

# **Ähnlicher Wirkmechanismus von Amitriptylin und Lidocain bei der Therapie neuropathischer Schmerzen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Ranosch, Patrick  
aus Friedberg/Hessen

Gießen 2007

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie  
Abteilung für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Hempelmann  
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: PD Dr. med. M. Bräu

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Kracht

Tag der Disputation: 15.11.2007

*Wenn du willst, dass Menschen ein Schiff  
bauen, gib ihnen nicht einen Plan oder Hammer  
und Nägel, sondern entzünde in ihnen die  
Sehnsucht nach dem weiten offenen Meer.*

**Antoine de Saint-Exupéry**

**Diese Arbeit ist gewidmet meinem lieben Großvater**

**Stefan Hofmann**

**...der diesen Tag leider nicht mehr erleben durfte**

**„Ich erkläre:**

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Patrick Ranosch

Gießen, November 2007

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite	
<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung</b>	<b>8</b>
1.1	Neuropathischer Schmerz	8
1.2	Physiologie der Nozizeption	9
1.3	Pathophysiologie des neuropathischen Schmerzes	10
1.4	Der Natriumkanal	11
1.5	Der TTX-resistente Natriumkanal	13
1.6	Lokalanästhetika	15
1.6.1	Wirkweise der Lokalanästhetika	15
1.6.2	Lidocain	16
1.6.3	Monoethylglycinoxylidid (MEGX)	17
1.7	Trizyklische Antidepressiva	18
1.7.1	Wirkweise der Antidepressiva	18
1.7.2	Amitriptylin	19
1.7.3	Nortriptylin	19
1.8	Schmerzmessung und Dokumentation	20
1.9	Lidocaintest	21
1.10	Ziel und Fragestellung dieser Arbeit	21
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>23</b>
2.1	Medikamententests	24
2.1.1	Lidocaintest (1. Tag)	24
2.1.2	Amitriptylintest (2. Tag)	25
2.2	Untersuchungsgruppen	27
2.3	Messzeitpunkte und Parameter	27
2.4	Probengewinnung und laborchemische Analyse	28
2.4.1	Bestimmung der Lidocain- und MEGX-Konzentration	29
2.4.2	Bestimmung der Amitriptylin- und Nortriptylin-Konzentration	30
2.4.2.1	Testsubstanzen der Firma Chromosystems	30
2.3.2.2	Probenaufbereitung/-vorbereitung	30
2.4.3	HPLC-Anlage und Chromatographiebedingungen	31
2.4.3.1	HPLC-Anlage	31
2.4.3.2	Lidocain	32
2.4.3.3	MEGX	32
2.4.3.4	Amitriptylin und Nortriptylin	32
2.5	Statistische Analyse	33

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
3.1	Biometrische Daten der Patienten	34
3.2	Verlauf der Schmerzstärke der visuellen Analogskala (VAS)	35
3.2.1	Darstellung der absoluten Werte	35
3.2.2	Darstellung der prozentualen Schmerzreduktion	36
3.3	Korrelation der relativen Schmerzreduktion	37
3.4	Laborchemische Analysen	39
3.5	Korrelation zwischen Schmerzreduktion und Plasmaspiegelkonzentration	41
3.6	Hämodynamische Parameter	43
3.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	44
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>45</b>
4.1	Na <sup>+</sup> -Kanalblocker als Analgetika	45
4.2	Na <sup>+</sup> -Kanal blockierender Mechanismus der TCA	46
4.3	Korrelation der Schmerzreduktion und Plasmaspiegelkonzentrationen	48
4.4	Laboranalysen	49
4.5	Analgesiequalität	50
4.6	Klinische Parameter	51
4.7	Nebenwirkungen	51
4.8	Klinische Relevanz der Studie und ein Ausblick	52
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>Summary</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>63</b>
8.1	Tabellen	63
8.2	Abbildung einer VAS-Skala	66
8.3	Schriftliche Einverständniserklärung	67
8.4	Datenerhebungsbogen	68
8.5	Abkürzungen	69
8.6	Lebenslauf	70
8.7	Danksagung	72

## Liste der Abbildungen

<b>Abbildung 1:</b>	Sekundärstruktur der $\alpha$ -Untereinheit eines Natriumkanals	12
<b>Abbildung 2:</b>	Chemische Struktur von Lidocain	16
<b>Abbildung 3:</b>	Chemische Struktur von MEGX	17
<b>Abbildung 4:</b>	Chemische Struktur von Amitriptylin	19
<b>Abbildung 5:</b>	Chemische Struktur von Nortriptylin	19
<b>Abbildung 6:</b>	Schmerzreduktion unter Lidocain	35
<b>Abbildung 7:</b>	Schmerzreduktion unter Amitriptylin	35
<b>Abbildung 8:</b>	Änderung der Schmerzstärke im zeitlichen Verlauf	37
<b>Abbildung 9:</b>	Korrelation der maximalen relativen Schmerzreduktion nach der Injektion von Amitriptylin und Lidocain	38
<b>Abbildung 10:</b>	Plasmakonzentration von Lidocain und MEGX	39
<b>Abbildung 11:</b>	Plasmakonzentration von Amitriptylin	40
<b>Abbildung 12:</b>	Korrelation Schmerzreduktion mit Lidocainkonzentration	41
<b>Abbildung 13:</b>	Korrelation Schmerzreduktion mit Amitriptylinkonzentration	42
<b>Abbildung 14:</b>	Abbildung einer visuellen Analogskala	66

## Liste der Tabellen

<b>Tabelle 1:</b>	Testkit zur Bestimmung der Konzentration trizyklischer Antidepressiva	30
<b>Tabelle 2:</b>	Verteilung von Geschlecht, Alter, Größe, BMI der Patienten	34
<b>Tabelle 3:</b>	Patientenanzahl mit Abweichungen von den Normalwerten der Parameter Blutdruck und Herzfrequenz	43
<b>Tabelle 4:</b>	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	44
<b>Tabelle 5:</b>	Schmerzstärke	63
<b>Tabelle 6:</b>	Herzfrequenz	63
<b>Tabelle 7:</b>	Systolischer Blutdruck	64
<b>Tabelle 8:</b>	Diastolischer Blutdruck	64
<b>Tabelle 9:</b>	Plasmakonzentration von Lidocain und MEGX	65
<b>Tabelle 10:</b>	Plasmakonzentration von Amitriptylin und Nortriptylin	65

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Neuropathischer Schmerz

Nach der Definition der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) wird von neuropathischem Schmerz dann gesprochen, wenn eine Läsion oder Dysfunktion des zentralen oder peripheren Nervensystems die Ursache der Schmerzen darstellt. Die Klassifikation neuropathischer Schmerzen beruht unter anderem auf einer Einteilung nach der Krankheitsentität, der Beschreibung der anatomischen Verteilung sowie dem Nachweis pathohistologischer Veränderungen. In den letzten Jahren ist durch die Analyse von Tiermodellen, human-experimentellen und klinischen Untersuchungen eine wesentliche Erweiterung unseres Verständnisses neuropathischer Schmerzen entstanden. Diese Untersuchungen zeigen eindrucksvoll, dass die Entstehung und Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen nicht das Resultat eines einzelnen pathophysiologischen Mechanismus, sondern das Endprodukt einer geänderten peripheren, spinalen und supraspinalen Signalverarbeitung darstellt.

Die zurzeit angewandten Therapiealgorithmen berücksichtigen (a) die Therapie der zugrunde liegenden Ursache, (b) die Erzielung einer vollständigen oder zumindest teilweisen Analgesie durch pharmakologische und nicht-pharmakologische Methoden und (c) die Verbesserung der Schmerzbewältigung durch supportive psychologische Therapieverfahren. Die Effektivität der symptomatischen, pharmakologischen Behandlungsmaßnahmen, die im Rahmen der evidenzbasierten Medizin (EBM) aus randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppel-blinden Untersuchungen abgeleitet werden kann, gibt eine erste Orientierung für den Einsatz verschiedener Substanzgruppen. Zu diesen Medikamenten mit nachgewiesener Wirksamkeit nach Kriterien der EBM gehören insbesondere die trizyklischen Antidepressiva, Ionenkanalblocker, NMDA-Antagonisten, Baclofen, Opiate und Capsaicin.

Trizyklische Antidepressiva (TCA) entfalten ihre antidepressive Wirkung über eine zentralnervöse Serotonin/Noradrenalin-Reuptake-Hemmung. Neben der Therapie von Depressionen sind diese Substanzen häufig eingesetzte, adjuvante Medikamente in der Therapie neuropathischer Schmerzzustände (15). Die analgetische Wirkung ist allerdings nicht auf deren antidepressive Wirkung zurückzuführen, sondern wird sehr wahrscheinlich über andere, noch nicht genau verstandene Wirkmechanismen hervorgerufen. Als mögliche Mechanismen gelten die Aktivierung dezendrierender serotoninerger und noradrenerger



hemmender Bahnen oder Interaktionen mit Ionenkanälen des peripheren Nervensystems. Es sind jedoch nicht alle Antidepressiva für die Schmerztherapie geeignet. Eine Effizienz der neuen, selektiven Serotonin-Re-uptake-Hemmer (SSRI) ist nicht erwiesen. So unterscheidet sich beispielsweise der SSRI Fluoxetin bei der diabetischen Polyneuropathie in seiner analgetischen Wirkung nicht von Placebo, wohl aber die TCA Amitriptylin und Desipramin (51).

## 1.2 Physiologie der Nozizeption

Schmerzreize werden von Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) registriert und an das zentrale Nervensystem weitergeleitet. Bei den Nozizeptoren handelt es sich um freie Nervenendigungen, die hauptsächlich in der Adventitia kleiner Blut- und Lymphgefäße lokalisiert sind. Schmerzreize können sowohl von außen auf den Körper einwirken (mechanische, thermische Reize), als auch durch körpereigene Entzündungsmediatoren (z.B. Bradykinin, Serotonin) im Körper selbst entstehen.

An den in der Peripherie freiliegenden Nervenendigungen entsteht auf die oben beschriebenen Reize hin die „Information Schmerz“, die in Form von Aktionspotentialen zum Zentralnervensystem weitergeleitet wird, das geschieht entweder in myelinisierten A $\delta$ -Fasern oder in unmyelinisierten C-Fasern. Der Zellkörper der pseudounipolaren nozizeptiven afferenten Neurone liegt in den Spinalganglien. Die Stärke des Schmerzes wird durch die Anzahl der Impulse pro Zeit kodiert, die Lokalisation wird vermittelt durch die zum geschädigten Gewebe gehörenden Fasern. Die Erregung von A $\delta$ -Fasern führt zu einem hellen, gut lokalisierbaren und schnell auftretenden Schmerz, die Erregung von C-Fasern zu einem dumpfen, schlecht lokalisierbaren und spät einsetzenden Schmerz.

Die schmerzleitenden afferenten Fasern treten über die Hinterwurzel ins Rückenmark ein und werden in die Substantia gelatinosa des Hinterhorns auf die zweiten Neurone umgeschaltet. Die zweiten Neurone kreuzen im jeweiligen Rückenmarksegment auf die Gegenseite und steigen im kontralateralen Vorderseitenstrang zu den Thalamuskernen auf. Die zweiten Neurone haben auf dem entsprechenden Rückenmarksegment auch Verbindungen zu den motorischen und sympathischen Efferenzen, die motorische Fluchtreflexe und sympathische Reflexe auslösen können. Der Vorderseitenstrang gibt auf dem Weg zu den Thalamuskernen Kollateralen zur Formatio reticularis des Hirnstamms und zum aufsteigenden reticulären

aktivierenden System ab. Dadurch werden bei Schmerzen das Atem- und Kreislaufzentrum und der Wachheitsgrad beeinflusst. Von den Thalamuskernen aus verlaufenden Bahnen zum somatosensorischen Kortex, wo der Entstehungsort des Schmerzes erkannt wird, sowie zum limbischen System, wo die affektiv-emotionale Komponente des Schmerzes bewertet wird. Ferner wird bei Schmerzen das endokrine System stimuliert: Der Hypophysenvorderlappen schüttet ACTH und  $\beta$ -Endorphin zur Schmerzhemmung ins Blut aus.

Nozizeptoren sind keine einheitliche Sensorpopulation. Die Erregungsschwelle für mechanische, thermische und chemische Stimuli variieren. Dementsprechend spricht man von so genannten high- and low- threshold-Nozizeptoren. Kommt es zu einer Gewebeschädigung, wird eine Entzündungsreaktion in Gang gesetzt. Entzündungsmediatoren wie Bradykinin, Prostaglandin, Leukotriene, Substanz P, Serotonin, etc. werden freigesetzt. Sie erniedrigen die Erregungsschwelle von sogenannten high-threshold-Nozizeptoren und schlafenden Nozizeptoren. Leichte Stimuli, die normalerweise keinen Schmerz auslösen, werden jetzt als schmerzhaft wahrgenommen (65).

### **1.3 Pathophysiologie des neuropathischen Schmerzes**

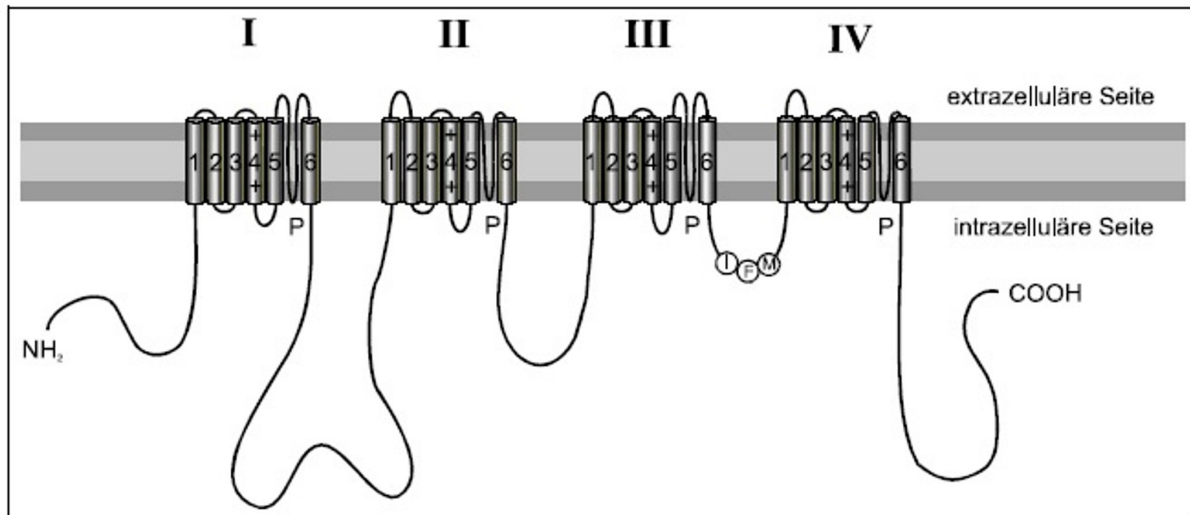
In den letzten Jahren haben sich Beweise angehäuft, dass neuronale TTX-resistente  $\text{Na}^+$ -Kanäle eine wichtige Rolle in der peripheren Nozizeption und in der Entstehung neuropathischer Schmerzsyndrome spielen. Den unterschiedlichen neuropathischen Schmerzsyndromen unterliegt eine veränderte Dichte von spannungsabhängigen Natriumkanälen, die durch eine periphere Nervenschädigung hervorgerufen wurde (45). Ergebnisse aus Studien (48) und elektrophysiologischen Experimenten (49) zeigten, dass die abnormale Akkumulation von  $\text{Na}^+$ -Kanälen in eine repetitive Aktivität von Nervenfasern resultieren kann. In zerstörten peripheren Nerven, welche spontan Aktionspotentiale abfeuern, wird das bisherige Depolarisationspotential verändert, indem das Verhältnis von TTX-sensiblen zu resistenten Kanälen verschoben wird. Dadurch wird dem letztgenannten Vorschub geleistet und die Grundlage für spontane Aktivität geschaffen (30;62;72). TTX-resistente  $\text{Na}^+$ -Kanäle ( $\text{Nav}1.8$ ) häufen sich nach einer peripheren Nervenverletzung an der verletzten Stelle (56) und sind essentiell für die spontane Aktivität in geschädigten sensorischen Axonen von Mäusen (68). Knockout Mäuse ohne  $\text{Nav}1.8$ -Kanäle zeigten eine Analgesie gegenüber schädigenden mechanischen Reizen und eine verzögerte Entwicklung

von inflammatorischer Hyperalgesie (4). Wie es scheint, sind TTX-resistente  $\text{Na}^+$ -Kanäle bedeutende Ziele für einen vermuteten antinozizeptiven Mechanismus.

Neuronale TTX-resistente  $\text{Na}^+$ -Kanäle primärer sensorischer Neurone von Spinalganglien haben im Vergleich zu TTX-sensiblen  $\text{Na}^+$ -Kanälen andere Eigenschaften: Aktivierungs- und Inaktivierungskinetiken sind langsamer, die Spannungsabhängigkeit der Aktivierung und Inaktivierung ist zu höheren Potentialen hin verschoben und die Kanäle erholen sich sehr schnell nach Inaktivierung (23). Aufgrund dieser elektrophysiologischen Eigenschaften sind diese Kanäle ideal für Impulsgenerierungen in einer ektopen Stelle unter pathophysiologischen Bedingungen.

## 1.4 Der Natriumkanal

Wie bereits oben beschrieben spielen Natriumkanäle eine wichtige Rolle im gesamten neuronalen System. Daher ist dieser Kanaltyp auch Gegenstand intensiver Forschungstätigkeit gewesen und ist dies immer noch. Primär-, sekundär- und zum größten Teil auch Tertiärstruktur, Aktivierungs- und Inaktivierungsverhalten sowie Reaktionen auf diverse Pharmaka sind bekannt. Der Natriumkanal besteht aus vier in der Aminosäuresequenz ähnlichen Motiven, den so genannten Domänen. Jede dieser vier Domänen enthält einen transmembranären Anteil, der aus sechs  $\alpha$ -Helices besteht. Die Domänen sind intrazellulär miteinander verbunden und bilden so als  $\alpha$ -Untereinheit die eigentliche funktionelle Kanalpore. Der Selektivitätsfilter dieses Kanals liegt wahrscheinlich auf einer zwischen den Segmenten fünf und sechs interponierten Schleife, die in das Innere der Kanalpore hineinragt. Dieser Selektivitätsfilter kann aufgrund der Größe und der Hydrathülle unterschiedlicher Ionen diese selektieren. Als Spannungssensoren fungieren positiv geladene Aminosäuren der S4-Segmente aller Domänen (siehe Abb. 1).



**Abbildung 1:** Sekundärstruktur der  $\alpha$ -Untereinheit eines Natriumkanals. Die transmembranären Segmente 4 enthalten den Spannungssensor, die Schleifen zwischen den Segmenten 5 und 6 (P) entsprechen wahrscheinlich dem Selektivfilter für  $\text{Na}^+$  Ionen. Das IFM-Peptid zwischen Domäne III und IV kann den Kanal durch Blockade der Pore inaktivieren (Abb. modifiziert nach Catterall (17), 1988).

Zusätzlich verfügt der Kanal noch über zwei intrazelluläre  $\beta$ -Untereinheiten, die insbesondere für die beschleunigte Kinetik des Kanals zuständig sind. Die Inaktivierung des Natriumkanals erfolgt durch einen Teil der Aminosäuresequenz zwischen den Domänen III und IV, der aus den Aminosäuren Isoleucin, Phenylalanin und Methionin (I, F, M) besteht. Dieser Tripeptid verschließt nach erfolgter Aktivierung die Membranpore von intrazellulär und bewirkt so die Inaktivierung (22). Natriumkanäle können also im Wesentlichen drei verschiedene Zustände annehmen. Diese Stadien werden im Allgemeinen als ruhend-aktivierbar, offen-aktivierbar und geschlossen-inaktivierbar bezeichnet.

