmerzen im Bereich einer Extremität, einer Thoraxhälfte oder einer Bauchwandseite klagen. Vorsicht ist allerdings bei Schmerzzuständen angebracht, die von Organen oder Geweben ausgehen, die beidseits der Mittellinie angeordnet sind. Bei solchen Schmerzen ist es möglich, daß sie nur auf einer Seite besonders intensiv wahrgenommen werden. Bei solchen Schmerzzuständen kommt es nach Durchführung einer Chordotomie zwar im Allgemeinen zu einem sofortigen Verlust dieser Schmerzempfindung, es wird aber mit großer Wahrscheinlichkeit zu einem plötzlichen Auftreten von Schmerzen auf der anderen – bisher „schmerz“freien – Seite kommen.

Bei sorgfältiger Indikationsstellung werden für die Chordotomie Erfolgsraten von über 90 % angegeben, allerdings soll es bei etwa 10 % der Patienten auch zum Auftreten von Paresen, Parästhesien, respiratorischen Störungen, Sphinkterstörungen und Deafferentierungsschmerzen (diese zumeist aber erst mehrere Monate nach der Durchführung) kommen [134].

Der Stellenwert der neuroablativen Verfahren im Gesamtkonzept der Behandlung von Tumorschmerzpatienten ist nicht

einfach zu beurteilen, da vergleichende Untersuchungen mit neuroaugmentativen Techniken weitgehend fehlen. Ventafridda et al. [124] verglichen zwei Gruppen von Tumorpatienten, die entweder ausschließlich nach dem Stufenplan der WHO therapiert wurden oder zusätzlich zur Pharmakotherapie auch mit neurodestruktiven Verfahren (unter anderem kamen zur Anwendung: in 25 % Ggl. coeliacum-Neurolyse, in 24 % perkutane Chordotomie, in 12 % chemische Rhizotomien, in 7 % Thermokoagulationen des Ggl. Gasserii) behandelt wurden. Die Autoren konnten zeigen, daß die Patienten mit der zusätzlichen invasiven Behandlung ein schnelleres Erreichen einer suffizienten Analgesie aufwiesen. Die bessere Analgesie war auch über den gesamten Untersuchungszeitraum von 3 Monaten nachweisbar, wenngleich die Unterschiede nur während der 3.–5. Woche statistisch signifikant waren.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß die neuroablativen Techniken im Gesamtkonzept der Behandlung von Tumorpatienten mit chronischen Schmerzen an Bedeutung verloren haben, wenngleich sie für spezielle Schmerzzustände eine Bereicherung der Möglichkeiten im Rahmen einer umfassenden – alle Aspekte chronischer Schmerzzustände einschließenden – Therapie darstellen.

Literatur

1. Abouleish E, Barmada MA, Nemoto EM, Tung A, Winter P (1981) Acute and chronic effects of intrathecal morphine in monkeys. *Br J Anaesth* 53: 1027-1032
2. Andersen JS, Markers PI, Valentin N (1996) Behandlung af svare cancersmerter via spinalkateter. *Ugeskr Laeger* 158: 6613-6616
3. Appलगren L, Nordborg C, Sjöberg M, Karlsson PA, Nitescu P, Currelaru I (1997) Spinal epidural metastasis. *J Pain Symptom Manage* 13: 25-42
4. Amér S, Rawal N, Gustaffson LL (1988) Clinical experience of long-term treatment with epidural and intrathecal opioids: a nationwide survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 32: 253-259
5. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB (1988) Itching after epidural and spinal opiates. *Pain* 33: 149-160
6. Ballantyne JC, Carr DB, Berkey CS, Chalmers TC, Mosteller F (1996) Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Reg Anesth* 21: 542-556