Im Laufe eines Aktionspotentials durchläuft der Kanal diese Zustände. Im Ruhezustand ist der Kanal zur Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials geschlossen, jedoch jederzeit erregbar. Wird der Kanal nun durch ein benachbartes Aktionspotential depolarisiert, wird er aktiviert und öffnet sich. Natriumionen können durch den Kanal fließen und somit die Umkehrung des Membranpotentials bewirken. Nach der Öffnung geht der Kanal spontan in den inaktiven Zustand über, die Kanalpore ist wieder geschlossen, so dass die Repolarisierungsvorgänge zur Wiederherstellung des Ruhemembranpotentials anlaufen können. Diese Inaktivierung kann über zwei unterschiedlich schnelle Mechanismen ablaufen, sie hängt im Wesentlichen von der Dauer, der Größe und der Geschwindigkeit des depolarisierenden Impulses ab. Ist das Ruhemembranpotential am Ende der Refraktärzeit des

Kanals wiederhergestellt, gehen die Natriumkanäle erneut in den aktivierbaren Zustand über. Der normale Verlauf eines Aktionspotentials am Natriumkanal durchläuft also die Stadien geschlossen-aktivierbar, offen-aktiviert, geschlossen-inaktiviert und wiederum geschlossen-aktivierbar in dieser Reihenfolge. Nichtsdestotrotz ist der Übergang eines Kanals von einem Zustand in jedem anderen möglich, ohne eventuelle Zwischenstadien durchlaufen zu müssen. Die Art der verschiedenen Natriumkanäle wurde klassifiziert nach elektrophysiologischen Eigenschaften und molekularer Klonierung (31). Die resultierende Nomenklatur betrachtet diese Natriumkanäle als eine einzige Familie.  $Na_v1.1$ ,  $Na_v1.2$ ,  $Na_v1.3$ ,  $Na_v1.7$  sind die bis jetzt am gründlichsten untersuchte Gruppe bei dieser Analyse. Alle vier dieser Natriumkanäle sind hochgradig tetrodotoxin-sensibel und werden grob den Neuronen zugeordnet. Ihre Gene sind alle auf dem humanen Chromosom 2q23-24 lokalisiert, systematisch nach dem gemeinsamen evolutionären Ursprung.  $Na_v1.5$ ,  $Na_v1.8$  und  $Na_v1.9$  sind ebenfalls näher untersucht und ihre Aminosäuresequenz ist größer als die der vier Natriumkanäle, die auf dem Chromosom 2 codiert sind. Diese Natriumkanäle sind zu verschiedenen Graden Tetrodotoxin-resistent, obwohl sie sich nur an einer Position in der Aminosäuresequenz unterscheiden nämlich an der Domäne I. Sie kommen vor im Herzen ( $Na_v1.5$ ) und dorsalen Spinalganglienneuronen ( $Na_v1.8$  und  $1.9$ , (18;31). Ihre Genesequenz ist codiert auf dem menschlichen Chromosom 3p21-24. Abgesehen von den beiden näher untersuchten Gruppen existieren noch der  $Na_v1.4$ , der primär in der Skelettmuskulatur und der  $Na_v1.6$ , der im ZNS anzutreffen ist. Vor allem die beiden Natriumkanäle  $Na_v1.8$  und  $Na_v1.9$  sind für die periphere Nozizeption interessant und werden in der hier vorliegenden Arbeit näher betrachtet.

## **1.5 Der TTX-resistente Natriumkanal**

Tetrodotoxin, abgekürzt TTX, ist das Gift des japanischen Kugelfisches. Es ist ein Alkaloid, das aus der Leber und den Ovarien dieser Tiere gewonnen wird und schon 1964 erstmals als potenter und hochspezifischer Natriumkanalblocker beschrieben wurde (55). Bereits seit über zwanzig Jahren ist der TTX-resistente Natriumkanal mit seinen speziellen Eigenschaften bekannt. Nach seiner Entdeckung in sensorischen Ganglien der Maus (84) wurde er von diversen Arbeitsgruppen mit den unterschiedlichsten Untersuchungsmethoden (Mikroelektrodenteknik, intrazelluläre Perfusionstechnik, „patch-clamp“-Technik) charakterisiert (14;23;44;59;66;74;85). Hierbei ist zu erwähnen, dass der TTX-resistente

Natriumkanal nicht komplett unempfindlich gegen TTX ist, sondern erst durch eine mehr als 60.000-fach höhere TTX-Konzentration blockiert wird.

Elektrophysiologisch zeigt sich, dass TTX-resistente Natriumströme über eine um ca. 20 – 30 mV höhere Aktivierungs- und Inaktivierungsschwelle, eine langsamere Kinetik dieser Prozesse und eine deutlich schnellere Erholung von der Inaktivierung verfügen als TTX-sensitive Ströme (23). Mit Untersuchungen auf Einzelkanalebene konnte außerdem festgestellt werden, dass die Einzelkanalleitfähigkeit unter der TTX-sensitiver Natriumkanäle liegt (54;67;69).

Auch von molekularbiologischer Seite ist der TTX-resistente Natriumkanal inzwischen gut erforscht. Die dabei klonierten Kanalproteine, die in beiden Fällen in kleineren Spinalganglienzellen der Ratte vorkommen und in Frosch-Oozyten exprimiert werden, werden als  $\alpha$ -SNS (Arbeitsgruppe Wood, London, UK) bzw. PN3 (Arbeitsgruppe Hunter, Palo Alto, USA) bezeichnet (3;71). Letztere Arbeitsgruppe konnte 1998 auch den humanen TTX-resistenten Natriumkanal klonieren und so dessen Existenz im menschlichen Nervensystem beweisen (63). Dadurch gewinnt die Forschung an diesem Kanaltyp an klinischer Relevanz. In der Nomenklatur spannungsabhängiger Natriumkanäle entsprechen TTX-resistente Natriumkanäle dem  $Na_v1.8$  und  $Na_v1.9$ .

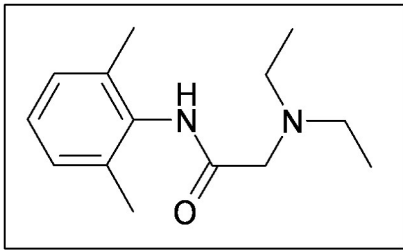
Von besonderem Interesse ist dabei die Bedeutung dieser Kanäle für die Schmerztherapie. Verschiedene Anhaltspunkte sprechen dafür, dass gerade der  $Na_v1.8$  Kanal bei der Entstehung und Weiterleitung von Impulsen im peripheren Schmerzsystem eine wichtige Rolle spielt. Zum einen kommt dieser TTX-resistente Natriumkanal an kleinen Spinalganglienzellen vor wie durch Immunhistochemie und in situ-Hybridisierungen bestätigt (3;71). Diese Zellen sind mit den als Schmerzfasern bekannten, langsam leitenden A $\delta$ - und C-Fasern verbunden (34) und können TTX-resistente Aktionspotentiale ausbilden (82;84). Zum anderen ist die bereits oben beschriebene langsame Kinetik zu langsam für die hohen Weiterleitungsgeschwindigkeiten von dicken myelinisierten Nervenfasern, für die langsam leitenden nozizeptiven Fasern reicht sie jedoch aus. Des Weiteren konnte der TTX-resistente Strom kleiner Spinalganglienzellen durch verschiedene Nozizeptor-sensibilisierende Substanzen wie Prostaglandin E, Adenosin und Serotonin erhöht werden (24). Als letzter Anhaltspunkt lässt sich anführen, dass gerade im Milieu neuropathisch geschädigter Fasern, die über ein depolarisiertes Membranpotential verfügen, der TTX-resistente Natriumkanal durch seine Eigenschaft immer noch zur Impulsenstehung und –weiterleitung beitragen kann. Die Dauerschmerzhaftigkeit einer Neuropathie ist durch die schnellere Erholungszeit von der Inaktivierung erklärbar, die die repetitive Erregung erleichtert.

## 1.6 Lokalanästhetika

### 1.6.1 Wirkweise der Lokalanästhetika

Lokalanästhetika sind klassische Blocker spannungsabhängiger Natriumkanäle, die Interaktionen von Lokalanästhetika mit der Porenwand der Natriumkanäle sind daher eingehend untersucht. Die Bindungsstelle für diese Substanzen liegt dabei innerhalb der Pore auf dem Segment S6 der Domäne IV (64). Bindet ein Molekül an diesem Ort, so wird der Ionenfluß durch diesen Kanal verhindert. Die Bindung erfolgt nach dem Massen-Wirkungs-Gesetz, die daraus resultierende Blockade ist konzentrationsabhängig und damit reversibel. Wird der Natriumstrom wiederholt ausgelöst, verstärkt sich die Blockade, was als phasischer oder „use-dependent“ Block bezeichnet wird (13). Als Erklärung für dieses Phänomen bestehen zurzeit zwei Hypothesen. Die am häufigsten verwendete Theorie ist die „Modulated Receptor Hypothesis“ (36;37). In ihr wird davon ausgegangen, dass der Natriumkanal im aktivierten und vor allem im inaktivierten Zustand eine deutliche Affinität zu dem Lokalanästhetikumsmolekül hat. Eine Bindung, die während der Auslösung eines Stroms stattgefunden hat, löst sich im nachfolgenden Ruhezustand nur langsam, so dass sich bei einem schnell folgenden Impuls die Blockade verstärkt. Dies wiederholt sich bei jeder weiteren folgenden Kanalaktivierung, bis die Blockade als Maximum einen Gleichgewichtszustand erreicht. Als zweites Modell fungiert die „Guarded Receptor Hypothesis“ (75). Hierbei wird davon ausgegangen, dass die Affinität des Kanals zum Lokalanästhetikum gleich bleibt, jedoch der Weg des Lokalanästhetikums an seine Bindungsstelle im Ruhezustand des Kanals erschwert ist. Erst durch eine Konformationsänderung während der Aktivierungs- und Inaktivierungsphase wird der Zustand zur Bindungsstelle freigegeben, wodurch die blockierende Wirkung eintreten kann. Der use-dependent Block bewirkt, dass Lokalanästhetika bereits in niedrigen Konzentrationen eine dämpfende Wirkung auf Zellen mit schneller repetitiver Erregung haben.

## 1.6.2 Lidocain



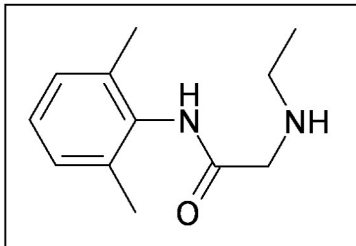
**Abbildung 2:** Chemische Struktur von Lidocain

Nach der Extraktion des Alkaloids Erythroxyton durch Gaedecke (1855) und der Isolierung des Kokains durch Niemann (1860) stand ab 1884 erstmalig das von Koller eingesetzte Lokalanästhetikum Kokain zur Verfügung. Nebenwirkungen wie Suchterscheinungen und Allergien forderten Neuentwicklungen des Benzooesäureresters Kokain. Während zunächst die Infiltrationsanästhesie mit Kokain das Feld beherrschte, wurden in den folgenden Jahren die gezielten Betäubungsverfahren in Form verschiedener Leitungsanästhesien populär. Die Anwendung dieser Techniken wurde mit der Einführung von Kokainpräparaten, vor allem dem 1905 eingeführten Novocain, und der gleichzeitigen Adrenalingabe als Vasopressor weitgehend gefahrlos. Lidocain (Abb. 2) wurde 1943 durch den Stockholmer Löfgren präsentiert. Das Amidderivat der Diethylaminoacetsäure zeigte eine deutlich reduzierte Allergierate. Als Lokalanästhetikum wird es zu Infiltrations-, Leitungs-, Oberflächen-, Spinal- und Epiduralanästhesie eingesetzt. Es wirkt über eine Blockade der Natriumkanäle und verhindert so am peripheren Nerv die Weiterleitung der Aktionspotentiale. Es kann auch zur systemischen Schmerztherapie eingesetzt werden, muss jedoch wegen seines hohen First-Pass-Effektes, der den Wirkungsverlust bei der Erstpassage durch die Leber darstellt, hierbei intravenös appliziert werden und wird daher meist nur zu Diagnosezwecken benutzt. Die systemische Lidocaininjektion ist ein in der Schmerztherapie etabliertes Verfahren, um herauszufinden ob ein neuropathischer Schmerz für Natriumkanal-blockierende Pharmaka sensibel ist. Entsprechend der Einteilung von Vaughan Williams gehört es zur Gruppe der Klasse IB-Antiarrhythmika. Am Herzen hemmt es den schnellen Na<sup>+</sup>-Einstrom der Schrittmacherzellen und wird deshalb auch als membranstabilisierendes Antiarrhythmikum zur Akutbehandlung ventrikulärer Extrasystolen und ventrikulärer Tachykardien eingesetzt. Als Nebenwirkungen sind Schwindel, Somnolenz, Krämpfe und Blutdruckabfälle bekannt.



Chemisch gesehen handelt es sich um 2-Diethylamino-N-[2,6-Dimethylphenyl]-Acetamid mit der Summenformel  $C_{14}H_{22}N_2O$  und einem Molekulargewicht von 234,3 g/mol.

### 1.6.3 Monoethylglycinoxylidid (MEGX)



**Abbildung 3:** Chemische Struktur von MEGX

Lidocain wird in der menschlichen Leber Cytochrom-P450 CYP3A4 vermittelt und durch eine oxidative N-Dealkylation in Monoethylglycinoxylidid (MEGX, Abb. 3) metabolisiert (8). Es besitzt ebenfalls einen Natriumkanal-blockierenden Effekt wie die Arbeitsgruppe Bräu *et al.* 1999 herausgefunden hat. Die Metabolisierung ist hierbei insbesondere vom hepatischen Blutfluss abhängig, wird aber auch von der Metabolisierungskapazität der Leber beeinflusst (57). Im Jahre 1977 wiesen Forrest und seine Mitarbeiter erstmals daraufhin, dass die Metabolisierung von Lidocain bei chronisch Leberkranken beeinträchtigt ist (26). Im Jahre 1987 wurde ein MEGX-Test als neuer Test zur Leberfunktionsdiagnostik eingeführt (58). Bei MEGX handelt es sich chemischen um 3-Hydroxy- $\omega$ -Monoethyl-Amino-2,6-Dimethylacetanilide mit der Summenformel  $C_{12}H_{17}N_2O$  und einem Molekulargewicht von 205,3 g/mol.

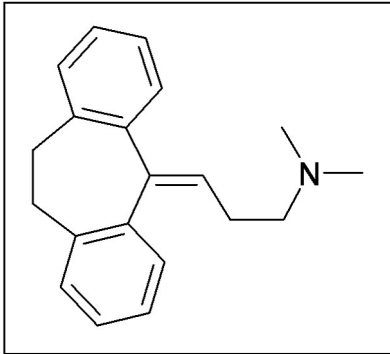
## 1.7 Trizyklische Antidepressiva

### 1.7.1 Wirkweise der Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva (TCA) werden seit 1960 zur klinischen Behandlung von Patienten mit einer Major-Depression eingesetzt (6). Die therapeutische Wirkung der TCA findet vor allem im Zentralen Nervensystem statt, basierend auf einer 5-HT<sub>2</sub> Serotonin- und Noradrenalinrezeptor Reuptake Inhibition und einem  $\alpha_2$ -adrenergen Antagonismus (77).

Antidepressiva werden außerdem als Adjuvantien in der Therapie chronischer Schmerzsyndrome eingesetzt. Unter diesen sind die trizyklischen Antidepressiva, die welche verwendet werden. Bei diesen Agentien wurde herausgefunden, dass sie einen milden bis moderaten analgetischen Effekt auf chronische Schmerzen besitzen (47). Eine Metaanalyse von 39 Placebokontrollierten Studien von Antidepressiva induzierter Analgesie bei chronischen Schmerzsyndromen (60) ließ darauf schließen, dass chronische Schmerzpatienten davon profitieren, wenn sie Antidepressiva erhalten, indem sie eine geringere Schmerzstärke haben als 74% aller Patienten, welche Placebo erhielten (5). In Studien über die Effektivität unter Patienten mit chronischen Schmerzen (47;50;60), wirkten die Antidepressiva unabhängig von jeglichem Effekt auf die Psyche. Es konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit bei geringeren Dosen als denjenigen, die für die Behandlung von Depressionen benötigt werden, eintrat und der analgetische Effekt schneller induziert werden konnte, statt der 1-3 Wochen zur Beobachtung eines schwachen antidepressiven Effektes. Die Arbeitsgruppen Bouckoms *et al.* (9) und Jensen *et al.* (38) vermuten, dass TCA durch eine Erhöhung inhibitorisch absteigender kortikaler, supraspinaler und spinaler Bahnen wirken, welche durch Norepinephrin und Serotonin vermittelt werden. Diese Bahnen scheinen die nozizeptive Transmission von Schmerz von der Peripherie zum zentralen Nervensystem zu modulieren; zusätzlich spielen serotenerge Bahnen eine Rolle in der Modulation der Effekte der Endorphine. Diese Ergebnisse deuten auf einen Wirkmechanismus der Schmerzenreduktion hin, der fundamental verschieden ist von jeglichem Effekt bei einer zugrunde liegenden Depression.

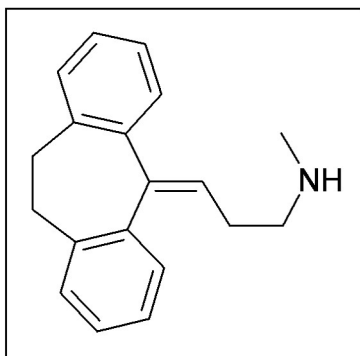
## 1.7.2 Amitriptylin



**Abbildung 4:** Chemische Struktur von Amitriptylin

Amitriptylin (Abb. 4) gehört zur Gruppe der trizyklischen Antidepressiva. Es ist eingeteilt in die Untergruppen der Dibenzocycloheptadien-Derivate und wird eingesetzt bei endogenen Depressionen, vor allem bei Patienten mit einer akuten Erregung. Es wirkt hier stimmungsaufhellend und vor allem psychomotorisch dämpfend. Amitriptylin ist 3-(10,11-Dihydro-5H-Dibenzo-[a,d]Cyclohepten-5-Ylidene)-N,N-Dimethyl-1-Propanamine mit der Summenformel  $C_{20}H_{23}N$  und einem Molekulargewicht von 277,4 g/mol.

## 1.7.3 Nortriptylin



**Abbildung 5:** Chemische Struktur von Nortriptylin

Nortriptylin (Abb. 5) gehört ebenfalls zu der Substanzgruppe der trizyklischen Antidepressiva und ist auch Stoffwechselprodukt von Amitriptylin. Es wird verwendet bei leichten bis

mittelschweren Depressionen, die überwiegend mit Angst und Unruhegefühlen einhergehen. Seine Wirkung ist stimmungsaufhellend, psychomotorisch aktivierend und antriebssteigernd. Aus chemischer Sicht handelt es sich bei Nortriptylin um 3-(10,11-Dihydro-5H-Dibenzo[a,d]Cyclohepten-5-Ylidene)-N-Methyl-1-Propanamine mit der Summenformel  $C_{19}H_{22}N$  und einem Molekulargewicht von 263,3 g/mol.

## 1.8 Schmerzmessung und Dokumentation

Für eine adäquate Schmerztherapie ist eine Schmerzmessung und –dokumentation notwendig. Dieser Tatsache wird allerdings im klinischen Alltag nur selten Rechnung getragen. Wie bereits dargestellt, ist der chronische Schmerz ein komplexes psychophysisches Erlebnis, das nur schwer zu quantifizieren ist. Dennoch stehen heute verschiedene Verfahren zur subjektiven Schmerzmessung zur Verfügung. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die so genannten Kategorial- und Analogskalen (19;76).

Kategorialskalen enthalten eine begrenzte Zahl von verbalen Schmerzdeskriptoren, die sich sowohl auf die Intensität als auch auf den Charakter des Schmerzes beziehen können (geringer, mäßiger, stärker, maximal vorstellbarer Schmerz oder leicht, lästig, störend, schrecklich, quälend). Nachteilig an diesem, für die Patienten leicht verständlichen Verfahren ist, dass Lage und Abstände der deskriptiven Begriffe nicht exakt definiert bzw. konstant sind, weshalb keine quantitative Messung möglich ist (27). Ein umfassendes, international weit verbreitetes, mehrdimensionales Instrumentarium stellt das McGill Pain Questionnaire dar, das überwiegend in der chronischen Schmerztherapie zur Anwendung kommt (53).

Bei den Analogskalen wird der Patient aufgefordert, die Empfindungsstärke in einem vorgegebenen Kontinuum einzuordnen. Hier haben die visuellen Analogskalen die weiteste Verbreitung gefunden.

Die im Rechenschieberformat konzipierte Skala hat sich bewährt und wurde auch in dieser Untersuchung eingesetzt (80). Dabei handelt es sich um einen 10 cm langen Balken, dessen linkes Skalende dem Extrem „überhaupt kein Schmerz“ und das rechte dem „maximal vorstellbaren Schmerz“ entspricht. Die von uns verwendete Skala hat noch eine zusätzliche Beschriftung. Auf der Skalentrückseite, für den Patienten nicht einsehbar, ist dem Balken entsprechend ein Lineal mit den Werten von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximal vorstellbarer Schmerz) aufgetragen, siehe auch Abbildung 14 im Anhang. Vorteile dieses Skalentyps sind die einfache Handhabung in Kombination mit guter statistischer Auswertbarkeit.

Numerische Ratingskalen stellen einen Kompromiss zwischen den verbalen Deskriptoren und den visuellen Analogskalen dar, hierbei muss der Patient eine Zahl zwischen 0 und 10 nennen, die seine Schmerzintensität am besten beschreibt, wobei die Extreme wie bei der VAS definiert sind (39).

## **1.9 Lidocaintest**

Der Lidocaintest ist ein in der Schmerztherapie etabliertes Verfahren, um herauszufinden ob ein neuropathischer Schmerz für Natriumkanal-blockierende Pharmaka sensibel ist. Hierzu wird dem Patienten zunächst 1mg/kg KG Lidocain unter Herz-Kreislaufüberwachung injiziert und die Schmerzreduktion bestimmt. Kommt es zu keiner ausreichenden Schmerzreduktion, kann die Dosierung auf 2 mg/kg KG bis zu maximal 4 mg/kg KG erhöht werden. Kommt es hierbei ebenfalls zu keiner Schmerzreduktion, so muss davon ausgegangen werden, dass der Schmerz nicht für Natriumkanal-blockierende Medikamente empfindlich ist.

## **1.10 Ziel und Fragestellung dieser Arbeit**

Ähnlich wie Lidocain und Carbamazepin besitzen auch trizyklische Antidepressiva Natriumkanal-blockierende Eigenschaften, was unter anderem die arrhythmogene Wirkung dieser Substanzklasse erklärt. Von unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass vor allem für das Schmerzsystem spezifische Tetrodotoxin-resistente Natriumkanäle unter pathophysiologischen Bedingungen (depolarisiertes Membranpotential und hohe Aktionspotentialfrequenz) bereits durch sehr niedrige Konzentrationen von Lidocain, Carbamazepin oder Amitriptylin blockiert werden (11). Dieser gemeinsame Wirkmechanismus würde somit die von der antidepressiven Wirkung unabhängige analgetische Potenz des Amitriptylins erklären. Wenn tatsächlich Amitriptylin sowie andere trizyklische Antidepressiva nach systemischer Gabe eine Natriumkanal-vermittelte analgetische Wirkung entfalten, müsste eine Schmerzreduktion bei Plasmakonzentrationen erreicht werden, die in vitro unter pathophysiologischen Bedingungen eine deutliche Reduktion der Erregbarkeit TTX-resistenter Natriumkanäle hervorruft.

Bei Patienten, die an einem neuropathischen Schmerzsyndrom erkrankt sind, soll die analgetische Wirkung des Natriumkanal-Blockers Lidocain im Vergleich zu dem

trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin untersucht werden. Hierzu soll zunächst festgestellt werden, ob und bei welchen Plasmakonzentrationen Schmerzfreiheit durch Lidocain eintritt, um so einen möglichen Natriumkanal-vermittelten Effekt zu identifizieren. Im nächsten Schritt wird dem Patienten das trizyklische Antidepressivum verabreicht und ebenfalls geprüft, ob und bei welcher Konzentration Schmerzfreiheit eintritt. Aktive Abbauprodukte der Medikamente (Nortriptylin, MEGX) werden hierbei ebenfalls berücksichtigt. Mittels „Patch-Clamp“-Untersuchungen wurden zuvor Konzentrations-Inhibitionsbeziehungen für die untersuchten Pharmaka ermittelt. Durch Korrelation der Schmerzstärke mit der jeweiligen Plasmakonzentration und Vergleich mit der Natriumkanal-blockierenden Potenz der jeweiligen Substanz soll herausgefunden werden, ob die analgetische Wirkung trizyklischer Antidepressiva Natriumkanal-vermittelt ist und sich damit von der bekannten antidepressiven Wirkung (Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Hemmung) unterscheidet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind auf dem deutschen Schmerzkongress 2005 in Bremen (Ranosch *et al.*, 2005) vorgestellt worden.

## 2 Patienten und Methoden

Die vorliegende Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität geprüft und ihrer Darstellung wurde zugestimmt. Die Studie wurde als prospektiv-kontrollierte klinische Studie durchgeführt.

Insgesamt nahmen 26 Patienten im Alter von 33 bis 78 Jahren an der Untersuchung teil, die sich elektiv einer stationären Neuanpassung ihrer bisherigen Schmerzmedikation unterzogen.

In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen die an einem neuropathischen Schmerzsyndrom (z.B. Postzosterneuralgie, Phantomschmerz, Trigeminusneuralgie oder unspezifische Schmerzen nach Nervenverletzungen) erkrankt sind und keine für die Medikamente Lidocain und Amitriptylin bekannten Kontraindikationen aufwiesen. Als typische Nebenwirkungen oder Komplikationen waren zu erwarten: Herzrhythmusstörungen, Blockbilder, Hypotonie, allergische Reaktionen, Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Schwindel, Übelkeit, Sehstörungen, Ohrensausen, Tremor, Innere Unruhe, Sedierung, Müdigkeit, zerebraler Krampfanfälle, Benommenheit bzw. Bewusstlosigkeit.

Als Ausschlusskriterien galten: die bekannten Kontraindikationen gegen die Applikation von trizyklischen Antidepressiva (kardiovaskuläre Erkrankungen, ein bekanntes Krampfleiden oder andere neurologische Defizite), mangelnde Kooperationsfähigkeit des Patienten, eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika bzw. trizyklische Antidepressiva, Drogen- und Analgetikaabusus und eine vorbestehende Medikation mit tri-/tetrazyklischen Antidepressiva bzw. Antikonvulsiva. Blockbilder und vor allem QT-Zeit Verlängerungen im EKG galten ebenso als Ausschlusskriterien.

Zu einem sofortigen Abbruch der Studie kam es beim Auftreten von Nebenwirkungen wie z.B. Herzrhythmusstörungen, zerebraler Krampfanfall, Unverträglichkeitsreaktionen (stärkerer Schwindel, Übelkeit) und allergischen Reaktionen.

Die Patienten wurden am Vortag des ersten Medikamententests ausführlich über das Studienziel, Risiken sowie den Studienablauf aufgeklärt und gaben alle schriftlich ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung. Anschließend wurde ihnen der Gebrauch der visuellen Analogskala erläutert, eine körperliche Untersuchung durchgeführt und ein Ruhe-EKG mit 12-Kanal-Ableitung geschrieben.

Des Weiteren wurden die biographischen und biometrischen Daten zur Dosisberechnung erhoben. Den Patienten wurde freigestellt zur jeder Zeit die Studie auf Ihren Wunsch, ohne Nennung von Gründen zu beenden.

## 2.1 Medikamententests

### 2.1.1 Lidocaintest (1. Tag)

Für den Lidocaintest wurden 2 mg/kg KG (20 mg/ml unverdünnte Lidocain-Injektionslösung) über Perfusor appliziert. Die Programmierung des Perfusors (*Typ: Perfusor<sup>®</sup> segura FT, Fa. Braun, Melsungen*) erfolgte nach den unten genannten Formeln, mit der Absicht, die gewählte Dosis innerhalb von 10 Minuten zu applizieren.

*Injizierte Menge (2 mg / kg KG)*

*Infundierte Menge (ml) = KG (kg) \* 0.1*

*Infusionsgeschwindigkeit (ml/h) = 6 \* infundierte Menge (ml)*

Die errechnete Menge, korrigiert um zuzüglich 3 ml für das Schlauchsystem, wurde in einer Perfussorspritze (*BD-Perfusion<sup>™</sup>, BD Drogheda, Drogheda, Irland*) aufgezogen. Ein 3-Kanal Monitor-EKG und ein automatisches Intervall gesteuertes Blutdruckmessgerät mit integrierter Pulsoximetrie (*Life Sign<sup>™</sup>, Welch Allyn<sup>®</sup>, NC, U.S.A.*) wurden zur Patientenüberwachung eingesetzt. Desweiteren wurden 250 ml einer 0,9%ige NaCl – Infusion, 4 Lithium-Heparinat Monovetten (*S-Monovette, Fa. Sarstedt, Nümbrecht*) und vier 10 ml Spritzen zur Blutentnahme benötigt. Mit diesen Spritzen wurde vor den eigentlichen Blutentnahmen zunächst ein ml Vollblut entnommen und verworfen. Zusätzliche Materialien waren ein 3-Wegehahnssystem, eine 1,1 x 33 mm (rosa) und 1,3 x 45 mm (grün) Venenverweilkanüle, Fixiermaterial, sterile Tupfer sowie ein Stauband bzw. Blutdruckmanschette.

Im Patientenzimmer wurden das 3-Kanal EKG, die Blutdruckmessung und Pulsoximetrie zur vitalen Patientenüberwachung angeschlossen. Die zwei Venenverweilkanülen wurden jeweils in eine Vene des rechten und linken Unterarms (1,3 x 45 mm) bzw. Handrückens (1,1 x 33 mm) gelegt. An der 1,3 x 45 mm Venenverweilkanüle wurde ein 3-Wegehahn befestigt und



eine Infusion mit 250 ml 0,9%iger NaCl-Lösung angeschlossen, da die Blutentnahme kontralateral erfolgen sollte. Die langsame Infundierung der 0,9%igen NaCl-Lösung sollte die Koagulation des Blutes in der Venenverweilkanüle verhindern. An der ipsilateralen Hand wurde an die 1,1 x 33 mm Venenverweilkanüle das Perfusorsystem mit der Lidocainmedikation angeschlossen. Danach erfolgte die Bestimmung der aktuellen Schmerzstärke anhand einer visuellen Analogskala sowie Herzfrequenz und Blutdruck.

Zeitgleich mit Beginn der Medikamenteninfundierung, wurde die Zeit mit einer Stoppuhr mit Erinnerungssignalton für die Blutentnahmen gestartet. Die Patienten wurden gebeten, aufmerksam auf ihr Allgemeinbefinden zu achten und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sofort mitzuteilen. Typische Nebenwirkungen wie perorales Taubheitsgefühl, metallischer Geschmack, Hitzegefühl, Schwindel, Ohrensausen und Benommenheit wurden erfragt. Nach 5 Minuten erfolgte die zweite Bestimmung der Schmerzstärke mittels visueller Analogskala mit anschließender Blutentnahme. Zur venösen Stauung benutzten wir eine manuelle Blutdruckmanschette, der Stauungsdruck entsprach dem diastolischen Blutdruck. Vor der eigentlichen Blutabnahme wurde mittels 10 ml Einmalspritzen ein Milliliter Blut entnommen und verworfen, erst anschließend erfolgte die eigentliche Blutentnahme mittels Lithium-Heparinat Monovetten. Nach der Blutentnahme wurde das System mit der 0,9 %igen NaCl-Lösung gespült. Es wurden VAS, Blutdruck, Herzfrequenz und UAW protokolliert, das Procedere wurde nach 10, 20 und 30 Minuten wiederholt. Nach 10 Minuten war das Medikament vollständig injiziert und das Perfusorsystem wurde entfernt, die Venenverweilkanüle mit 1 ml 0,9%iger NaCl-Lösung gespült und anschließend mit einem Mandrin verschlossen. Das gleiche Procedere erfolgte an der anderen Venenverweilkanüle nach Beendigung der letzten Blutentnahme. Eine Fixierung der beiden Venenverweilkanülen erfolgte beidseits mit einer elastischen Mullbinde. Die Überwachung des Patienten wurde eine Stunde nach der letzten Lidocaingabe beendet.

### **2.1.2 Amitriptylintest (2. Tag)**

Der Amitriptylintest am folgenden Tag setzte ebenfalls eine mindestens 10-stündige Nahrungskarenz der Patienten voraus. Die zu infundierende Amitriptylinmenge und Infusionsgeschwindigkeit wurden berechnet und der Perfusor programmiert. Es wurden 1 mg/kg KG, bei 50 mg/2 ml zuzüglich 3 ml unverdünnter NaCl-Injektionslösung appliziert.

Mit den nachfolgenden Formeln wurde eine Injektionszeit des Perfusors von 30 Minuten erreicht.

*Injizierte Menge (1 mg / kg KG)*

*Infundierte Menge (ml) = KG (kg) \* 0.1*

*Infusionsgeschwindigkeit (ml/h) = 2 \* infundierte Menge (ml)*

Die errechnete Menge korrigiert um zusätzlich 3 ml für das Schlauchsystem wurde ebenfalls in einer Perfusorspritze der Firma Braun aufgezogen. Die Überwachung des Patienten erfolgte analog zum Lidocaintest. Des Weiteren verwendeten wir eine 250 und 500 ml 0,9%iger NaCl-Infusionslösung, 4 Lithium-Heparinat Monovetten und vier 10 ml Spritzen zur Blutentnahme. Die beiden Venenverweilkanülen wurden mit 10 ml 0,9%iger NaCl-Lösung auf ihre Durchgängigkeit sowie ihr Aspirationsvermögen überprüft und gegebenenfalls erneuert. 3-Wegehähne wurden anschließend an die Venenverweilkanülen angeschlossen. Die 250 ml 0,9%ige NaCl-Lösung und das Perfusersystem mit der Amitriptylin-Medikation wurden an den 3-Wege Anschluss der 1,1 x 33 ml Venenverweilkanüle angeschlossen. Die zusätzliche Verdünnung des Amitriptylins durch eine langsam tropfende NaCl-Infusion wurde notwendig, da Patienten in den Vorversuchen über schmerzhaftes Venenreizungen durch das Amitriptylin berichteten. Der Versuchsaufbau zur Blutentnahme an der 1,3 x 45 mm Venenverweilkanüle ist mit dem des Lidocaintests identisch. Danach erfolgte die Bestimmung der Schmerzstärke mittels VAS-Skala und des Blutdrucks sowie der Herzfrequenz. Zur Vorbeugung einer Hypoxie bei eventuell auftretender Sedierung wurde Sauerstoff 3 l/min über eine Nasensonde appliziert.

Mit dem Beginn der Medikamenteninfundierung wurde eine Stoppuhr mit einem programmierten Signalton zum Zeitpunkt der Blutentnahmen gestartet. Der Patient wurde gebeten subjektive Veränderungen seines Allgemeinbefindens unmittelbar mitzuteilen. Nach 15 Minuten erfolgte die erste Einschätzung der Schmerzreduktion mittels visueller Analogskala mit anschließender Blutentnahme, dieses Procedere war identisch mit dem des Lidocaintests. Dokumentiert wurden Schmerzstärke laut VAS, Blutdruck und Herzfrequenz sowie UAW. Das Procedere wurde nach 30, 60 und 120 Minuten erneut durchgeführt. Nach 30 Minuten war das Medikament vollständig injiziert, Perfusersystem und NaCl-Infusion wurden entfernt, die Venenverweilkanüle verschlossen und fixiert. Die kontralaterale Venenverweilkanüle wurde nach der letzten Blutentnahme entfernt. Die Patienten wurden nach Versuchsende weitere 60 Minuten überwacht.

## 2.2 Untersuchungsgruppen

Am ersten Tag erhielten alle Patienten Lidocain und am zweiten Amitriptylin. In den Vorversuchen zeigte sich, dass die Patienten aufgrund der charakteristischen Nebenwirkungen von Lidocain und Amitriptylin jederzeit in der Lage waren, Verum von Placebo zu unterscheiden. Deshalb wurde im Studiendesign auf eine Placebokontrolle verzichtet.

## 2.3 Messzeitpunkte und Parameter

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich jeweils vom Beginn der Medikamentenapplikation bis 30 Minuten danach bei Lidocain und 120 Minuten danach bei Amitriptylin.

### Folgende Messzeitpunkte wurden definiert.

#### **Lidocaintest**

- MZP 1: vor Beginn der Medikamentenapplikation
- MZP 2: 5 Minuten nach Beginn der Medikamentenapplikation
- MZP 3: 10 Minuten nach Beginn der Medikamentenapplikation
- MZP 4: 20 Minuten nach Beginn der Medikamentenapplikation
- MZP 5: 30 Minuten nach Beginn der Medikamentenapplikation

#### **Amitriptylintest**

- MZP 1: vor Beginn der Medikamentenapplikation
- MZP 2: 15 Minuten nach Beginn der Medikamentenapplikation
- MZP 3: 30 Minuten nach Beginn der Medikamentenapplikation
- MZP 4: 60 Minuten nach Beginn der Medikamentenapplikation
- MZP 5: 120 Minuten nach Beginn der Medikamentenapplikation

### **Folgende Parameter wurden für die Studie bestimmt:**

- Schmerzintensität mittels einer visuellen Analogskala (VAS)
- Herzfrequenz und Blutdruck (systolischer und diastolischer Blutdruckwert)
- Plasmaspiegel im venösen Blut von Lidocain, MEGX, Amitriptylin, Nortriptylin
- Nebenwirkungen des Lokalanästhetikums Lidocain (*Xylocain*<sup>®</sup>, *AstraZeneca, Wedel*) und des trizyklischen Antidepressivums Amitriptylin (*Saroten*<sup>®</sup>, *Bayer Vital, Leverkusen*)

## **2.4 Probengewinnung und laborchemische Analyse**

Die venösen Blutproben wurden direkt nach der Abnahme bei 4000 Umdrehungen pro Minute für fünf Minuten zentrifugiert (*Hettich EBA 3S Zentrifuge, Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen*), das erhaltene Serum wurde abpipetiert und sofort bei -18<sup>0</sup>C tiefgefroren (*Bosch GSD 3510 Gefrierschrank, Robert Bosch GmbH, Stuttgart*). Alle Reagenzgläser wurden mit einem codierten Patientenaufkleber, A./L.-Test und Probennummer beschriftet.

Zur Bestimmung der Lidocainkonzentration im Patientenplasma wurden die gesammelten Proben aufgetaut und die Plasma-Lidocainkonzentration mittels HPLC bestimmt. Die entsprechende Technik zur Probenaufbereitung und Analyse wurde in unserer Abteilung entwickelt, Details können aus der Publikation von Adams *et al.* (2) entnommen werden. Die Bestimmung von MEGX (Monoethylglycinxylylid) wurde folgendermaßen vorgenommen: MEGX ist ein Stoffwechselprodukt von Lidocain, das ebenfalls Natriumkanal-blockierende Eigenschaften aufweist und damit schmerztherapeutisch wirksam ist. Die MEGX-Konzentration im Serum wurde in unserem Labor analog zur Lidocainbestimmung mittels HPLC bestimmt.

Die Bestimmung der Plasmaspiegel von Amitriptylin und Nortriptylin erfolgte mittels HPLC-Anlage mit allgemein erhältlichen Substanzen, Plasmen und Testenzymen nach den Angaben des Herstellers Chromosystems, so dass im folgenden nur die Prinzipien des Tests beschrieben werden. Für die detaillierte Durchführung wird auf die Anleitung des Herstellers verwiesen.

### 2.4.1 Bestimmung der Lidocain und MEGX-Konzentration

Die Plasmaproben wurden zum Auftauen aus den Tiefkühlgeräten genommen. In der Zeit wurden pro Probe zwei Glasröhrchen und ein HPLC-Analysegerät mit der laufenden Probennummer beschriftet, um Verwechslungen zu vermeiden. Nach dem Auftauen wurden die Plasmaproben in ihren Polypropylengefäßen bei 4000 Umdrehungen/Minute 5 Minuten lang zentrifugiert (*Hettich ROTIXA/KS Zentrifuge, Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen*). Anschließend wurden jeweils 1 ml Plasma in eines der Glasgefäße pipetiert und danach fügten wir zusätzlich noch jeweils 1 ml Einmolare NaOH hinzu. Nun wurden das Plasma und die NaOH mit einem Überkopfmischer (*Heidolph REAX 2 Überkopfmischer, Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwalbach*) für 10 Minuten gemischt. Danach wurden 5 ml Äther unter dem Abzug hinzupipetiert und die Proben anschließend mit einem Kunststoffstopfen verschlossen. Die verschlossenen Glasröhrchen wurden nun mit dem Überkopfmischer nochmals 10 Minuten lang gemischt. Daraufhin wurde erneut zentrifugiert, bei 1000 Umdrehungen/Minute für 5 Minuten. Die Proben wurden jetzt für 90 Minuten bei  $-18^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Nach Ablauf der 90 Minuten wurden in einem zweiten Glasröhrchensatz jeweils 250  $\mu\text{l}$  0,05 Molare  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Schwefelsäure) pipetiert. Unter dem Abzug wurde der wässrige Überstand aus Äther und dem Lokalanästhetika dekantiert, d.h. das gefrorene Plasma verblieb im ersten Reagenzglas und der nicht gefrorene Äther mit dem Lokalanästhetika konnte mühelos in das zweite Glasröhrchen mit der  $\text{H}_2\text{SO}_4$  umgefüllt werden. Der zweite Glasröhrchensatz wurde erneut mit einem Kunststoffstopfen verschlossen und im Überkopfmischer wieder für 10 Minuten durchmischt. In der Zwischenzeit wurde das restliche Plasma-Äther-NaOH Gemisch aufgetaut und im Anschluss im Sondermüllbehälter entsorgt. Der zweite Röhrchensatz wurde nun noch bei 1000 Umdrehungen/Minute für 5 Minuten zentrifugiert und nachfolgend für 90 Minuten erneut eingefroren bzw. ausgefroren. Nun wurde unter dem Abzug die obere Phase, der nicht gefrorene Äther, in den organischen Sondermüll verworfen und die Schwefelsäure  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ebenfalls unter dem Abzug mindestens 90 Minuten zum Auftauen belassen, dabei verflüchtigten sich alle Ätherreste. 250  $\mu\text{l}$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  in der sich die Lokalanästhetika befanden, wurden nun vollständig in die HPLC-Analysegefäße pipetiert und mit Kunststoffsepten verschlossen. Nun wurden die Analysegefäße in die HPLC-Anlage gestellt und nach der Programmierung und Eichung durch einen Standard wurde die Analyse durch die HPLC-Anlage gestartet.