7. Barnard D (1980) The effects of extreme cold on sensory nerves. *Ann R Coll Surg Engl* 62: 180-187

8. Baylot D, Mahul P, Navez ML, Hajjar J, Prades JM, Auboyer C (1993) Anesthésie péridurale cervicale. *Ann Fr Anesth Reanim* 12: 483-492
9. Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT (1979) Epidural morphine in the treatment of pain. *Lancet* I: 527-528
10. Bradbury AF, Smyth DG, Snell CR (1976) Biosynthetic origin and receptor confirmation of methionine enkephaline. *Nature* 260: 165-166
11. Brown DL, Bulley CK, Edward LQ (1987) Neurolytic celiac plexus block for pancreatic cancer pain. *Anaesth Analg* 66: 869-873
12. Brown DL, Caswell RE, Wong GY, Nauss LA, Offord KP (1997) Referral of patients with pain from pancreatic cancer for neurolytic celiac plexus block. *Mayo Clin Proc* 72: 831-834
13. Calvillo O, Henry JL, Neuman RS (1974) Effects of morphine and naloxone on dorsal horn neurons in the cat. *Can J Physiol Pharmacol* 52: 1207-1211
14. Caratozzolo M, Lirici MM, Consalvo M, Marzano F, Fumarola E, Angelini L (1997) Ultrasoundguided alcoholization of celiac plexus for pain control in oncology. *Surg Endosc* 11: 239-244
15. Cherny NJ, Portenoy RK (1993) Cancer pain management. *Cancer* 72 (Suppl): 3393-3415
16. Cherny NJ, Chang V, Frager G, Ingham JM, Tiseo PJ, Popp B, Portenoy RK, Foley KM (1995) Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain. *Cancer* 76: 1283-1293
17. Cherny NJ, Arbit E, Jain S (1996) Invasive techniques in the management of cancer pain. *Hematol Oncol Clin North Am* 10: 121-137
18. Coles PG, Thompson GE (1991) The role of neurolytic blocks in the treatment of cancer pain. *Int Anesthesiol Clin* 29: 93-104
19. Coombs WD, Maurer HL, Saunders LR (1984) Outcomes and complications of continuous intraspinal narcotic analgesia for cancer pain control. *J Clin Oncol* 2: 1414-1420
20. Coombs DW, Fratkin JD, Meier FA, Nierenberg DW, Saunders RL (1985) Neuropathologic lesions and CSF morphine concentrations during chronic continuous intraspinal morphine infusion: a clinical and postmortem study. *Pain* 22: 337-351
21. Cooper MG, Keneally JP, Kinchington D (1994) Continuous brachial plexus neural blockade in a child with intractable cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 9: 277-281
22. Cousins MJ (1990) Neural blockade and cancer pain. IASP refresher courses on pain management. Adelaide, Australia S 113-138
23. Czlonkowski A, Costa T, Przewlocki R, Pasi A, Herz A (1983) Opiate receptor binding sites in human spinal cord. *Brain Res* 267: 392-396
24. De Leon-Casasola OA, Lema MJ (1996) Postoperative epidural opioid analgesia. *Anesth Analg* 83: 867-875
25. De Castro J, Meynadier J, Zenz M (1991) Regional opioid analgesia. In: De Castro J, Meynadier J, Zenz M (Hrsg) Regional opioid analgesia. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht
26. DeConno F, Caraceni A, Aldrighetti L, Magnani G, Ferla G, Comi G, Ventafriida V (1993) Paraplegia following coeliac plexus block. *Pain* 55: 383-385
27. DuPen SL, Peterson DG, Bogosian AC, Ramsey DH, Larson C, Omoto M, (1987) A new permanent exteriorized epidural catheter for narcotic self-administration to control cancer pain. *Cancer* 59: 986-993
28. Durant PAC, Yaksh TL (1986) Distribution in cerebrospinal fluid, blood and lymph of epidurally injected morphine and insulin in dogs. *Anesth Analg* 65: 583-592