## 2.4.2 Bestimmung der Amitriptylin und Nortriptylin-Konzentration

### 2.4.2.1 Testsubstanzen der Firma Chromosystems

Bezeichnung	Chemische Charakterisierung
Mobile Phase	Lösungsmittelgemisch (Acetonitrile, Cyanomethane)
Serum Calibration Standard (Tricyclische Antidepressiva)	Humanserum lyophilisiert
Internal Standard	Methanolische Lösung
Equilibration Buffer 1	Methanolische Lösung
Equilibration Buffer 2	Wässrige Lösung verschiedener Salze (Acetonitrile, Cyanomethane)
Wash Buffer	Wässrige Lösung verschiedener Salze (Acetonitrile, Cyanomethane)
Sample Clean Up Colum	Modifizierte Siliciumdioxid
Elution Buffer 1	Lösungsmittelgemisch (Acetonitrile)
Elution Buffer 2	Methanolische Lösung

**Tabelle 1:** Testkit zur Bestimmung der Konzentration trizyklischer Antidepressiva (Fa. Chromosystems Instruments & Chemicals GmbH, München)

### 2.4.2.2 Probenaufbereitung/-vorbereitung

Die Proben wurden vor dem Aufbereiten bei 4000 U/min, 5 min lang zentrifugiert, um nach der längeren Zeit des Einfrierens Schwebematerialien und Verunreinigungen absetzen zu lassen. Als nächstes erfolgte die Konditionierung der Probenvorbereitungssäule. Auf die beschrifteten Probenvorbereitungssäulen wurde zunächst 1 ml Equilibration Buffer 1 und anschließend 1 ml Equilibration Buffer 2 gegeben, und jeweils bei 1000 U/min, ca. 60 Sek. durchzentrifugiert. Die Säule durfte dabei nicht trocken laufen! Daraufhin erfolgte das Aufgeben der Probe. 1 ml Plasma und anschließend 100 µl Internal Standard wurden in ein Eppendorfgefäß pipettiert und gemischt, dann auf die konditionierte Probenvorbereitungssäule pipettiert und zwar der komplette Inhalt des Eppendorfgefäßes.

Nachfolgend wurde die Lösung bei 1000 U/min für ca. 1 min zentrifugiert, dann jede Säule auf vollständigen Durchlauf geprüft und gegebenenfalls noch einmal für eine Minute zentrifugiert. Der Durchlauf war zu verwerfen. Nun erfolgten die Waschvorgänge. Es wurde zweimal 1 ml Wash Buffer auf die Probenvorbereitungssäule gegeben und bei 1000 U/min zentrifugiert. Der Durchlauf konnte wieder verworfen werden. Nach dem 2. Waschschritt wurde für ca. 2 min lang bei 2500 U/min trocken zentrifugiert. In den nächsten Schritten könnten zusätzlich mit diesem Testkit zunächst Benzodiazepine und anschließend die trizyklischen Antidepressiva eluiert werden. Als Auffangbehältnis wurden Polypropylenröhrchen beibehalten. Es wurden 400 µl Elution Buffer 1 auf die Säule gegeben und bei 1000 U/min für ca. 1 Minute zentrifugiert, anschließend ebenso bei 2500 U/min für ca. 1 min. In diesem 1. Eluat würden sich Benzodiazepine befinden und konnte damit verworfen werden. Die Auffangbehältnisse wurden durch Glasröhrchen ausgetauscht und es wurden 400 µl Elution Buffer 2 auf die Säule geben. Es wurde erneut bei 1000 U/min für ca. 1 min und anschließend bei 2500 U/min für ca. 1 min vollständig zentrifugiert. In diesem 2. Eluat befanden sich schließlich die trizyklischen Antidepressiva. Die Glasröhrchen wurden verschlossen und bis zur Analyse mittels HPLC-Anlage bei -18 °C tiefgefroren. Zur Injektion in die HPLC-Anlage wurden zu dem 2. Eluat 200 µl destilliertes Wasser hinzugegeben, das Ganze kurz gemischt; 50 µl Eluat waren in die Behältnisse der HPLC-System zu injizieren, die mit membranösen Septen verschlossen wurden. Zur Qualitätskontrolle wurde in jeder der 4 Analyseserien zwei Kontrollen zur Dokumentation von Präzision und Richtigkeit mitgeführt.

## **2.4.3 HPLC-Anlage und Chromatographiebedingungen**

### **2.4.3.1 HPLC-Anlage**

Die verwendete HPLC-Anlage der Firma MILLIPORE WATERS (Milford, Massachusetts, U.S.A.) bestand aus folgenden Einzelkomponenten:

- Pumpe M-45
- Automatisches Probenaufgabegerät WISP Model 712, Fassungsvermögen 48 Proben pro Lauf
- UV-Detektor Lambda-Max Model 481 LC SPECTRO-PHOTOMETER
- Programmierbares Auswertgerät WATERS 740 DATA MODULE

### 2.4.3.2 Lidocain

Bei einer Flussrate von 1 ml/min wurde zur Auftrennung der Lokalanästhetika eine WATERS-Säule  $\mu$ -Bondapak<sup>®</sup> C<sub>18</sub> (300 x 3,9 mm) für Umkehrphasen-Chromatographie benutzt. Unter diesen Bedingungen war der Ausgangsdruck in der Anlage etwa 900 psi, der sich mit zunehmender Alterung und Belastung der Säule auf bis zu 2000 psi erhöhte. Die UV-Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 210 nm.

Nach eingehenden Vorversuchen wurde als Laufmittel (Eluent) eine Mischung von 30% Acetonitril und 70% 0,05 M Na-Phosphat-Puffer (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) verwendet. Die Bestimmung von Lidocain erfolgte nach einer vorherigen Einstellung des Puffers auf einen pH-Wert von 5,8. Als interner Standard wurde Prilocain mit einer Konzentration von 1  $\mu$ g/0,1 ml verwendet. Vor der Benutzung wurde der Eluent mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe über einen 0,45  $\mu$ m-Filter entgast. Die Laufzeiten betragen 15 min für die Probenaufgabengeräte und 14 min für das Analysegerät (2).

### 2.4.3.3 MEGX

Interner Standard war ebenfalls Prilocain in der gleichen Konzentration. Als Eluent mit einem pH-Wert von 3 wurde ein Gemisch aus 10% Acetonitril und 90% 0,1 M KPO<sub>4</sub>-Puffer verwendet. Die verwendete Säule und die Plasmaaufbereitung waren identisch mit den Chromatographiebedingungen von Lidocain, zusätzlich wurde noch ein Säulenofen (*Knauer Kolonnenthermostat Jetstream, Knauer GmbH, Berlin*) mit 40<sup>0</sup>C angeschlossen. Die Kalibrierungsmethode war wie bei Lidocain 01 (Interner Standard Methode). Die Detektoreinstellung lag bei UV 210 NM. Vor und während der Bestimmung wurden jeweils Kontrollen mit Vergleichssubstanzen durchgeführt, um die Validität der Bestimmung zu testen. Diese bestätigten während der kompletten Analyse eine Messgenauigkeit/Substanzwiderfindung von über 99,42% (41).

### 2.4.3.4 Amitriptylin und Nortriptylin

Die Flussrate betrug 0,8 ml/min mit einer Laufzeit von 22 Minuten und einer Attenuierung (Abschwächung) der Peakhöhe auf 16 cm. Als Kalibrierungsmethode wurde die Einstellung



03 (Interner Standard Methode mit Korrekturfaktor) gewählt. Für den Analysecommand (Integration und Signalauswertung) erhielten wir durch die Vorversuche eine Retentionszeit von 11 min, mit einer Integrationsunterdrückung wegen Verunreinigungen von 0,01 min bis 3,00 min. Wir verwendeten zur Analyse neben einem Eluenten und einer Säule, die wir von der Firma Chromosystem erhielten, zusätzlich einen Säulenofen von 40°C. Die Amitriptylin- und Nortriptylin-Konzentrationen konnten in einem Durchgang bestimmt werden.

## 2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit wurde mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Zur Erfassung und graphischen Darstellung wurde Excel (Version 10.0) verwendet, die Auswertung der Statistik erfolgte mittels SAS (Version 7b).

Von allen normalverteilten Parametern wurden die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen der Mittelwerte, die Mediane sowie die Minimum- und Maximums-Angaben und die Quartile bestimmt.

Die Plasmakonzentrationen von Lidocain, Amitriptylin sowie deren Metabolite waren linksgipflig verteilt und wurden deshalb vor der Bildung von Mittelwert und Standardabweichung logarithmisch transformiert.

Zusammenhänge zwischen Schmerzstärke und Plasmaspiegelkonzentrationen sowie die Schmerzreduktion unter den beiden Medikationen wurden mit Hilfe der direkten Korrelation bzw. der Spearman-Rangkorrelation getestet und durch Streudiagramme dargestellt, um Korrelationen zu erfassen.

Der Unterschied zwischen der Schmerzreduktion unter Lidocain und Amitriptylin wurde mit Hilfe des Vorzeichen-Rang-Tests beurteilt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Biometrische Daten der Patienten

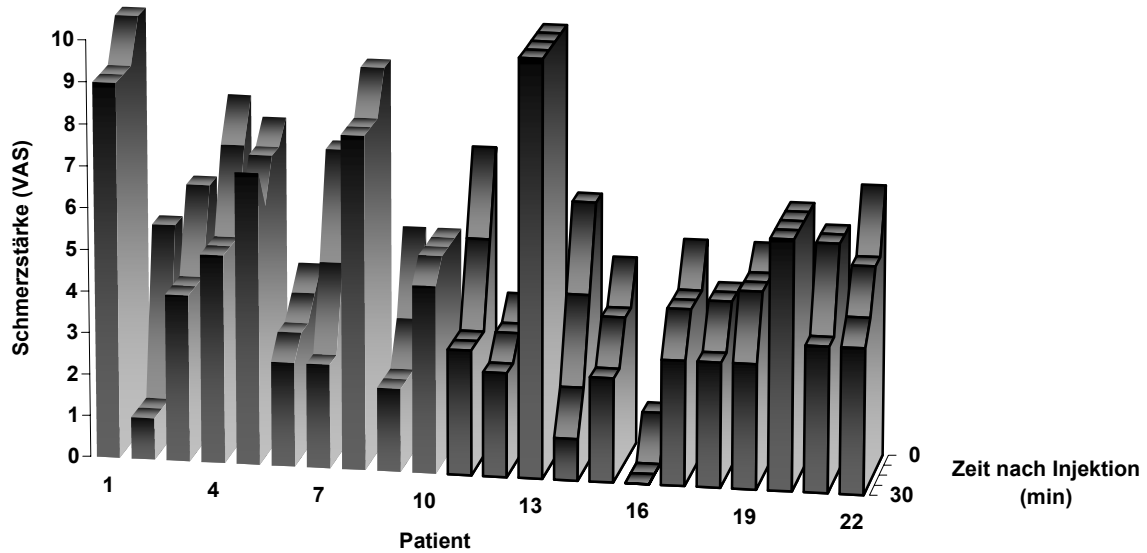
Von den 26 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden nur die Patienten in die Auswertung einbezogen, die an beiden Medikamententests teilnahmen (n=22). Vier Patienten wurde aufgrund mangelnder Compliance von der Studie ausgeschlossen. Bei einem Patienten konnten wegen einer ausgeprägten Somnolenz nur die Daten des 1. Messzeitpunktes des Amitriptylintests erfasst werden. Alle Patienten hatten eine vorbestehende Schmerzmedikation entsprechend dem WHO-Stufenschema, diese wurde mindestens 14 Tage vor Versuchsbeginn nicht mehr verändert. In der Tabelle 2 sind die biometrischen Patientendaten zusammengefasst.

	<i>Patientenkollektiv beider Med.-Tests</i>	<i>Spannweite (Minimum – Maximum)</i>
<b>Geschlecht</b> (w/m)	15 / 7	-
<b>Alter</b> (Jahre)	55 ± 10	40 – 78
<b>Größe</b> (cm)	168 ± 9	153 – 186
<b>Gewicht</b> (kg)	75 ± 14	42 – 96
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 5	16 – 38

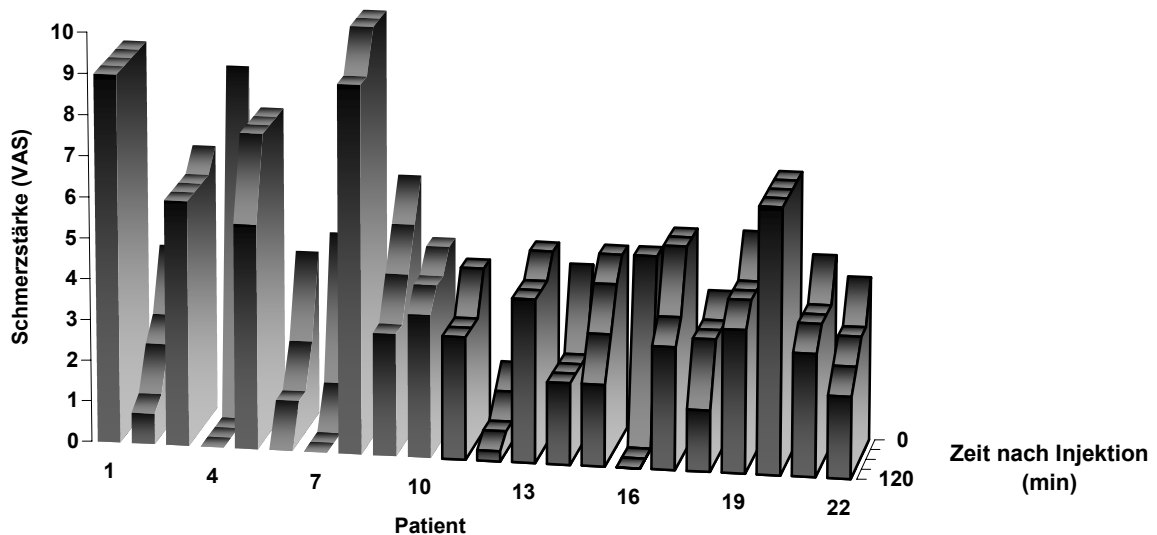
**Tabelle 2:** Verteilung von Geschlecht, Alter, Größe, BMI der Patienten. Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen sowie deren Spannweite mit Minimum und Maximum.

## 3.2 Verlauf der Schmerzstärke der visuellen Analogskala (VAS)

### 3.2.1 Darstellung der absoluten Schmerzstärke



**Abbildung 6:** Schmerzreduktion nach der Injektion von Lidocain. Aufgetragen ist die absolute Schmerzstärke entsprechend der VAS-Skala von jedem der 22 Patienten gegen die Zeit während des Untersuchungszeitraums von 30 Minuten.



**Abbildung 7:** Schmerzreduktion nach der Injektion von Amitriptylin. Aufgetragen ist die absolute Schmerzstärke entsprechend der VAS-Skala von jedem der 22 Patienten gegen die Zeit während des Untersuchungszeitraums von 120 Minuten.

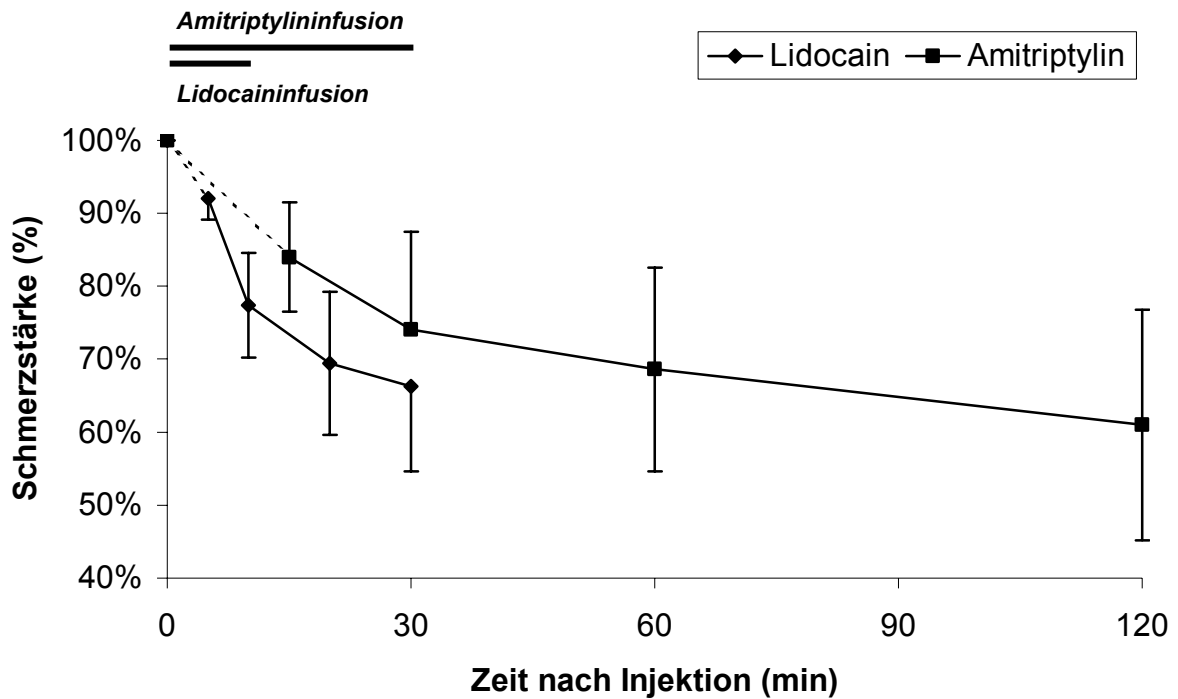
Am ersten Tag der Studie erhielten die Patienten 2 mg/kg KG Lidocain i. v. über 10 min. Am zweiten Studientag erfolgte die Gabe von 1 mg/kg KG Amitriptylin i. v. über 30 min. Die Schmerzstärke wurde vom Patienten mit der visuellen Analogskala (VAS) vor und zu definierten Zeitpunkten nach der jeweiligen Injektion erhoben. Zusätzlich wurden zu den jeweiligen Messzeitpunkten nach den Injektionen Blutentnahmen zur Plasmaspiegelbestimmung der Medikamente und ihrer Hauptmetabolite mittels HPLC-Methodik durchgeführt. Lidocain und Amitriptylin führten nach intravenöser Gabe bei den meisten Patienten zu einer Reduktion der Schmerzstärke. Der Verlauf der VAS-Werte eines jeden Patienten wird in den Abbildungen 6 und 7 graphisch dargestellt. Vor Beginn der Medikamenteninjektion lag das Schmerzniveau bei den Patienten am Tag des Lidocaintests bei einem Mittelwert und einer Standardabweichung von  $5,9 \pm 2,1$ . Der Median lag bei 5,8 und der Interquartilbereich zwischen dem 1. und 4. Quartil, welcher 50% der Patienten umfasst, erstreckte sich von 5,0 - 7,0. Für den Amitriptylintest betragen der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung der VAS  $5,3 \pm 2,0$ . Der Median lag hier bei 4,5 und der Interquartilbereich des 1. bis 4. Quartils erstreckte sich von 4,0 - 6,5.

### **3.2.2 Darstellung der prozentualen Schmerzreduktion**

Die prozentuale Schmerzstärke errechnet sich aus dem Quotienten aus absoluter Schmerzstärke eines jeweiligen MZP und der absoluten Schmerzstärke beim MZP 1 (vor Beginn der Medikamentenapplikation) mit anschließender Multiplikation von 100%.

Im Mittel betrug die prozentuale Schmerzstärke 30 Minuten nach Beginn der Lidocain-Infundierung  $66,3 \pm 11,7$  % und 120 Minuten nach Beginn der Amitriptylin-Infundierung  $61,0 \pm 15,8$  % (Abb. 8).

Dieser Unterschied in der Schmerzreduktion beider Medikamente liegt jedoch entsprechend der Analyse mit dem Vorzeichen-Rang-Test im Zufallsbereich ( $p=0,42$ ). Damit wird die Hypothese gestützt, dass die Schmerzreduktion unter Lidocain und Amitriptylin in den gewählten Dosierungen vergleichbar ist.

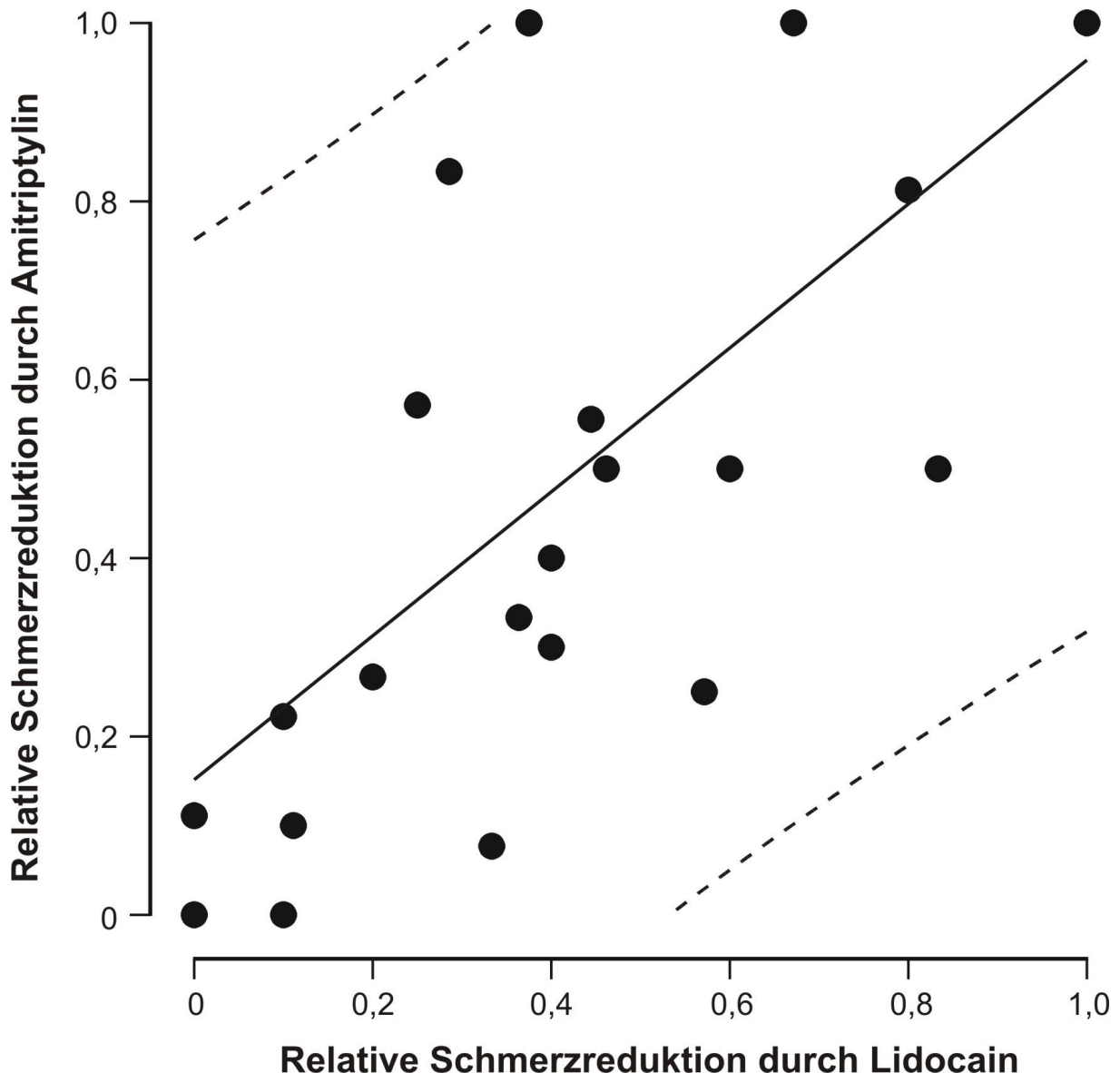


**Abbildung 8:** Änderung der Schmerzstärke im zeitlichen Verlauf. Aufgetragen sind die Mittelwerte der prozentualen VAS-Veränderung bezogen auf den VAS-Wert vor Injektion gegen die Zeit nach Injektion des jeweiligen Medikaments (100% bedeutet Schmerzstärke vor Injektion, 0% bedeutet vollständige Schmerzfreiheit). Die beiden horizontalen Balken markieren die Infusionsdauer von Lidocain bzw. Amitriptylin. Datenpunkte stellen Mittelwerte, Fehlerbalken stellen Standardabweichungen dar, n=22 für Lidocain und Amitriptylin.

### 3.3 Korrelation der relativen Schmerzreduktion

Die relative minimale Schmerzstärke nach Lidocain- bzw. Amitriptylingabe errechnet sich aus dem Quotienten minimale Schmerzstärke nach der Medikamenten-Infundierung gegen die Schmerzstärke vor Beginn der Medikamentenapplikation (MZP 1). Durch Subtraktion dieses Wertes von 1 erhält man die relative maximale Schmerzreduktion.

In Abbildung 9 ist während des Beobachtungszeitraums die maximale relative Schmerzreduktion nach Amitriptylingabe gegen die maximale relative Schmerzreduktion nach Lidocaingabe eines jeweiligen Patienten aufgetragen. Hierbei zeigt sich, dass die Schmerzreduktionen unter beiden Medikamenten signifikant miteinander positiv korrelieren ( $p=0,002$ ). Die Parameter der Regressionsgrade sind in der Legende der Abbildung angegeben.



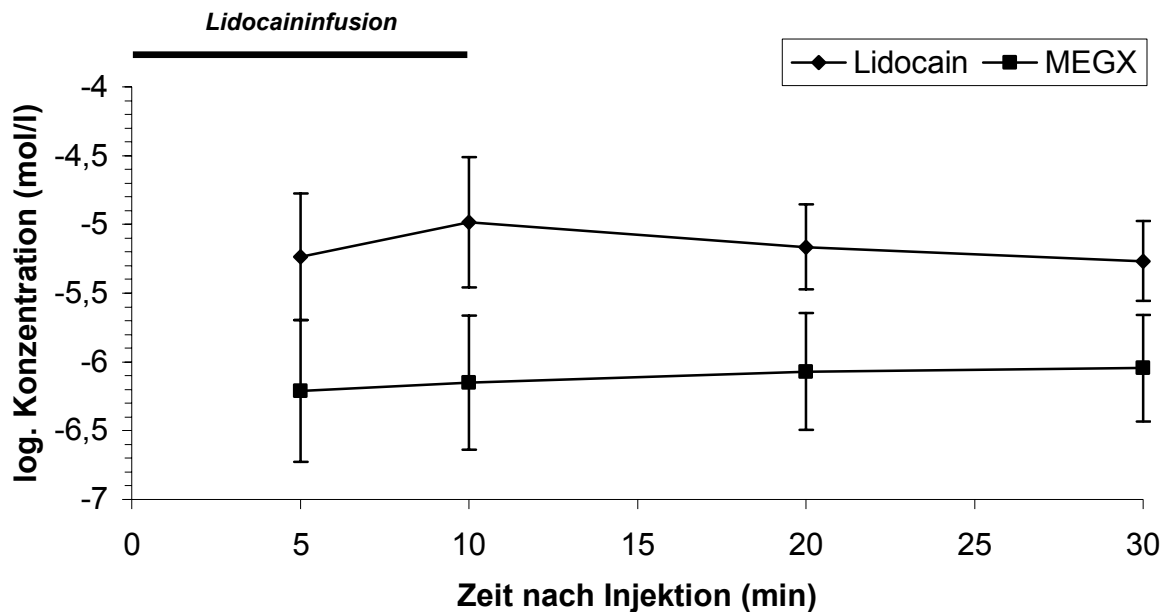
**Abbildung 9:** Korrelation der maximalen relativen Schmerzreduktion nach der Injektion von Amitriptylin und Lidocain jedes einzelnen Patienten (1 bedeutet komplette Schmerzfremheit, 0 entspricht keiner Schmerzreduktion nach Gabe des Medikaments). Die durchgezogene Linie stellt die Regressionsgrade mit der Gleichung  $y = 0,807x + 0,151$  dar, der Korrelationskoeffizient beträgt 0,635 ( $n=21$ ;  $p=0,002$ ). Die beiden gestrichelten Linien geben die Grenzen des 95% Konfidenzintervalles an.

Mit den Daten wurde außerdem eine Spearman-Rangkorrelation durchgeführt, um den Einfluss von Ausreißern zu verringern. Die Schmerzreduktion unter Lidocain korreliert dabei ebenfalls positiv mit der Schmerzreduktion unter Amitriptylin. Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient aller 21 Patienten lag bei 0,644, die positive Korrelation ist mit der Wahrscheinlichkeit  $p=0,002$  signifikant.

Diese Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass bei Eintritt einer Schmerzreduktion unter Lidocain auch eine Schmerzreduktion unter Amitriptylin zu erwarten ist und umgekehrt.

### 3.4 Laborchemische Analysen

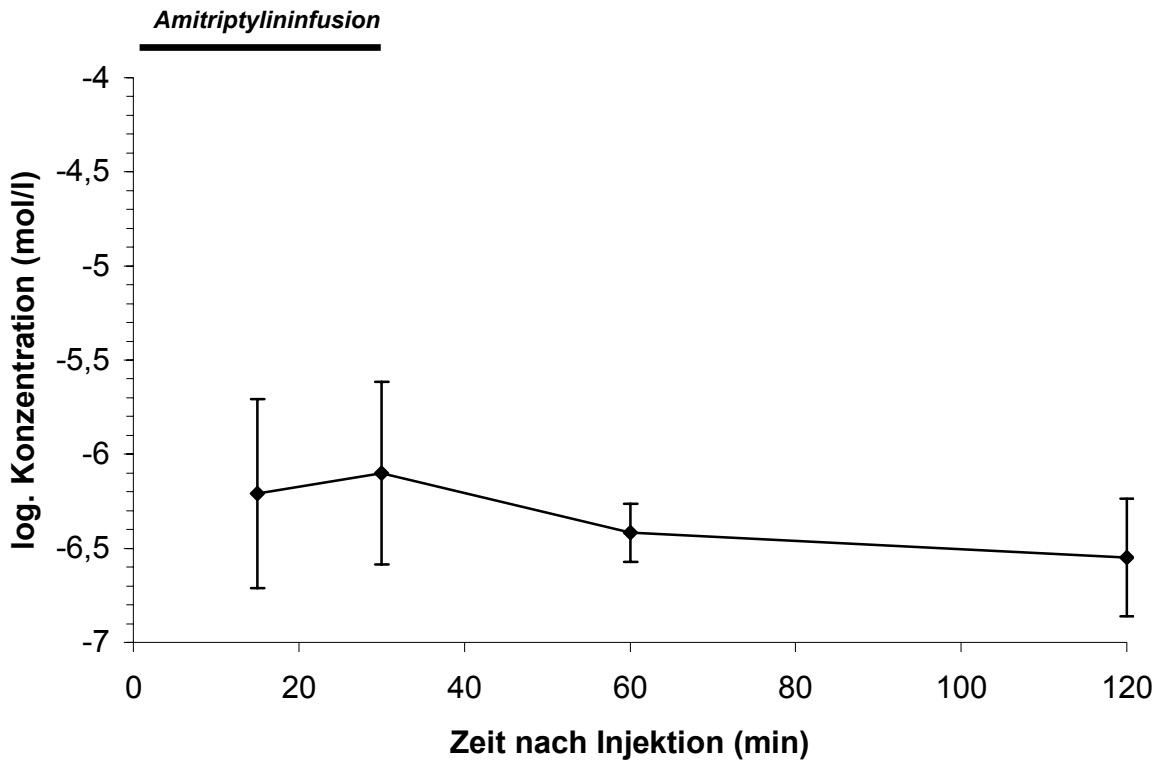
Die folgenden Abbildungen zeigen den zeitlichen Verlauf der Mittelwerte der Plasmakonzentrationen nach der Injektion von Lidocain (Abb. 10) und Amitriptylin (Abb. 11). In Abb. 10 ist zusätzlich noch die Konzentration des Lidocain-Abbauproduktes Monoethylglycinoxylidid (MEGX) darstellt.



**Abbildung 10:** Logarithmische Darstellung der Plasmakonzentration ( $MW \pm SD$ ) von Lidocain und MEGX. Die Datenpunkte sind Mittelwerte, Fehlerbalken sind Standardabweichungen, für  $n=22$  Patienten.

Während sich die arithmetischen Mittelwerte nach der vollständigen Lidocain-Infundierung zum MZP nach 10 Minuten zwischen 0,17 bis 35,36  $\mu\text{g/ml}$  (0,73 bis 150,92  $\mu\text{mol/l}$ ) auf einem Maximalwert befanden, sanken die Werte danach kontinuierlich bis zum MZP nach 30 Minuten auf 0,24 bis 8,26  $\mu\text{g/ml}$  (1,17 bis 35,25  $\mu\text{mol/l}$ ).

Die Analyse des Lidocain-Abbauprodukts MEGX zeigte weitaus niedrigere Konzentrationen von 0,02 bis 0,75  $\mu\text{g/ml}$  (0,10 bis 3,65  $\mu\text{mol/l}$ ) am ersten Messpunkt nach 5 Minuten. Im Verlauf des weiteren Untersuchungszeitraums blieben die MEGX-Werte in diesem Konzentrationsbereich und stiegen nur geringfügig auf Werte von 0,03 bis 0,78  $\mu\text{g/ml}$  (0,15 bis 3,80  $\mu\text{mol/l}$ ) bei der letzten Messung an.



**Abbildung 11:** Logarithmische Darstellung der Plasmakonzentration ( $MW \pm SD$ ) von Amitriptylin, für  $n=21$  Patienten.

Bei der Amitriptylin-Konzentration stellten sich die höchsten Plasmawerte mit dem Ende der Infundierung nach 30 Minuten ein. Die Werte bewegten sich zu dieser Zeit in einem Bereich von 0,07 bis 12,88  $\mu\text{g/ml}$  (0,25 bis 46,43  $\mu\text{mol/l}$ ) und sanken nach 60 Minuten auf Werte von 0,05 bis 0,18  $\mu\text{g/ml}$  (0,18 bis 0,65  $\mu\text{mol/l}$ ) und blieben bis zum Ende der Untersuchung relativ konstant.

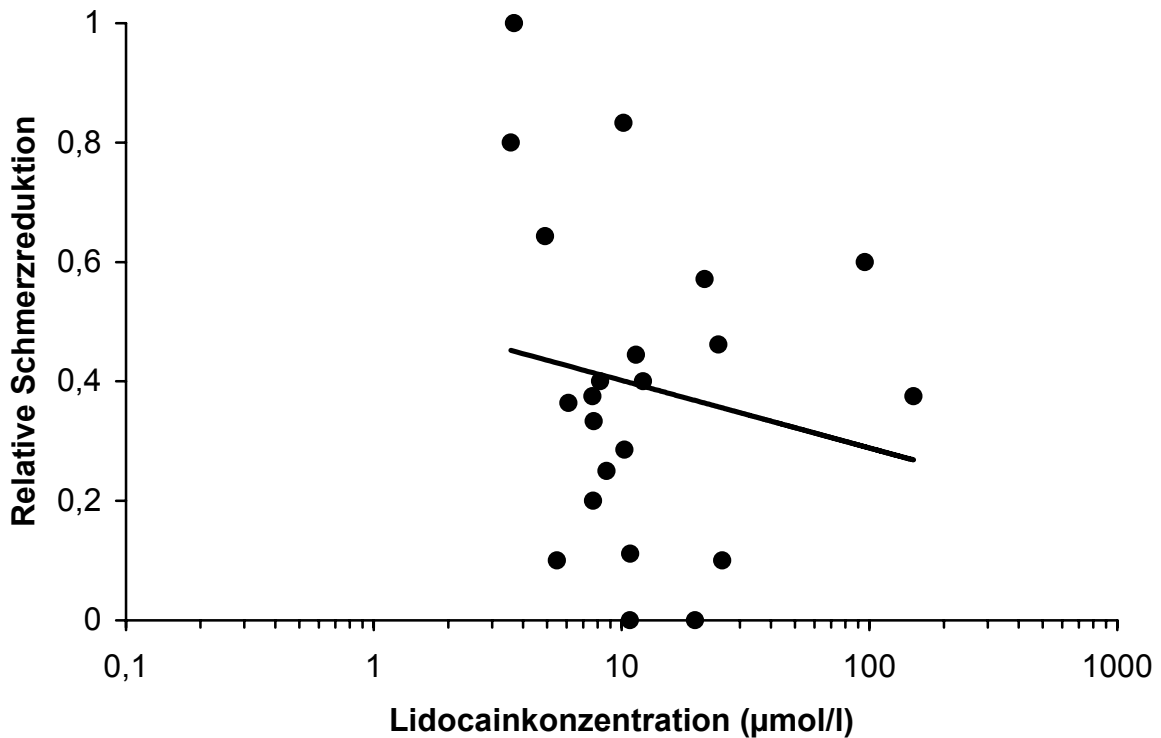
Eine niedrige Konzentration des Amitriptylin-Stoffwechselprodukts Nortriptylin im Plasma von maximal  $0,00132 \pm 0,00497$   $\mu\text{g/ml}$  (0,00501 bis 0,01888  $\mu\text{mol/l}$ ) ( $MW \pm SD$ ) nach 30 Minuten war nur bei insgesamt drei Patienten nachweisbar und wurde deshalb in der statistischen Auswertung nicht näher analysiert.

Die mittleren maximalen Plasmaspiegel von Amitriptylin und Lidocain waren bei Amitriptylin  $0,22 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  ( $0,79 \pm 0,47$   $\mu\text{mol/l}$ ) zum MZP 2 (30 min) und bei Lidocain  $2,3 \pm 1,4$   $\mu\text{g/ml}$  ( $9,8 \pm 6,0$   $\mu\text{mol/l}$ ) (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) zum MZP 2 (10 min).

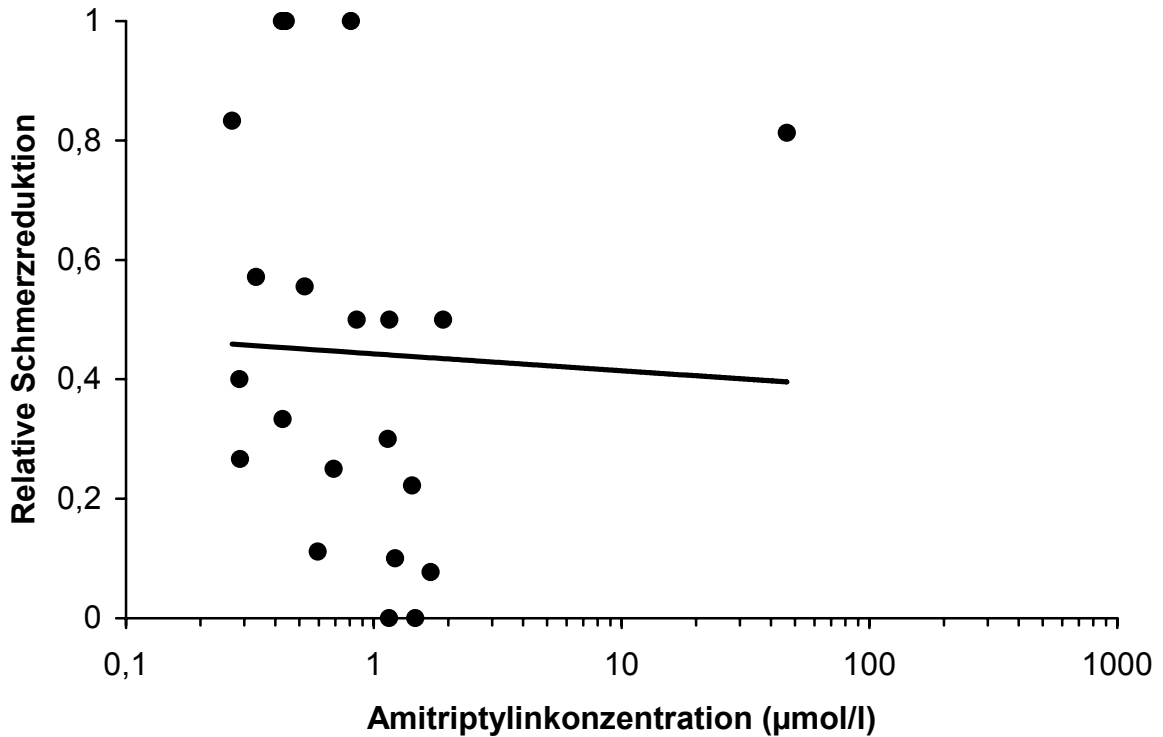


### 3.5 Korrelationen zwischen Schmerzreduktion und Plasmaspiegelkonzentration

Eine Korrelation zwischen maximaler Schmerzreduktion und maximaler Plasmaspiegelkonzentration von Lidocain oder Amitriptylin konnte nicht gefunden werden (Abb. 12 und 13).