29. Durant PAC, Yaksh TL (1988) Drug effects on urinary bladder tone during spinal morphine-induced inhibition of the micturition reflex in unanesthetized rats. *Anesthesiology* 68: 325-334
30. Edwards WT, DeGirolami U, Burney RG, Capadona D, Brickley R (1986) Histopathologic changes in the epidural space of the guinea pig during long-term morphine infusion. *Reg Anesth* 11: 14-19
31. Eisenach JC (1997) Epidural and spinal narcotics. In: 48th Annual Refresher Course Lectures and Clinical Update Program. 174: 1-5
32. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D (1995) Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 61: 391-399
33. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC (1995) Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain. *Anesth Analg* 80: 290-295
34. Ensink FBM, Hanekop GG, Bautz MT, Hirn AM, Naß S, Kettler D (1998) Schmerztherapie bei Tumor-patienten und in der Palliativmedizin – Teil I: Medikamentöse Verfahren. *Zentralbl Chir* 123: 649-663
35. Evans R (1972) Subarachnoid phenol nerve blocks for relief of pain in advanced malignancy. *Can J Surg* 15: 50-53
36. Ferrer-Brechner T (1989) Anesthetic techniques for the management of cancer pain. *Cancer* 63: 2343-2347
37. Fields HL, Einson PC, Keigh BK, Gilbert RFT, Iverson LL (1980) Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibers. *Nature* 284: 351-353
38. Findler G, Olshwang D, Hadani M (1982) Continuous epidural morphine treatment for intractable pain in terminal cancer patients. *Pain* 14: 311-315
39. Fischer HB, Peters TM, Fleming IM, Else TA (1996) Peripheral nerve catheterization in the management of terminal cancer pain. *Reg Anesth* 21: 482-485
40. Follett KA, Hitchon PW, Piper J, Kumar V, Clamon G, Jones MP (1992) Response of intractable pain to continuous intrathecal morphine. *Pain* 49: 21-25
41. Fujita Y (1993) CT-guided neurolytic splanchnic nerve block with alcohol. *Pain* 55: 363-366
42. Gustin Y, Vainio A, Pegurier AM (1997) Long-term intrathecal infusion of morphine in the home care of patients with advanced cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 41: 12-17
43. Glass PS (1984) Respiratory depression following only 0,4mg of intrathecal morphine. *Anesthesiology* 60: 256-257
44. Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Wilson PR, Graham JR (1979) Spinal narcotics and respiratory depression. *Lancet* II: 356-357
45. Gybels JM (1992) Indications for neurosurgical treatment of chronic pain. *Acta Neurochir* 116: 171-175
46. Hankemeier U (1986) Neurolytische Blockaden. *Anaesthesist* 35: 166
47. Hankemeier U (1989) Chemische Neurolysen. In: Hankemeier U, Bowdler I, Zech D (Hrsg) Tumorschmerztherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York S 62-75
48. Hanna M, Peat SJ, Woodham MJ, Latham J, Gouliaris A, Di Vadi P (1989) The use of coeliac plexus blockade in patients with chronic pain. *Palliative Medicine* 4: 11-16
49. Heavner JE, Racz GB (1989) Gross and microscopic lesions produced by phenol neurolytic procedures. In: Racz GB, Techniques of Neurolysis. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht S 27-32
50. Hildebrandt J (1991) Probleme und Stand der Versorgung von Schmerzpatienten durch Anaesthesisten (eine Umfrage an Universitätskliniken). *Anaesthesie, Wiederbelebung, Intensivbehandlung. Freseniusstiftung* 1: 174-191
51. Hildebrandt J, Hankemeier U (1988) Schmerztherapie. In: Hollender LF und Peiper HJ (Hrsg) Pankreaschirurgie. Springer, Heidelberg S 515-521
52. Hongo T, Tsunoda K, Egami Y, Ohi Y, Sakamoto A, Inoue T, Ogawa R (1995) Efficacy of epidural neurolysis. *Masui* 44: 1537-1541
53. Hughes J (1975) Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res* 88: 295-308
54. Inturrisi CE (1991) Principles of opioid pharmacology. In: Current concepts in cancer and acute pain management. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. New York, 31-56
55. Ischia S, Ischia A, Polati E, Finco G (1992) Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. *Anesthesiology* 76: 534-540
56. Johannesen N, Madsen G, Ahlburg P (1990) Neurological sequelae after cryoanalgesia for thoracotomy pain relief. *Ann Chir Gynaecol* 79: 108-109
57. Kanpolat Y, Akyar S, Caglar S, Unlu A, Bilgic S (1993) CT-guided percutaneous selective cordotomy. *Acta Neurochir* 123: 92-96

58. Kawamata M, Ishitani K, Ishikawa K, Sasaki H, Ota K, Omote K, Namiki A (1996) Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer pain. *Pain* 64: 597-602
59. Kitahata LM, Kosaka Y, Taub A, Collins WF (1973) Lamina specific suppression of dorsal horn unit activity by morphine sulphate. *Fed Proc* 32: 693 Abs
60. Kitahata LM, Kosaka Y, Taub A, Bonikos K, Hoffert M (1974) Lamina-specific suppression of dorsal-horn unit activity by morphine sulfate. *Anesthesiology* 41: 39-48
61. Konturek SJ (1980) Opiates and gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 74: 285-291
62. Kromer W (1988) Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and excretion. *Pharmacol Rev* 40: 121-161
63. Lamacraft G, Cousins MJ (1997) Neural blockade in chronic and cancer pain. *Int Anesthesiol Clin* 35: 131-153
64. Lamer TJ (1994) Treatment of cancer related pain. *Mayo Clin Proc* 69: 473-480
65. Larsen JJ, Svendsen O, Andersen HB (1984) An experimental model in goats for studies on local tissue irritating effects of drugs for epidural administration. *Pain Suppl* 2: S 232
66. Lazorthes Y, Siegfried J, Verdier JC, Casaux J (1995) La stimulation medullaire chronique dans le traitement des douleurs neurogenes. *Neurochirurgie* 41: 73-86
67. LeBars D, Menetrey D, Conseiller C, Besson JM (1975) Depressive effects of morphine upon lamina V cell activities in the dorsal horn of the spinal cat. *Brain Res* 98: 261-277
68. Li CH, Chung D (1976) Isolation and structure of an untriakontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. *USA, Proc Natl Acad Sci* 73: 1145-114839.
69. Light AR, Perl ER (1977) Differential termination of large-diameter and small-diameter primary afferent fibres in the spinal dorsal grey matter as indicated by labelling with horseradish peroxidase. *Neurosci Lett* 6: 59-63
70. Lin CC, Mo LR, Lin YW, Yau MP (1994) Bilateral thoracoscopic lower sympathetic-splanchnicectomy for upper abdominal cancer pain. *Eur J Surg (Suppl 572)*: 59-62
71. Lloyd JW, Barnard JDW, Glynn CJ (1976) Cryoanalgesia: a new approach to pain relief. *Lancet* II: S 932
72. Maier C (1996) Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA). Ein neues Therapieverfahren bei persistierenden neuropathischen Schmerzen. Thieme Verlag Stuttgart.