**Abbildung 12:** Korrelation der maximalen relativen Schmerzreduktion nach der Injektion von Lidocain mit der maximalen Plasmakonzentration von Lidocain eines jeden Patienten (1 bedeutet komplette Schmerzfremheit, 0 entspricht keiner Schmerzreduktion nach Lidocaingabe). Die Regressionsgrade hat die Gleichung  $y = -0,113 \log x - 0,163$ ; der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,17$  ( $n=22$ ;  $p=0,45$ ).



**Abbildung 13:** Korrelation der maximale relativen Schmerzreduktion nach der Injektion von Amitriptylin mit der maximalen Plasmakonzentration von Amitriptylin eines jeden Patienten (1 bedeutet komplette Schmerzfremheit, 0 entspricht keiner Schmerzreduktion nach Amitriptylingabe). Die Regressionsgrade hat die Gleichung  $y = -0,028 \log x + 0,273$ ; der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,041$  ( $n=21$ ;  $p=0,86$ ).

### 3.6 Hämodynamische Parameter

Die Herzfrequenz (HF) unterschied sich während des gesamten Beobachtungszeitraums nicht auffallend zwischen den einzelnen Medikamententests. Um die Vitalparameter in Tabelle 3 nach Abweichungen in den pathologischen Bereich genauer zu untersuchen, wurde zusätzlich ermittelt, wie oft einzelne Messwerte unter einer vorher definierten minimalen Herzfrequenz von 50/min oder über einer maximalen Herzfrequenz von 90/min lagen.

Bei der Beobachtung der Häufigkeit von Abweichungen in den von uns definierten pathologischen Bereich (systolischer Blutdruck <100 mmHg oder >180 mmHg) traten keine deutlichen Gruppenunterschiede auf. Insgesamt konnte eine Abweichung eines Parameters (RR oder HF) beim Lidocaintest 23 mal (20,9%) beobachtet werden gegenüber 15 mal (13,6%) beim Amitriptylintest.

<b>MZP</b>	<b>Abweichung RR Lidocain</b>	<b>Abweichung RR Amitriptylin</b>	<b>Abweichung HF Lidocain</b>	<b>Abweichung HF Amitriptylin</b>	<b>Abweichungen Gesamt Lidocain/Amitriptylin</b>
1 <small>(vor Med.-Gabe)</small>	2 ↑ 0 ↓	0 ↑ 1 ↓	4 ↑ 0 ↓	1 ↑ 0 ↓	6 / 2
2	3 ↑ 0 ↓	1 ↑ 1 ↓	3 ↑ 0 ↓	1 ↑ 0 ↓	6 / 3
3	1 ↑ 1 ↓	1 ↑ 0 ↓	3 ↑ 0 ↓	2 ↑ 0 ↓	5 / 3
4	0 ↑ 0 ↓	1 ↑ 0 ↓	3 ↑ 0 ↓	3 ↑ 0 ↓	3 / 4
5	0 ↑ 0 ↓	0 ↑ 1 ↓	3 ↑ 0 ↓	2 ↑ 0 ↓	3 / 3

**Tabelle 3:** Darstellung der Patientenzahl mit Abweichungen von den Normalwerten der Parameter Blutdruck und Herzfrequenz in absoluten Zahlen [↑ = Hypertone Phase ( $RR_{Sys} > 180$  mmHg) bzw. Tachykardie ( $HF > 90/min$ ); ↓ = Hypotone Phase ( $RR_{Sys} < 100$  mmHg) bzw. Bradykardie ( $HF < 50/min$ )].

### 3.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Es wurden bei beiden Medikamententests die charakteristischen Nebenwirkungen in Form von Mundtrockenheit, Somnolenz und Schwindel untersucht und in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei Lidocain klagten im gesamten Untersuchungszeitraum 59,1% der Probanden über UAW, bei Amitriptylin hingegen traten zu 100% Nebenwirkungen auf.

	Lidocain		Amitriptylin	
	<i>absolut</i>	<i>prozentual</i>	<i>absolut</i>	<i>prozentual</i>
Mundtrockenheit	5	22,7%	5	22,7%
Somnolenz	6	27,3%	22	100%
Schwindel	7	31,8%	3	13,6%
Sonstige	5	22,7%	7	31,8%
<b><i>Insgesamt</i></b>	<b><i>13</i></b>	<b><i>59,1%</i></b>	<b><i>22</i></b>	<b><i>100%</i></b>

**Tabelle 4:** Übersicht über das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei dem untersuchten Patientenkollektiv.

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen beim Lidocaintest waren Übelkeit, Augendruck und Kopfschmerzen bei jeweils einem Patienten. Zwei Patienten klagten außerdem über Parästhesien in den Extremitäten.

Beim Amitriptylintest wurden alle Patienten somnolent, sie waren jedoch jederzeit erweckbar. Eine Beeinträchtigung der Schutzreflexe lag nicht vor. Fünf weitere Patienten klagten über Tremor und allgemeine körperliche Unruhe. Jeweils ein Patient klagte über Doppelbilder bzw. Kopfschmerzen.

## 4 Diskussion

*In der vorliegenden Studie haben wir demonstriert, dass das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin und das Lokalanästhetikum Lidocain ein ähnliches Profil in der Reduktion chronischer Schmerzen besitzen.*

### 4.1 Na<sup>+</sup>-Kanalblocker als Analgetika

Lokalanästhetika sind klassische Na<sup>+</sup>-Kanal blockierende Substanzen. Eine lokale Applikation von hohen Substanzkonzentrationen bei peripheren Nerven induziert einen kompletten Block der Impulsweiterleitung in den betreffenden Nerven und führt dadurch zu einer kompletten lokalen Analgesie. Neben der lokalen Applikation können Na<sup>+</sup>-Kanalblocker auch systemisch gegeben werden, z.B. durch eine intravenöse Injektion oder durch orale Einnahme. Systemisch wirkende Na<sup>+</sup>-Kanal blockierende Substanzen wie Lokalanästhetika, Antiarrhythmika und Antikonvulsiva werden empirisch in der Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome eingesetzt. Die Wirksamkeit dieser Substanzen wurde hauptsächlich ihrer „use-dependent“ Na<sup>+</sup>-Kanal blockierenden Eigenschaft zugeschrieben, die bereits bei geringen Wirkstoffkonzentrationen auftrat (21;78).

Der Hauptmechanismus dieser Wirkstoffe scheint in einer Reduzierung der ektopen Aktivität der verletzten Nerven zu liegen (21), so können diese direkt an dem Impuls initiiierenden Prozess an der ektopen Stelle der verletzten Nerven reagieren. Besonders TTX-resistente Na<sup>+</sup>-Kanäle sind in die Entwicklung neuropathischer Schmerzzustände involviert und demzufolge Ziele für therapeutische Wirkmechanismen von Na<sup>+</sup>-Kanal blockierenden Medikamenten (45;56). Na<sup>+</sup>-Kanal blockierende Pharmaka, einschließlich der TCA zeigen keine oder nur eine sehr geringe Selektivität für Na<sup>+</sup>-Kanal Isoformen im peripheren nozizeptiven System. Man vermutet, dass eine relative Selektivität erlangt wird, aufgrund elektropathologischer Bedingungen, die in geschädigten Nervenfasern gefunden wurden (11). Eine Depolarisation der Membranpotentiale und die repetitive Aktivität erhöhen das Verhältnis von offenen zu geschlossen (ruhend und inaktivierten) Na<sup>+</sup>-Kanälen. Des Weiteren bedingt ihre langsame Kinetik, dass TTX-resistente Na<sup>+</sup>-Kanäle nach einem Reiz viel mehr Zeit im geöffneten Zustand verbringen als TTX-sensible Kanäle. Weil geöffnete Na<sup>+</sup>-Kanäle eine sehr viel höhere Affinität zu „use-dependent Blocker“ haben, verstärkt der Teil der blockierten TTX-

resistenten Na<sup>+</sup>-Kanäle diese unter pathologischen Bedingungen und schafft eine relative Selektivität für die Substanzen über Na<sup>+</sup>-Kanäle im intakten Gewebe. Na<sup>+</sup>-Kanäle im zentralen Nervensystem und im Herzen sind weniger empfänglich gegenüber den Wirkstoffen aufgrund des intakten negativen Membranpotentials ihrer Zellen, so dass nahezu normale Erregbarkeit in diesen Geweben und bei diesen Substanzen beibehalten wird. Jedoch limitieren höhere Dosen ihre Verwendbarkeit, weil dann hemmende Effekte bei der Erregbarkeit in Herz und ZNS auftreten.

Amitriptylin führt ebenfalls zu einer Schmerzreduktion bei Patienten, die an chronischen Schmerzsyndromen leiden (12). Unter der enormen Vielfalt verschiedener Antidepressivatypen scheinen die trizyklischen Antidepressiva in der Behandlung dieser Schmerzzustände überlegen zu sein (12). Der Mechanismus, welcher der therapeutischen Wirkung der TCA bei chronischen Schmerzen zugrunde liegt, ist bis heute unklar, aber er scheint sich von der antidepressiven Wirkung zu unterscheiden. Das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin kann zur Behandlung chronischer Schmerzen oral oder intravenös verabreicht werden (12;52;60). Es verfügt über multiple und komplexe Pharmakoeigenschaften, die zur analgetischen Wirksamkeit beitragen: Es inhibiert den noradrenergen, serotenergen Reuptake (70) und blockiert  $\alpha_2$ -adrenerge, nikotinerge, muskarinerge, cholinerge, N-Methyl-D-Aspartat sowie histaminerge Rezeptoren (43). Auch eine Blockade spannungsabhängiger K<sup>+</sup> und Ca<sup>2+</sup> Kanäle wurde beschrieben (16;40).

Jüngste Ergebnisse postulieren jedoch, dass dieser Effekt auf eine Modulation spannungsabhängiger Natriumkanäle im peripheren Nervensystem zurückzuführen ist: TTX-resistente Na<sup>+</sup>-Kanäle werden durch wesentlich geringere Konzentrationen als beim klassischen Lokalanästhetikum Lidocain blockiert (11;83). Dieses suggeriert, dass der therapeutische Ansatz für TCA in der Schmerztherapie, wie für Lokalanästhetika, in den Na<sup>+</sup>-Kanälen der peripheren Nerven liegt. Wenn TCA und Lokalanästhetika diesen gemeinsamen Mechanismus in der Schmerztherapie besitzen, dann dürfte Amitriptylin nur bei den Patienten wirken, deren Schmerzen auch empfindlich für Lidocain sind.

## 4.2 Na<sup>+</sup>-Kanal blockierender Mechanismus der TCA

Trizyklische Antidepressiva sind hochpotente Na<sup>+</sup>-Kanalblocker und produzieren ebenfalls einen starken „use-dependent“ Block. Sie können verwendet werden als Lokalanästhetika bei

lokaler Injektion (20;28;29), doch wegen ihrer Neurotoxizität bei hohen lokalen Dosen wird dies nicht empfohlen (25). Eine systemische Applikation von TCA zum Zweck der Schmerzreduzierung könnte über den gleichen therapeutischen Mechanismus wie andere Na<sup>+</sup>-Kanal blockierende Substanzen wirken, einschließlich der Lokalanästhetika, Antiarrhythmika und Antikonvulsiva.

Die Arbeitsgruppe Abdi *et al.* zeigte, dass Gabapentin keinen Effekt auf spontane ektopische Entladungen hatte, wohingegen Lidocain zu einer deutlichen Reduktion führte.

Amitriptylin zeigte eine, wenn auch leicht verzögerte Reduktion spontaner ektopischer Entladungen (1). Wie Lidocain reduziert Amitriptylin periphere Nervenschmerzen bei einem chronischen Schmerzmodel der Ratte (1).

Amitriptylin ist ein vielfach verwendetes trizyklisches Antidepressivum, das einen effektiven und potenten Blocker von spannungsabhängigen Natriumkanälen in allen elektrisch erregbaren Geweben inklusive Herz (7), Muskeln (83), ZNS (61) und dem peripheren Nervensystem (11) darstellt. Die Blockade von Na<sup>+</sup>-Kanälen im peripheren Nervensystem ermöglicht es Amitriptylin, sogar als langwirkendes Lokalanästhetika verwendet zu werden (29;77).

Die von uns verwendeten Pharmaka einschließlich deren untersuchter Stoffwechselprodukte blockieren den TTX-resistenten Natriumkanal konzentrationsabhängig und reversibel. In Patch-Clamp Untersuchungen wurden die Konzentration (MW ± SD) für eine halbmaximale Blockade (IC<sub>50</sub>-Werte) bestimmt, diese beträgt für Amitriptylin 17,0 ± 1,2 µmol/l, Nortriptylin 33,1 ± 2,6 µmol/l, MEGX 212 ± 20 µmol/l und Lidocain 277 ± 17 µmol/l (10;46). Eine Repetitive Reizung mit 2 Hz führt hierbei zu einer ausgeprägten Zunahme der Blockade („use-dependent Block“).

Der Offenkanaalblock scheint eine essentielle Rolle in der Wirksamkeit der Na<sup>+</sup>-Kanalblocker in der Schmerztherapie zu spielen. Der geöffnete Zustand hat die höchste Affinität zu Amitriptylin im Muskel (83) und bei neuronalen TTX-resistenten Na<sup>+</sup>-Kanälen (11). In früheren Patch-Clamp Experimenten wurde versucht, solch ein pathologisches Szenario zu simulieren. Dabei handelte es sich um den „Current Clamp“ Modus, bei dem der Effekt der Medikamente auf die Aktionspotentialfrequenz untersucht wurde. Das Membranpotential wurde durch ständigen Stromfluss bei -50 mV gehalten, also eine Simulierung von pathologischen depolarisierenden Membranpotentialen in geschädigten Axonen oder Neuronen. Eine repetitive Aktivierung wurde durch eine Stimulation mit 2 Hz simuliert. Dabei reduzierten 1 µmol/l Amitriptylin und 10 µmol/l Lidocain deutlich die Amplitude und

TTX-resistente Aktionspotentiale (46). Die erreichten Konzentrationen bei systemischer Applikation sich hierbei jedoch zu gering für eine komplette Nervenblockade (21).

Die gefühlte Intensität von Schmerzen wird durch die Frequenz der Aktionspotentiale in peripheren nozizeptiven Fasern bestimmt, eine Reduzierung der Entladungsfrequenz führt daher zur Schmerzreduzierung. Auch bei unserer Studie waren die gemessenen Plasmakonzentrationen von Amitriptylin um den Faktor 10 niedriger als die von Lidocain, was durch die 10fach höhere Blockierungspotenz am Natriumkanal gut erklärt wird (11;46).

Trizyklische Antidepressiva sind hochgradig lipophil mit log  $P$  Werten zwischen 4 und 5 ( $P$  = Verteilungskoeffizient des Medikaments in Oktanol/Wasser; log  $P$  von Amitriptylin beträgt 4,92) verglichen mit dem log  $P$  Wert für Lidocain von 2.44 (79). Deshalb werden TCA leicht von Fettgewebe, Zellmembranen, Organellen und zahlreichen Wirkstoff bindenden Proteinen absorbiert. Tatsächlich sind innerhalb der Blutgefäße die meisten Amitriptylinmoleküle (~ 95%) im Plasma an Proteine gebunden (6). Die Proteinbindung von Lidocainmolekülen im Plasma ist mit ~84% etwas geringer (73).

Plasmakonzentrationen von Amitriptylin wurden von uns in der Größenordnung von 0,3 bis 0,9  $\mu\text{mol/l}$  gemessen und sind damit hoch genug um die Entladungsfrequenz von einer ektopen Stelle zu reduzieren.

Wir schließen daraus, dass die Reduktion der Aktionspotentialfrequenz sensorischer Neurone, speziell derer  $\text{Na}^+$ -Kanäle durch trizyklische Antidepressiva zur Schmerzreduktion bei neuropathischen Schmerzsyndromen führen können.

### **4.3 Korrelationen der Schmerzreduktion und Plasmaspiegelkonzentrationen**

Um die Frage zu klären, ob die Natriumkanal-blockierende Wirkung trizyklischer Antidepressiva deren hauptsächlich analgetischer Wirkmechanismus ist, wurde die Schmerzreduktion unter Amitriptylin mit der unter Lidocain verglichen. Hier zeigte sich eine signifikante positive Korrelation mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,002$  (direkte Korrelation sowie Spearman Rangkorrelation) was auf einen gleichen Wirkmechanismus beider Medikamente hinweist. Die Steigung der Korrelationsgeraden von 0,8 besagt hier, dass die Wirkung von 1 mg/kg KG Amitriptylin 0,8 mal so stark wirkt wie 2 mg/kg KG Lidocain, wobei dieser Faktor aufgrund des breiten Konfidenzintervalls der Korrelationsgeraden nur einen ungefähren Wert darstellt. Bezieht man die nach Injektion gemessenen mittleren



maximalen Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe, die sich um den Faktor 12,4 unterscheiden, mit ein, so ergibt sich eine etwa 10fach höhere Potenz von Amitriptylin gegenüber Lidocain. Pharmakologisch besagt dies, dass Amitriptylin die gleiche analgetische Wirkung wie Lidocain in 10fach niedrigerer Konzentration aufweist.

Interessanterweise findet man diesen klinischen Unterschied der Potenz am Natriumkanal wieder. Die halbmaximalen Blockierungskonzentrationen der Medikamente am TTX-resistenten Natriumkanal betragen bei wiederholter Reizung mit 2 Hz und depolarisiertem Membranpotential von -60 mV (Beides elektrophysiologische Bedingungen um geschädigte Nervenfasern zu simulieren) 23 µmol/l für Lidocain und 1,6 µmol/l für Amitriptylin was einem Unterschied von Faktor 14 entspricht (11). Auch unter anderen elektrophysiologischen Bedingungen sowie an anderen Natriumkanal-Isoformen findet sich ein etwa zehnfacher Potenzunterschied beider Medikamente (11;61). Der Potenzunterschied spricht daher ebenfalls für die Annahme, dass die Natriumkanalblockade ein möglicher Wirkmechanismus der trizyklischen Antidepressiva ist.

Eine Korrelation der Schmerzreduktion mit der jeweiligen Wirkstoffkonzentration im Plasma konnte weder für Amitriptylin noch für Lidocain nachgewiesen werden. Hier können interindividuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Medikamente die Ursache sein.

Auf den Vergleich der analgetischen Wirkung beider Medikamente mit Placebo wurde in dieser Arbeit verzichtet: Zum einen zeigten Vorversuche zu dieser Arbeit, dass aufgrund der immer auftretenden Nebenwirkung von Lidocain und Amitriptylin, die Patienten sofort in der Lage waren das Verum vom Placebo zu unterscheiden und damit eine Doppelblind-Situation nicht mehr gewährleistet war. Zum anderen ist die Überlegenheit von systemisch applizierten Lidocain gegenüber Placebo hinreichend bekannt (81).

## **4.4 Laboranalysen**

Die bisher vorgelegten Studien zur Bestimmung von Lokalanästhetika und trizyklischen Antidepressiva dienten regelmäßig dem Nachweis einzelner Substanzen im Rahmen spezieller Fragestellungen.

Halbert und Baldwin (33) benutzten eine Methode mit elektrochemischer Detektion, die für den Nachweis von Lidocain und seinen Metaboliten optimiert war. Sie verfügte daher über

eine besonders große Empfindlichkeit im Bereich von 5 ng/ml. Im Vergleich damit erwies sich die Nachweisgrenze des hier vorgestellten Verfahrens (2) als praktisch völlig ausreichend und hatte während klinischer Untersuchungen keinerlei limitierenden Einfluss. Ein wesentlicher Vorteil der UV-Detektion gegenüber der elektrochemischen Detektion ist in der deutlich höheren Genauigkeit der UV-Detektoren zu sehen.