73. Maier C (1997) Fehlinterpretation von diagnostischen Blockaden. *Schmerz* 11 (Suppl1): S15-S16
74. Manfredi PL, Chandler SW, Patt R, Payne R (1997) High-dose epidural infusion of opioids for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 13: 118-121
75. Martin WR (1984) Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev* 35:283-323
76. McCaughey W, Graham JL (1982) The respiratory depression of epidural morphine. *Anaesthesia* 37: 990-995
77. Meier FA, Per DP, Pendlebury WW, Coombs DW, Saunders RL (1982) Continuous infusion of epidural anaesthesia in posterior column deterioration. *Lancet* II: 659
78. Mercadante S (1993) Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer pain. *Pain* 52: 187-192
79. Mercadante S, Agnello A, Armata MG, Pumo S (1997) The inappropriate use of the epidural route in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 13: 233-237
80. Meynadier J, Blond S, Brichard C, Lefébre D, Beaucaire J, Dupard TH, Assaker R (1987) Intrathecal morphinotherapy in intractable cancer Pain. *J Pain Symptom Manage* 4: 391
81. Moore DC, Bush WH, Burnett LL (1981) Celiac plexus block: a roentgenographic anatomic study of technique and spread of solution in patients and corpses. *Anesth Analg* 60: 369-379
82. Moore RA, Bullingham RE, McQuay JH, Allen M, Baldwin D, Coyle A (1984) Spinal fluid kinetics of morphine and heroin. *Clin Pharmacol Ther* 35: 40-45
83. Morris DJ, Herz A (1987) Distinct distribution of opioid receptor types in rat lumbar spinal cord. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 336: 240-243
84. Müller A, Lemos D (1996) Douleurs cancéreuses. *Ann Fr Anesth Reanim* 15: 271-276
85. Myers DP, Lema MJ, de Leon-Casasola OA, Bacon DR (1993) Interpleural analgesia for the treatment of severe cancer pain in terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage* 8: 505-510
86. Nashold BS, Ost Dahl RH (1979) Dorsal root entry zone lesions for pain relief. *J Neurosurg* 51: 59-69
87. Nath S, Ehrenström S, Reiz G (1988) Treatment of cancer pain with morphin - a double blind study of epidural versus intramuscular routes of administration. Abstracts of the 12th Annual Meeting of the Scandinavian Association for the Study of Pain. March 20-22. Bomba/Nurmes, Finland S 31
88. Nielsen SR, Nielsen L, Jensen PH (1981) Respiratory depression after postoperative epidural morphine. *Ugeskr Laeger* 143: 613-614
89. Nitescu P, Appelgren L, Linder LE, Sjöberg M, Hultmann E, Curelaru I, (1990) Epidural versus intrathecal Morphine-Bupivacaine: Assessment of consecutive treatments in advanced cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 5:18-26
90. Nitescu P, Sjöberg M, Appelgren L, Curelaru I (1995) Complications of intrathecal opioids and bupivacaine in the treatment of „refractory“ cancer pain. *Clin J Pain* 11: 45-62
91. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlström B (1983) Pharmacokinetic aspects in epidural morphine analgesia. *Anesthesiology* 58: 545-551
92. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlström B (1984) Pharmacokinetic aspects in intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology* 60: 448-454
93. Pert CB, Snyder SH (1973) Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 179: 1011-1014
94. Plancarte R, Amescua C, Patt RB, Aldrete JA (1990) Superior hypogastric plexus block for pelvic cancer pain. *Anesthesiology* 73: 236-239
95. Polati E, Pinaroli AM, Ischia S (1996) Balanced spinal analgesia in the treatment of oncologic pain. *Minerva Anesthesiol* 62: 363-375
96. Porreca F, Filla A, Burks TF (1982) Spinal cord mediated opiate effects on gastrointestinal transit in mice. *Eur J Pharmacol* 86: 135-136
97. Raja SN, Meyer RA, Campbell JN (1988) Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* 68: 571-590
98. Ramamurthy S, Walsh NE, Schoenfeld LS, Hoffman J (1989) Evaluation of neurolytic blocks using phenol and cryogenic block in the management of chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 4: 72-75