Die von Ha *et al.* (32) und Kennedy *et al.* (42) dargestellten Methoden dienen der Bupivacain-Bestimmung mit Hilfe der UV-Detektion unter Verwendung von Etidocain als interner Standard. Die Kenngrößen beider Verfahren (Wiederfindungsrate um 90%, Standardabweichung bei 3%, Variationskoeffizient unter 2%) waren mit der von uns verwendeten Methode nach Adams *et al.* (2) vergleichbar.

Das hier vorgestellte HPLC-Verfahren erlaubt mit nur geringen methodischen Modifikationen die rationelle Bestimmung des klinisch gebräuchlichen Amid-Lokalanästhetikums Lidocain und des trizyklischen Antidepressivums Amitriptylin sowie deren Metabolite MEGX und Nortriptylin.

## **4.5 Analgesiequalität**

Wenn man die Werte der VAS-Skalen des Lidocaintests mit denen des Amitriptylintests vergleicht, kann man einen vergleichbaren Verlauf mit signifikanter Übereinstimmung erkennen. Beide Gruppen starteten auf einem vergleichbaren Schmerzniveau von ca. 5-6. Hier zeigte sich zwischen den beiden Teststagen kein signifikanter Unterschied. Nach der Anlage des Medikamentenperfusors und der Gabe des entsprechenden Medikaments wurden mehrmals VAS-Wert ermittelt. Sowohl beim Lidocaintest als auch beim Amitriptylintest veränderte sich der subjektive Schmerzzustand, dieser nahm bei beiden Tests um 3 Einheiten auf der VAS-Skala ab.

Bis 30 Minuten nach Versuchsbeginn blieben die Schmerzstärken der beiden Gruppen entsprechend der VAS-Skala nahezu vergleichbar, was mit der scheinbar vergleichbaren schmerztherapeutischen Pharmakodynamik der Wirksubstanzen erklärt werden kann. Die durchschnittlichen VAS-Werte aller Gruppen lagen am Ende der Tests bei 3. Dies entspricht, verglichen mit anderen Untersuchungen, einem sehr niedrigen Schmerzniveau und einer guten Analgesie bei der Therapie neuropathischer Schmerzen.

## 4.6 Klinische Parameter

Das Verhalten der Herzfrequenz während des Beobachtungszeitraums beider Medikamententests zeigte keinerlei Unterschiede. Der leichte durchschnittliche Abfall der Herzfrequenz um maximal 12/min beim Lidocain und 17/min beim Amitriptylin an den ersten 3 MZP steht sowohl im Einklang mit der reduzierten Schmerzempfindung als auch den pharmakologischen Eigenschaften der Medikamente. Andere denkbare Ursachen wären eine relative Hypervolämie oder Entspannung durch eine optimale Abschirmung vor der Unruhe und Betriebsamkeit des Stationsalltags. Bis zum Ende des jeweiligen Tests stieg die Herzfrequenz wieder um einen Schlag pro Minute an.

Auch die Verläufe der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte zeigten keinerlei Medikamententestunterschiede. Die Werte des Blutdrucks scheinen wenig aussagekräftig in Bezug auf das subjektive Schmerzniveau der Patienten zu sein. Man kann beim Lidocain-, Amitriptylintest einen Anstieg des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich 5 bzw. 9 mmHg vom MZP 1 bis zum Ende Medikamenteninfundierung am MZP 3 erkennen. Die diastolischen Werte steigen ebenfalls, aber mit 2 und 5 mmHg um ein entsprechend niedrigeres Niveau. Diesen Anstieg kann man sehr gut mit dem Zeitraum der Medikamenteninfundierung erklären, sowie der zeitgleichen Infundierung der 250 ml NaCl-Lösung. Am jeweils letzten MZP beider Tage stabilisierten sich die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte wieder auf dem Niveau vor dem Untersuchungsbeginn. Insgesamt wurden keine exzessiv hyper- oder hypotonen Blutdruckwerte gemessen.

## 4.7 Nebenwirkungen

Nicht unerheblich bei der Beurteilung eines Analgesieverfahrens ist das Ausmaß an unerwünschten Begleiteffekten. Durch den anticholinergen Effekt des Amitriptylins hervorgerufene rapide Blutdruckabfälle können sowohl in der klinischen Präsentation als auch in den Folgen für den Patienten dramatisch sein. Aufgrund der sehr geringen Inzidenz solcher Komplikationen und entsprechend hoher erforderlicher Patientenzahl können epidemiologische Untersuchungen kaum durchgeführt werden. Die meisten Informationen beziehen sich deshalb auf individuelle Fallberichte und große Serien von Fallberichten über kardiovaskuläre und neurologische Defizite.

Die Nebenwirkungen von Lidocain beziehen sich vor allem auf den kardialen und neurologischen Bereich. Einen Blutdruck senkenden bzw. proarrhythmogen Effekt konnten wir nicht feststellen. 18,2% der Patienten hatten vor der Lidocaingabe eine Tachykardie (HF > 90/min), die sich im Verlauf des Untersuchungszeitraumes jedoch normalisierte. Die als klassisches Zeichen einer Lidocainintoxikation ausgelösten ZNS-Störungen (Schwindel, Sehstörungen, Ohrensausen, Tremor, Krämpfe sowie Somnolenz) konnten bei 31,8% unserer Patienten beobachtet werden. Zusätzlich klagten 22,7% der Probanden über Mundtrockenheit. Bei dem Amitriptylintest konnten wir eine ganze Reihe der typischen Nebenwirkungen beobachten. Wir beobachteten bedingt durch den anticholinergen Effekt der TCA vermehrt Mundtrockenheit. Eine Tachykardie vor Infundierung von Amitriptylin bestand bei 4,6% der Patienten, sporadisch auftretende Tachykardien an einzelnen MZP hatten 13,6%. Akkomodationsstörungen blieben generell aus. Es trat kein, durch eine Reduzierung der Krampfschwelle begünstigter zerebraler Krampfanfall auf. 22,7% der Patienten klagten über feinschlägigen Tremor und innere Unruhe. Gelegentlich auftretenden kardiotoxischen Nebenwirkungen (6;35) sowie einer orthostatische Dysregulation konnte von vornherein durch eine umfassende Anamnese und eine eingehende kardiologische Untersuchung (Auskultation, EKG) entgegengewirkt werden. Diese Patienten wurden im Vorfeld der Studie diagnostisch aufgedeckt und präventiv ausselektiert. Eine Sedierung aller Patienten trat spätestens nach 30 Minuten ein, dies kann jedoch durch die schnelle Infundierung der gewählten Dosis erklärt werden (25). Allergische oder toxische Reaktionen auf den Wirkstoff Amitriptylin konnten von uns nicht beobachtet werden.

#### **4.8 Klinische Relevanz der Studie und ein Ausblick**

Die für die Therapie neuropathischer Schmerzen verwendeten Pharmaka mit der Eigenschaft einer Natriumkanal-blockierenden Wirkung wie Lokalanästhetika und trizyklische Antidepressiva wurden bisher hauptsächlich aufgrund empirischer Erfahrungen eingesetzt. Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass durch die Veränderungen des Milieus um eine geschädigte Nervenfasern im Sinne eines weniger negativen Membranpotentials und durch die repetitive Erregung, die als chronischer Schmerz wahrgenommen wird, die Empfindlichkeit der Natriumkanäle für die oben erwähnten Substanzen gesteigert wird. Auch durch die systemische Applikation der oben erwähnten Substanzen konnte eine zur Blockade der

Schmerzen ausreichende Konzentration erreicht werden, wie es 2001 von Bräu *et al.* schon vermutet wurde (11).

Der Schwerpunkt dieser Arbeit bezüglich der Schmerzforschung liegt vor allem in der Grundlagenforschung. Hier konnte durch unsere Arbeitsgruppe in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Signaltransduktion im peripheren nozizeptiven System eine Fülle von neuen Erkenntnissen gewonnen werden, die neue Einsichten in die Entstehung und Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome gewähren. Als nächster unabdingbarer Schritt stand nun der Brückenschlag zur klinischen Forschung an, was das primäre Ziel der beschriebenen Studie war. Dabei kommt dem durchgeführten Projekt eine Vorreiterrolle zu. Es steht an der Spitze einer Reihe zukünftiger grundlegender klinischer Untersuchungen zum Verständnis des analgetischen Wirkmechanismus trizyklischer Antidepressiva.

Mit den Erkenntnissen aus dieser Studie könnten trizyklische Antidepressiva rationaler eingesetzt werden. Ähnlich wie bei Antiarrhythmika und Antikonvulsiva könnte ein Lidocaintests bereits im Vorfeld klären, ob durch Amitriptylin eine Schmerzreduktion zu erwarten ist.

## 5 Zusammenfassung

Das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin wird neben anderen Medikamenten zur Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome eingesetzt, wobei der Wirkmechanismus hierbei unabhängig von dessen antidepressiver Wirkung ist. Natriumkanal-blockierende Medikamente wie systemisch applizierte Lokalanästhetika, Antiarrhythmika und Antikonvulsiva werden ebenfalls zur Therapie chronischer Schmerzsyndrome eingesetzt. Da Amitriptylin ebenfalls gute Natriumkanal-blockierende Eigenschaften aufweist und vor allem Tetrodotoxin-resistente Natriumkanäle des peripheren nozizeptiven Systems beeinflusst, könnte dies sein schmerztherapeutischer Wirkmechanismus sein. Wir untersuchten daher die schmerzlindernde Wirkung von systemisch appliziertem Amitriptylin im Vergleich zu Lidocain bei Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen.

Nach Prüfung durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen und schriftlicher Einwilligung wurde die Studie an 22 Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen durchgeführt. Am ersten Tag der Studie erhielten die Patienten 2 mg/kg KG Lidocain i.v. über 10 min. Am zweiten Studientag erfolgte die Gabe von 1 mg/kg KG Amitriptylin i.v. über 30 min. Die Schmerzstärke wurde vom Patienten mit der visuellen Analog-Skala (VAS) zu definierten Zeitpunkten vor und nach der jeweiligen Injektion erfragt. Zusätzlich wurden zu bestimmten Zeitpunkten nach den Injektionen Blutentnahmen zur Plasmaspiegelbestimmung der Medikamente und ihrer Hauptmetaboliten mittels HPLC-Methodik durchgeführt.

Lidocain und Amitriptylin führten nach intravenöser Gabe bei den meisten Patienten zu einer Reduktion der Schmerzstärke. Im Mittel betrug die prozentuale Schmerzstärke 30 Minuten nach der Lidocain-Infusion  $66,3 \pm 11,7$  % und 120 Minuten nach der Amitriptylin-Infusion  $61,0 \pm 15,8$  %. Die Schmerzreduktion unter Amitriptylin korreliert dabei positiv mit der Schmerzreduktion unter Lidocain. Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient von 21 Patienten lag bei 0,64, die positive Korrelation ist mit der Irrtumswahrscheinlichkeit  $p=0,002$  signifikant. Die mittleren maximalen Plasmaspiegel von Amitriptylin waren  $0,22 \pm 0,13$  µg/ml ( $0,79 \pm 0,47$  µmol/l) und von Lidocain  $2,3 \pm 1,4$  µg/ml ( $9,8 \pm 6,0$  µmol/l) (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Eine Korrelation zwischen Schmerzreduktion und Plasmaspiegelkonzentration von Lidocain oder Amitriptylin konnte nicht gefunden werden.

Die gute Korrelation zwischen Amitriptylin und dem Natriumkanalblocker Lidocain bei der Schmerzreduktion weist auf einen ähnlichen Wirkmechanismus beider Medikamente hin. Die gemessenen Plasmakonzentrationen sind bei Amitriptylin um den Faktor 10 niedriger, was

durch die 10fach höhere Blockierungspotenz am Natriumkanal gut erklärt wird. Ähnlich wie bei Antiarrhythmika und Antikonvulsiva könnte hier ein Lidocaintest klären, ob durch Amitriptylin eine Schmerzreduktion zu erwarten ist.

## 6 Summary

The tricyclic antidepressant amitriptyline is used beside other medications in the treatment of neuropathic pain conditions. The analgesic mechanism here by is independent from the antidepressant effect of the drugs. Sodium channel blocking drugs like systemically applied local anaesthetics, antiarrhythmics and anticonvulsants are also used for chronic pain conditions. Because amitriptyline also has a pronounced sodium channel blocking effect and especially exerts influence on tetrodotoxin-resistant sodium channels of the peripheral nociceptive system, this could be its mechanism in pain management. Therefore we investigated the analgesic effect of systemically applied amitriptyline compared with lidocaine in patients with neuropathic pain syndromes.

After approval by the Ethics Committee of the Justus-Liebig-University Gießen and an informed written consent from each patient, the study was carried out on 22 patients with neuropathic pain conditions. On day one of the study the patients received 2 mg per kg body weight lidocaine i.v. over 10 minutes. On day two the patients received 1 mg per kg body weight amitriptyline i.v. within 30 minutes. Pain intensity was rated by the patients on a Visual Analogue Scale (VAS) at definite points of time before and after infusion. Additionally blood samples were collected at points of time during and after infusion to determine plasma concentrations and their metabolites by High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

After intravenous infusion lidocaine and amitriptyline lead in most patients to a reduction of the pain intensity. On average the percent pain intensity 30 minutes after lidocaine infusion is  $66,3 \pm 11,7 \%$  and 120 minutes after amitriptyline infusion  $61,0 \pm 15,8 \%$ . Pain reduction by amitriptyline correlates positive with the pain reduction by lidocaine. The Spearman rank correlation coefficient of 21 patients was 0,64, being significant with a probability of error of  $p=0,002$ . The average maximal plasma concentration of amitriptyline was  $0,22 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$  ( $0,79 \pm 0,47 \mu\text{mol/l}$ ) and of lidocaine  $2,3 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$  ( $9,8 \pm 6,0 \mu\text{mol/l}$ ) (mean  $\pm$  standard deviation). A correlation between the pain reduction and plasma concentration of lidocaine or amitriptyline was not found.

The good correlation between amitriptyline and the sodium channel blocker lidocaine in the reduction of pain suggests a common mechanism of both medications. The measured plasma-concentrations at amitriptyline were about the factor 10 lower. This could be well explained by the 10-fold higher blocking potency at the sodium channel. Similar to antiarrhythmics and anticonvulsants, it could be tested by lidocaine if amitriptyline reduces pain.



## 7 Literaturverzeichnis

1. **Abdi S, Lee DH, Chung JM.** The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin, and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1998; 87: 1360-6.
2. **Adams HA, Biscopig J, Ludolf K, Borgmann A, Bachmann M, Hempelmann G.** The quantitative analysis of amide local anesthetics using high pressure liquid chromatography and ultraviolet detection (HPLC/UV). *Reg Anaesth* 1989; 12: 53-7.
3. **Akopian AN, Sivilotti L, Wood JN.** A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 1996; 379: 257-62.
4. **Akopian AN, Souslova V, England S, Okuse K, Ogata N, Ure J.** The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 1999; 2: 541-8.
5. **Ansari A.** The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. *Harv Rev Psychiatry* 2000; 7: 257-77.
6. **Baldessarini RJ.** Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Depression and anxiety disorder. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. The pharmacological basis of therapeutics. *New York: McGraw-Hill* 2001; 447-84.
7. **Barber MJ, Starmer CF, Grant AO.** Blockade of cardiac sodium channels by amitriptyline and diphenylhydantoin. Evidence for two use-dependent binding sites. *Circ Res* 1991; 69: 677-96.
8. **Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzalez FJ, Meyer UA.** Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450III A4. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 521-7.
9. **Bouckoms AJ, Hackett TP.** Pain patients. In: Cassem NH, editor. Massachusetts General Hospital handbook of general hospital psychiatry. *4th ed St Louis: Mosby-Yearbook* 1997; 367-413.
10. **Bräu ME.** Pharmakologie Tetrodotoxin-resistenter Natriumkanäle: Bedeutung in der anästhesiologischen Schmerztherapie. *Habilitationsschrift* 1998; 60-2.
11. **Bräu ME, Dreimann M, Olschewski A, Vogel W, Hempelmann G.** Effect of drugs used for neuropathic pain management on tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> currents in rat sensory neurons. *Anesthesiology* 2001; 94: 137-44.
12. **Bryson HM, Wilde MI.** Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging* 1996; 8: 459-76.
13. **Butterworth JF, Strichartz GR.** Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990; 72: 711-34.
14. **Caffrey JM, Eng DL, Black JA, Waxman SG, Kocsis JD.** Three types of sodium channels in adult rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res* 1992; 592: 283-97.

15. **Carter GT, Sullivan MD.** Antidepressants in pain management. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 454-8.
16. **Casis O, Sanchez-Chapula JA.** Mechanism of block of cardiac transient outward K<sup>+</sup> current (I<sub>to</sub>) by antidepressant drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 527-34.
17. **Catterall WA.** Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 1988; 242: 50-61.
18. **Catterall WA.** From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000; 26: 13-25.
19. **Chapman CR.** New directions in the understanding and management of pain. *Soc Sci Med* 1984; 19: 1261-77.
20. **Chen Q, King T, Vanderah TW, Ossipov MH, Malan TP, Jr., Lai J.** Differential blockade of nerve injury-induced thermal and tactile hypersensitivity by systemically administered brain-penetrating and peripherally restricted local anesthetics. *J Pain* 2004; 5: 281-9.
21. **Devor M, Wall PD, Catalan N.** Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain* 1992; 48: 261-8.
22. **Eaholtz G, Scheuer T, Catterall WA.** Restoration of inactivation and block of open sodium channels by an inactivation gate peptide. *Neuron* 1994; 12: 1041-8.
23. **Elliott AA, Elliott JR.** Characterization of TTX-sensitive and TTX-resistant sodium currents in small cells from adult rat dorsal root ganglia. *J Physiol* 1993; 463: 39-56.
24. **England S, Bevan S, Docherty RJ.** PGE<sub>2</sub> modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurones via the cyclic AMP-protein kinase A cascade. *J Physiol* 1996; 495 ( Pt 2): 429-40.
25. **Estebe JP, Myers RR.** Amitriptyline neurotoxicity: dose-related pathology after topical application to rat sciatic nerve. *Anesthesiology* 2004; 100: 1519-25.
26. **Forrest JA, Finlayson ND, djepon-Yamoah KK, Prescott LF.** Antipyrine, paracetamol, and lignocaine elimination in chronic liver disease. *Br Med J* 1977; 1: 1384-7.
27. **Fuccella LM, Corvi G, Gorini F, Mandelli V, Mascellani G, Nobili F.** Application of nonparametric procedure for bioassay data to the evaluation of analgesics in man. *J Clin Pharmacol* 1977; 17: 177-84.
28. **Gerner P, Haderer AE, Mujtaba M, Sudoh Y, Narang S, Abdi S.** Assessment of differential blockade by amitriptyline and its N-methyl derivative in different species by different routes. *Anesthesiology* 2003; 98: 1484-90.
29. **Gerner P, Mujtaba M, Sinnott CJ, Wang GK.** Amitriptyline versus bupivacaine in rat sciatic nerve blockade. *Anesthesiology* 2001; 94: 661-7.
30. **Gold MS, Weinreich D, Kim CS, Wang R, Treanor J, Porreca F.** Redistribution of Na(V)1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain. *J Neurosci* 2003; 23: 158-66.