99. Rasz GB, Sabonghy M, Gintautas J (1982) Intractable pain therapy using a new epidural catheter. *JAMA* 284: 579-580
100. Rawal N, Mollefors K, Axellson K, Lingardh G, Widman B (1983) An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth Analg* 62: 641-648
101. Rawal N, Arner S, Gustavsson LL, Allvin R (1987) Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia in Sweden. *Br J Anaesth* 59: 791-799
102. Ricci V, Dalpane A, Lolli E (1995) Analgesia spinale continua nel trattamento domiciliare del dolore oncologico. *Minerva Med* 86: 409-414
103. Richardson DE, Akil H (1977) Pain reduction by electrical brain stimulation in man. *J Neurosurg* 47: 178-183
104. Roberts D, Pizzarelli G, Lepore V, Al Khaja N, Belboul A, Dernevik L (1988) Reduction of post thoracotomy pain by cryotherapy of intercostal nerves. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 22: 127-130

105. Rodan BA, Cohen FL, Bean WJ, Martyak SN (1985) Fibrous mass complicating epidural morphine infusion. *Neurosurgery* 16: 68-70
106. Rosomoff HL, Carrou F, Brown J, Sheptak P (1965) Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy. *J Neurosurg* 23: 39-44
107. Samuelsson H, Malmberg F, Eriksson M, Hedner T (1995) Outcomes of epidural morphine treatment in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 10: 105-112
108. Sato S, Yamashita S, Iwai M, Mizuyama K, Satsumae T (1994) Continuous interscalene block for cancer pain. *Reg Anesth* 19: 73-75
109. Schild H, Gröninger J, Günther R, Thelen M, Schwab R (1984) Transabdominelle CT-gesteuerte Sympathektomie. *RÖFO Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 141: 504-508
110. Schoeffler P, Pichard E, Ramboatiana R, Joyon D, Haberer JP (1986) Bacterial meningitis due to infection of a lumbar drug release system in patients with cancer pain. *Pain* 25: 75-77
111. Schultheiss R, Schramm J, Neidhardt J (1992) Dose changes in long- and medium-term intrathecal morphine therapy of cancer pain. *Neurosurgery* 31: 664-669
112. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick J (1967) Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal column. *Anesth Analg* 46: 489-491
113. Shetter GA, Hadley NM, Wilkinson E (1986) Administration of intraspinal morphine sulfate for the treatment of intractable cancer pain. *Neurosurg* 18: 740-747
114. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I (1973) Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic [3H] etorphine to rat brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci* 70: 1947-1949
115. Sindou M (1995) Microsurgical DREZotomy (MDT) for pain, spasticity, and hyperactive bladder. *Acta Neurochir* 137: 1-5
116. Stuart G, Cramond T (1993) Role of percutaneous cervical cordotomy for pain of malignant origin. *Med J Aust* 158: 667-670
117. Swerdlow M (1978) Intrathecal neurolysis. *Anaesthesia* 33: 733-740
118. Terenius L (1973) Stereospecific interaction between narcotic analgesics and synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol Toxicol* 32: 317-320
119. Tolksdorf W, Wunschik F, Mering TH (1982) Die Blockade des Plexus coeliacus unter computertomographischer Kontrolle bei carcinombedingtem Abdominalschmerz. *Anaesthesist* 31: 654
120. Totoki T (1979) Anterior spinal artery syndrome—a complication of cervical intrathecal phenol injection. *Pain* 6: 99-104
121. Vainio A, Tigerstedt I (1988) Opioid treatment for radiating cancer pain. *Acta Anesth Scand* 32: 179-185
122. Van Diejen D, Driessen JJ, Kaanders JH (1987) Spinal cord compression during chronic epidural morphine administration in a cancer patient. *Anaesthesia* 42: 1201-1203
123. Ventafridda V (1989) Continuing care: a major issue in cancer pain management. *Pain* 36: 137-143
124. Ventafridda V, Tamburini M, DeConno F (1985) Comprehensive treatment in cancer pain. *Adv Pain Res Therapy* 9: 617-628
125. Ventafridda V, DeConno F, Tamburini M, Caraceni A, Naldi F (1986) Clinical evaluation of chronic infusion of intrathecal morphine in cancer pain. In: Foley KM, Inturrisi CE (eds.) *Opioid analgesics in the management of cancer pain*. *Adv Pain Res Ther* 8: 391-397
126. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, DeConno F, Nabli F (1987) A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 59: 850-856
127. Waldman SD (1990) The role of spinal opioids in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 5: 163-168
128. Wall PD, Sweet WH (1967) Temporary abolition of pain in man. *Science* 155: 108-109
129. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE (1979) Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 50: 149-151
130. Wells ICD (1989) The use of nerve destruction for relief of pain in cancer: a review. *Palliative Medicine* 3: 239-247
131. Wen YR, Hou WY, Chen YA, Hsieh CY, Sun WZ (1996) Intrathecal morphine for neuropathic pain in a pregnant cancer patient. *J Formos Med Assoc* 95: 252-254
132. Werz MA, McDonald RL (1984) Dynorphin reduces voltage-dependent calcium conductance of mouse dorsal root ganglion neurons. *Neuropeptides* 5: 253-256
133. WHO (1986) *Cancer pain relief*. World health organization Geneva
134. Wiegand H (1997) Neurodestruktive und augmentative Verfahren in der Palliativmedizin. In: Aulbert E, Zech D (Hrsg.) *Lehrbuch der Palliativmedizin*. Schattauer Verlag, Stuttgart. 492-497
135. Winnie AP, Hartwell PW (1993) Relationship between time of treatment of acute herpes zoster with sympathetic blockade and prevention of post-herpetic neuralgia. *Reg Anesth* 18: 277-282
136. Wood KM (1978) The use of phenol as a neurolytic agent: a review. *Pain* 5: 205-229
137. Wulf H, Baron R (1997) Gibt es eine Prophylaxe der Postzosterneuralgie? *Schmerz* 11: 373-377
138. Wulf H, Striepling E (1990) Postmortem findings after epidural anaesthesia. *Anaesthesia* 45: 357-361
139. Wulf H, Maier C, Schele HA (1991) Die Behandlung von Zoster-Neuralgien. *Anaesthesist* 40: 523-529
140. Yaksh TL (1981) Spinal opiate analgesia: characteristics and principles of action. *Pain* 11: 293-346
141. Yaksh TL (1987) Opioid receptor systems and the endorphins: a review of their spinal organization. *J Neurosurg* 67: 157-176
142. Yaksh TL (1988) Neurologic mechanisms of pain. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (Hrsg) *Clinical anaesthesia and management of pain* 2nd Ed. JB Lippincott, Philadelphia. 791-844
143. Yaksh TL, Rudy TA (1976) Analgesia mediated by direct spinal action of narcotics. *Science* 192: 1357-1358
144. Yaksh TL, Noueihed R (1985) The physiology and pharmacology of spinal opiates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 25: 433-462
145. Yaksh TL, Jessell TM, Gamse R, Mudge AW, Leeman SE (1980) Intrathecal morphine inhibits substance P release from mammalian spinal cord in vivo. *Nature* 286: 155-157
146. Yanagida H, Suwa K, Corsen G (1987) Prophylactic effect of early sympathetic blockade on postherpetic neuralgia. *Anesthesiology* 66: 73-76
147. Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST (1996) Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 43: 379-383
148. Zech D, Buzello W (1991) Schmerzbehandlung. In: Pichlmaier H, Müller JM, Jonen-Thielemann I (Hrsg) *Palliative Krebstherapie*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg S 223-269
149. Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA (1995) Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief. *Pain* 63: 65-76
150. Zenz M (1997) Fehler durch Mißinterpretation von tierexperimentellen Ergebnissen. *Schmerz* 11 (Suppl 1): S14-S15
151. Zenz M, Piepenbrock S, Hirsch M, Schappler-Scheele B, Neuhäus R (1981) Erfahrungen mit längerliegenden Periduralkathetern. *Anaesthesist* 30: 193-198
152. Zenz M, Piepenbrock S, Tryba M (1985) Epidural opiates. *Klin Wochenschr* 63: 225-229
153. Zieglgänsberger W (1984) Opioid actions on mammalian spinal neurons. *Int Rev Neurobiol* 25: 243-247

Dr. Franz Bernhard M. Ensink
 Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin
 Georg-August-Universität
 Robert-Koch-Straße 40
 D-37075 Göttingen