31. **Goldin AL.** Resurgence of sodium channel research. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 871-94.
32. **Ha HR, Funk B, Gerber HR, Follath F.** Determination of bupivacaine in plasma by high-performance liquid chromatography. *Anesth Analg* 1984; 63: 448-50.
33. **Halbert MK, Baldwin RP.** Determination of lidocaine and active metabolites in blood serum by liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 1984; 306: 269-77.
34. **Harper AA, Lawson SN.** Electrical properties of rat dorsal root ganglion neurones with different peripheral nerve conduction velocities. *J Physiol* 1985; 359: 47-63.
35. **Harrigan RA, Brady WJ.** ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 387-93.
36. **Hille B.** Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J Gen Physiol* 1977; 69: 497-515.
37. **Hondeghem LM, Katzung BG.** Time- and voltage-dependent interactions of antiarrhythmic drugs with cardiac sodium channels. *Biochim Biophys Acta* 1977; 472: 373-98.
38. **Jensen MP, Karoly P, Braver S.** The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986; 27: 117-26.
39. **Jensen MP, Karoly P, O'Riordan EF, Bland F, Jr., Burns RS.** The subjective experience of acute pain. An assessment of the utility of 10 indices. *Clin J Pain* 1989; 5: 153-9.
40. **Joshi PG, Singh A, Ravichandra B.** High concentrations of tricyclic antidepressants increase intracellular  $Ca^{2+}$  in cultured neural cells. *Neurochem Res* 1999; 24: 391-8.
41. **Kawai R, Fujita S, Suzuki T.** Simultaneous quantitation of lidocaine and its four metabolites by high-performance liquid chromatography: application to studies on in vitro and in vivo metabolism of lidocaine in rats. *J Pharm Sci* 1985; 74: 1219-24.
42. **Kennedy RL, Miller RP, Bell JU, Doshi D, deSousa H, Kennedy MJ.** Uptake and distribution of bupivacaine in fetal lambs. *Anesthesiology* 1986; 65: 247-53.
43. **Khan MA, Gerner P, Kuo WG.** Amitriptyline for prolonged cutaneous analgesia in the rat. *Anesthesiology* 2002; 96: 109-16.
44. **Kostyuk PG, Veselovsky NS, Tsyndrenko AY.** Ionic currents in the somatic membrane of rat dorsal root ganglion neurons-I. Sodium currents. *Neuroscience* 1981; 6: 2423-30.
45. **Lai J, Gold MS, Kim CS, Bian D, Ossipov MH, Hunter JC.** Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. *Pain* 2002; 95: 143-52.
46. **Lots K, Hempelmann G, Bräu ME.** Antidepressiva blockieren TTX-resistente Natriumkanäle des peripheren nozizeptiven Systems. *Der Schmerz* 2005; 19: 75-6.

47. **Magni G.** The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. *Drugs* 1991; 42: 730-48.
48. **Matzner O, Devor M.** Na<sup>+</sup> conductance and the threshold for repetitive neuronal firing. *Brain Res* 1992; 597: 92-8.
49. **Matzner O, Devor M.** Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na<sup>+</sup> channels. *J Neurophysiol* 1994; 72: 349-59.
50. **Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B.** Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-96.
51. **Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R.** Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-6.
52. **McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA.** A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-27.
53. **Melzack R.** The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191-7.
54. **Motomura H, Fujikawa S, Tashiro N, Ito Y, Ogata N.** Single-channel analysis of two types of Na<sup>+</sup> currents in rat dorsal root ganglia. *Pflugers Arch* 1995; 431: 221-9.
55. **Narahashi T, Moore JW, Scott WR.** Tetrodotoxin blockage of sodium conductance increase in lobster giant axons. *J Gen Physiol* 1964; 47: 965-74.
56. **Novakovic SD, Tzoumaka E, McGivern JG, Haraguchi M, Sangameswaran L, Gogas KR.** Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. *J Neurosci* 1998; 18: 2174-87.
57. **Oellerich M, Armstrong VW.** The MEGX test: a tool for the real-time assessment of hepatic function. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 81-92.
58. **Oellerich M, Raude E, Burdelski M, Schulz M, Schmidt FW, Ringe B.** Monoethylglycinexylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 845-53.
59. **Ogata N, Tatebayashi H.** Kinetic analysis of two types of Na<sup>+</sup> channels in rat dorsal root ganglia. *J Physiol* 1993; 466: 9-37.
60. **Onghena P, Van HB.** Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992; 49: 205-19.
61. **Pancrazio JJ, Kamatchi GL, Roscoe AK, Lynch C, III.** Inhibition of neuronal Na<sup>+</sup> channels by antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 208-14.
62. **Porreca F, Lai J, Bian D, Wegert S, Ossipov MH, Eglen RM.** A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS and NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 7640-4.

63. **Rabert DK, Koch BD, Ilnicka M, Obernolte RA, Naylor SL, Herman RC.** A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel from human dorsal root ganglia, hPN3/SCN10A. *Pain* 1998; 78: 107-14.
64. **Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA.** Molecular determinants of state-dependent block of Na<sup>+</sup> channels by local anesthetics. *Science* 1994; 265: 1724-8.
65. **Raja SN, Meyer RA, Campbell JN.** Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* 1988; 68: 571-90.
66. **Roy ML, Narahashi T.** Differential properties of tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci* 1992; 12: 2104-11.
67. **Roy ML, Reuveny E, Narahashi T.** Single-channel analysis of tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res* 1994; 650: 341-6.
68. **Roza C, Laird JM, Souslova V, Wood JN, Cervero F.** The tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol* 2003; 550: 921-6.
69. **Rush AM, Bräu ME, Elliott AA, Elliott JR.** Electrophysiological properties of sodium current subtypes in small cells from adult rat dorsal root ganglia. *J Physiol* 1998; 511 ( Pt 3): 771-89.
70. **Sanchez C, Hyttel J.** Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 467-89.
71. **Sangameswaran L, Delgado SG, Fish LM, Koch BD, Jakeman LB, Stewart GR.** Structure and function of a novel voltage-gated, tetrodotoxin-resistant sodium channel specific to sensory neurons. *J Biol Chem* 1996; 271: 5953-6.
72. **Schild JH, Kunze DL.** Experimental and modeling study of Na<sup>+</sup> current heterogeneity in rat nodose neurons and its impact on neuronal discharge. *J Neurophysiol* 1997; 78: 3198-209.
73. **Schürg R, Biscopig J, Bachmann M, Hempelmann G.** Is the plasma protein binding of lidocaine modified by the simultaneous administration of midazolam? *Reg Anaesth* 1991; 14: 74-7.
74. **Schwartz A, Palti Y, Meiri H.** Structural and developmental differences between three types of Na channels in dorsal root ganglion cells of newborn rats. *J Membr Biol* 1990; 116: 117-28.
75. **Starmer CF, Grant AO, Strauss HC.** Mechanisms of use-dependent block of sodium channels in excitable membranes by local anesthetics. *Biophys J* 1984; 46: 15-27.
76. **Stubbs DF.** Visual analogue scales. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 124.

77. **Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, Wang GK.** Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. *Pain* 2003; 103: 49-55.
78. **Tanelian DL, Brose WG.** Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependent sodium channel blockers: lidocaine, carbamazepine, and mexiletine. *Anesthesiology* 1991; 74: 949-51.
79. **Tetko IV, Tanchuk VY, Villa AE.** Prediction of n-octanol/water partition coefficients from PHYSPROP database using artificial neural networks and E-state indices. *J Chem Inf Comput Sci* 2001; 41: 1407-21.
80. **Thomas TA, Griffiths MJ.** A pain slide rule. *Anaesthesia* 1982; 37: 960-1.
81. **Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB.** Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 101: 1738-49.
82. **Villiere V, McLachlan EM.** Electrophysiological properties of neurons in intact rat dorsal root ganglia classified by conduction velocity and action potential duration. *J Neurophysiol* 1996; 76: 1924-41.
83. **Wang GK, Russell C, Wang SY.** State-dependent block of voltage-gated Na<sup>+</sup> channels by amitriptyline via the local anesthetic receptor and its implication for neuropathic pain. *Pain* 2004; 110: 166-74.
84. **Yoshida S, Matsuda Y.** Studies on sensory neurons of the mouse with intracellular-recording and horseradish peroxidase-injection techniques. *J Neurophysiol* 1979; 42: 1134-45.
85. **Yoshimura N, White G, Weight FF, de Groat WC.** Different types of Na<sup>+</sup> and A-type K<sup>+</sup> currents in dorsal root ganglion neurones innervating the rat urinary bladder. *J Physiol* 1996; 494 ( Pt 1): 1-16.

## 8 Anhang

### 8.1 Tabellen

#### 8.1.1 Schmerzstärke

	<i>Lidocain</i>	<i>Amitriptylin</i>
<b>MZP 1</b>	5,9 ± 2,1	5,3 ± 2,0
<b>MZP 2</b>	5,5 ± 2,3	4,4 ± 2,4
<b>MZP 3</b>	4,6 ± 2,4	3,9 ± 2,7
<b>MZP 4</b>	4,1 ± 2,5	3,6 ± 2,7
<b>MZP 5</b>	3,9 ± 2,6	3,2 ± 2,7

*Tabelle 5: Mittelwerte ± Standardabweichungen der Schmerzstärken, entsprechend der VAS-Skala der untersuchten Gruppen zu einzelnen Messzeitpunkten*

#### 8.1.2 Herzfrequenz

	<i>Lidocain</i>	<i>Amitriptylin</i>
<b>MZP 1</b>	73,0 ± 16,4	69,9 ± 13,0
<b>MZP 2</b>	72,7 ± 14,1	69,1 ± 13,7
<b>MZP 3</b>	72,5 ± 14,0	69,0 ± 15,3
<b>MZP 4</b>	69,4 ± 14,1	67,7 ± 14,6
<b>MZP 5</b>	70,1 ± 12,7	68,4 ± 16,3

*Tabelle 6: Mittelwerte ± Standardabweichungen der Herzfrequenz (min<sup>-1</sup>) der untersuchten Gruppen zu einzelnen Messzeitpunkten*

### 8.1.3 Systolischer Blutdruck

	<i>Lidocain</i>	<i>Amitriptylin</i>
<b>MZP 1</b>	136 ± 25	129 ± 21
<b>MZP 2</b>	138 ± 25	136 ± 24
<b>MZP 3</b>	140 ± 25	138 ± 22
<b>MZP 4</b>	137 ± 22	134 ± 21
<b>MZP 5</b>	135 ± 20	128 ± 17

**Tabelle 7:** Mittelwerte ± Standardabweichungen des systolischen Blutdrucks (mmHg) der untersuchten Gruppen zu einzelnen Messzeitpunkten

### 8.1.4 Diastolischer Blutdruck

	<i>Lidocain</i>	<i>Amitriptylin</i>
<b>MZP 1</b>	83 ± 13	81 ± 13
<b>MZP 2</b>	86 ± 12	85 ± 12
<b>MZP 3</b>	85 ± 13	86 ± 12
<b>MZP 4</b>	83 ± 13	85 ± 10
<b>MZP 5</b>	84 ± 12	81 ± 12

**Tabelle 8:** Mittelwerte ± Standardabweichungen des diastolischen Blutdrucks (mmHg) der untersuchten Gruppen zu einzelnen Messzeitpunkten



### 8.1.5 Plasmakonzentration von Lidocain und MEGX

	<i>Lidocain</i>	<i>MEGX</i>
<b>MZP 2</b>	1,912 ± 1,380	0,220 ± 0,207
<b>MZP 3</b>	4,781 ± 8,172	0,238 ± 0,221
<b>MZP 4</b>	2,180 ± 2,413	0,258 ± 0,219
<b>MZP 5</b>	1,652 ± 1,733	0,261 ± 0,215

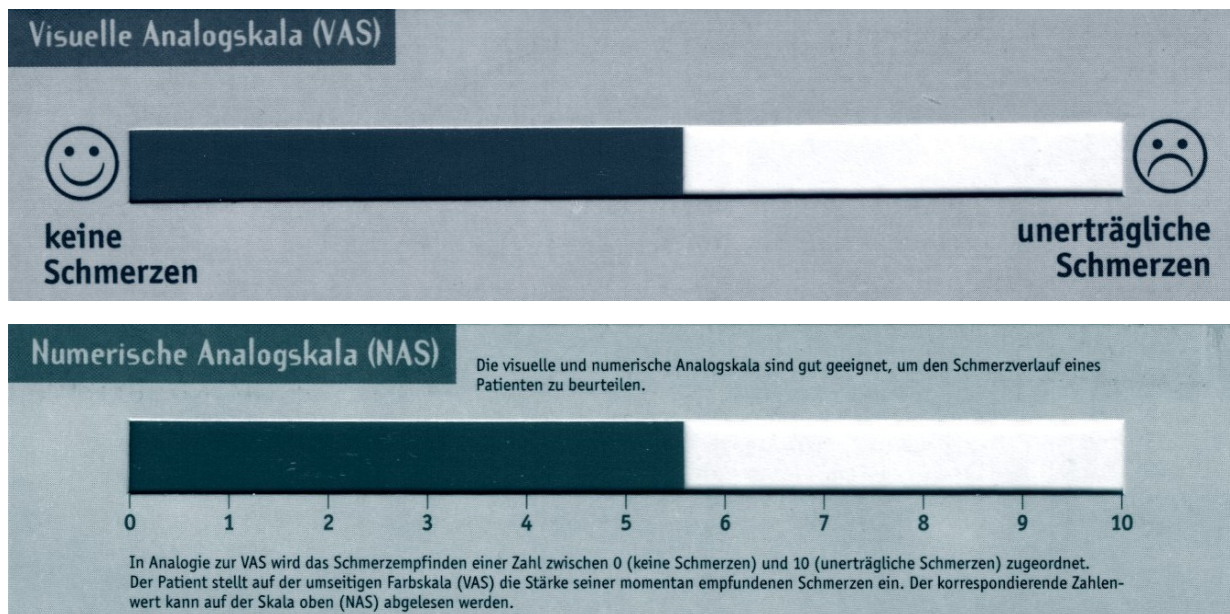
**Tabelle 9:** Mittelwerte ± Standardabweichungen der Plasmakonzentrationen ( $\mu\text{g/ml}$ ) der untersuchten Gruppen zu einzelnen Messzeitpunkten

### 8.1.6 Plasmakonzentration von Amitriptylin und Nortriptylin

	<i>Amitriptylin</i>	<i>Nortriptylin</i>
<b>MZP 2</b>	0,31218 ± 0,59430	0,00108 ± 0,00494
<b>MZP 3</b>	0,81940 ± 2,76734	0,00132 ± 0,00497
<b>MZP 4</b>	0,11217 ± 0,03648	0,00098 ± 0,00450
<b>MZP 5</b>	0,13135 ± 0,27557	0,00115 ± 0,00436

**Tabelle 10:** Mittelwerte ± Standardabweichungen der Plasmakonzentrationen ( $\mu\text{g/ml}$ ) der untersuchten Gruppen zu einzelnen Messzeitpunkten

## 8.2 Abbildung einer visuellen Analogskala



**Abbildung 14:** Beispiel einer visuellen Analogskala mit Vorder- und Rückseite

## 8.3 Schriftliche Einverständniserklärung

### EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

#### Geplante Behandlung / Untersuchung:

- Infusion von Lidocain (Xylocain®)
- Infusion von Amitriptylin (Saroten®)

#### Nebenwirkungen / Risiken:

Bei der intravenösen Verabreichung von Lidocain bzw. Amitriptylin können folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Herz/Kreislauf  
Blutdruckabfall, Blockbilder, Herzrhythmusstörungen
- Allgemeinsymptome:  
Müdigkeit, innere Unruhe, Ohrensausen, Schwindel, Sehstörungen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Blasenentleerungsstörungen
- Nervensystem  
Benommenheit, zerebraler Krampfanfall
- Allergische Reaktionen

Ich bin über die o. g. Risiken/Nebenwirkungen ausreichend aufgeklärt worden und hatte die Möglichkeit, Fragen zu der Behandlung zu stellen. Hiermit gebe ich mein Einverständnis zu der o. g. Behandlung.

Gießen, den

Unterschrift Patient

Unterschrift Arzt

## 8.4 Datenerhebungsbogen

### Studie: Lidocain / Amitriptylin

Dr. Bräu, Dr. Urban, Dr. Kärcher, Dr. Quinzio, Ransoch

Patientenname:

Diagnose:

Patientenaufkleber

Größe:

Gewicht:

lfd.-Nr.:

Datum:

Lidocain:

(2 mg/kg KG)

20 mg/ml (unverdünnt)

Infundierte Menge (ml) = KG (kg) \* 0.1

ml

Infusionsgeschwindigkeit (ml/h) = 6 \* infundierte Menge (ml)

ml/h

injizierte Menge:

mg

Probe	min	VAS	Plasma-konz.	RR	Puls	Nebenwirkungen
	0					
L x.1	5					
L x.2	10					
L x.3	20					
L x.4	30					

Amitriptylin:

(1 mg/kg KG)

1 Ampulle a 2 ml (50 mg) + 3 ml NaCl  
=> 5 ml a 10 mg/ml

Infundierte Menge (ml) = KG (kg) \* 0.1

ml

Infusionsgeschwindigkeit (ml/h) = 2 \* infundierte Menge (ml)

ml/h

injizierte Menge:

mg

Probe	min	VAS	Plasma-konz.	RR	Puls	Nebenwirkungen
	0					
A x.1	15					
A x.2	30					
A x.3	60					
A x.4	120					

Bemerkung:

## 8.5 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
Fa.	Firma
HF	Herzfrequenz
HPLC	High-Performance Liquid Chromatographie
HWZ	Halbwertszeit
Hz	Herz
IC <sub>50</sub>	Halbmaximale Blockierungskonzentrationen
i.v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
l	Liter
min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Med.	Medikament
MEGX	Monoethylglycinxylylidid
MPQ	McGill Pain Questionnaire
MW	Mittelwert
MZP	Messzeitpunkt
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
RR	Blutdruck
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Hemmer
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TTX	Tetrodotoxin
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 8.6 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Patrick Ranosch
Anschrift	Gondolfstrasse 30 61206 Wöllstadt
Geburtsdatum und –ort	08.07.1979 in Friedberg/Hessen
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

### Schulische Ausbildung

August 1986 – Juni 1990	Fritz-Erler-Grundschule in Wöllstadt
August 1990 – Juni 1999	St. Lioba-Gymnasium in Bad Nauheim
15. Juni 1999	Allgemeine Hochschulreife
	<i>Leistungskurse: Chemie, Mathematik</i>

### Wehrdienst

Juli 1999 – April 2000	Sanitätssoldat im Bundeswehrzentral Krankenhaus in Koblenz, Ausbildung zum Rettungssanitäter
------------------------	--

### Fachspezifische Tätigkeit

Mai 2000 – Mai 2007	Aushilfstätigkeit als Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz in Friedberg/Hessen
---------------------	--

### Akademische Ausbildung

Oktober 2000 – Mai 2007	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Giessen
	<i>Wahlfach: Angiologie</i>
31. März 2003	<i>1. Staatsexamen</i>
16. Mai 2007	<i>2. Staatsexamen</i>

## **Publikation**

Oktober 2005  
Posterpräsentation auf dem Deutschen  
Schmerzkongress in Bremen  
  
Ranosch *et. al.*, *Der Schmerz* 2005; 19: S. 105

## **Famulaturen**

August – September 2003  
*Kardiovaskularchirurgie*, Kerckhoff-Klinik,  
Bad Nauheim  
  
Februar – März 2004  
*Anästhesiologie*, Universitätsklinikum Giessen  
  
August – September 2004  
*Kardiologie*, Inselspital, Universitätsklinikum Bern,  
Schweiz  
  
Februar – März 2005  
*Pneumologie*, Beth Israel Deaconess Medical Center,  
Harvard Medical School, Boston, USA

## **Praktisches Jahr**

Februar – April 2006  
***Innere Medizin***  
*Kardiologie, Angiologie*  
Universitätsklinikum Giessen  
  
April – Juni 2006  
*Kardiologie, Pneumologie*  
Yale - New Haven Hospital, Yale School of Medicine,  
New Haven, USA  
  
Juni – Oktober 2006  
***Chirurgie***  
Kantonsspital Winterthur, Schweiz  
  
Oktober – Januar 2007  
***Anästhesiologie***  
Bürgerspital Solothurn, Schweiz

## **Assistenzarzt**

Seit Juni 2007  
***Kardiologie***  
Deutsches Herzzentrum München

***Gießen, November 2007***

## 8.7 Danksagung

Bei **Herrn PD Dr. med. Michael Bräu** bedanke ich mich für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Dissertation, für unermüdliches Korrekturlesen und eine exzellente wissenschaftliche Ausbildung. Nicht zuletzt danke ich ihm für die Förderung meiner internationalen wissenschaftlichen Bestrebungen.

**Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Gunter Hempelmann** danke ich für die Möglichkeit, in seiner Abteilung die experimentellen Versuche durchführen zu können.

Mein Dank gilt außerdem den **Dres. med. Susanne Urban, Bettina Kärcher** und **Lorenzo Quinzio** für die geduldige und ermunternde Unterstützung während meiner vielen Monate in der Schmerztherapie.

**Frau Birgit Weber** und den anderen Mitarbeiterinnen des anästhesiologischen Labors danke ich für die fachkundige Hilfe bei der Bestimmung der laborchemischen Parameter.

Für die Beratung und die Durchführung des statistischen Anteils möchte ich mich bei **Herrn Dr. rer. physiol. Rolf-Hasso Bödeker** und **Frau Christine Scheibelhut** vom Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen bedanken.

Besonderes herzlich bedanke ich mich bei meinen **Eltern**, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben.