

»Gehabte Schmerzen, die hab' ich gern«

Besonderheiten der Schmerztherapie

(Wilhelm Busch)



Schmerz ist ein Faktor, der Lebensqualität und Wohlbefinden beeinträchtigt. Schmerz ist aber auch ein sehr individuelles Erlebnis, das gerade Künstler immer wieder aufgreifen. Seit 1996 präsentieren zeitgenössische Künstler ihre eigenen Schmerzerfahrungen und -empfindungen im Rahmen der Thomapyrin »Schmerztransformation«. Hier das Bild »Kopfschmerz« von Corneille, Dezember 2003.

Schmerz ist eines der häufigsten Symptome einer lokalen Gewebsschädigung oder einer Krankheit und ist auch der Hauptgrund für einen Besuch beim Arzt. Zwar übt Schmerz, speziell akuter Schmerz, eine nützliche Warnfunktion aus, er kann aber auch, besonders wenn er chronisch wird, ohne physiologischen Nutzen selbst zur Krankheit werden. Die Gefahr einer Chronifizierung von Schmerzen besteht besonders dann, wenn Schmerz bei seinem ersten Auftreten nicht ausreichend behandelt wird.

Nach ihrer Ursache und Pathophysiologie können drei Schmerztypen unterschieden werden **1**: Der physiologische Nozizeptorschmerz entsteht als Warnsignal bei Einwirkung mechanischer, thermischer, chemischer oder elektrischer Reize auf gesundes Gewebe. Die Schmerzreaktion wird durch die Erregung sensorischer Nervenendigungen, der so genannten Nozizeptoren (»Schmerzrezeptoren«), ausgelöst und führt meist zu Reflexreaktionen, wie zum Beispiel das Wegziehen der Hand, um eine Gewebsschädigung zu vermeiden.

Der pathophysiologische Nozizeptorschmerz entsteht bei Gewe-

beschädigungen oder -entzündungen und kann sich als Ruheschmerz, Hyperalgesie (verstärkte Schmerzhaftigkeit auch sonst schon schmerzhafter Reize) oder Allodynie (Schmerzempfindlichkeit normalerweise nicht schmerzhafter Reize, wie zum Beispiel Berührungsschmerz bei Sonnenbrand) äußern.

Neuropathische Schmerzen entstehen, wenn Nerven durch Quetschung, Durchtrennung, Entzündung oder eine Stoffwechselstörung, wie zum Beispiel Diabetes, geschädigt werden. Diese Schmerzen haben einen abnormalen Charakter und können lang anhaltend und sehr quälend sein. Wenn infolge von Chronifizierungsvorgängen der Schmerz seinen Warncharakter verloren hat, wird er pathologisch.

Pharmakologische Schmerztherapie

Für die pharmakologische Therapie von Schmerzzuständen werden im Wesentlichen zwei Gruppen von Analgetika eingesetzt:

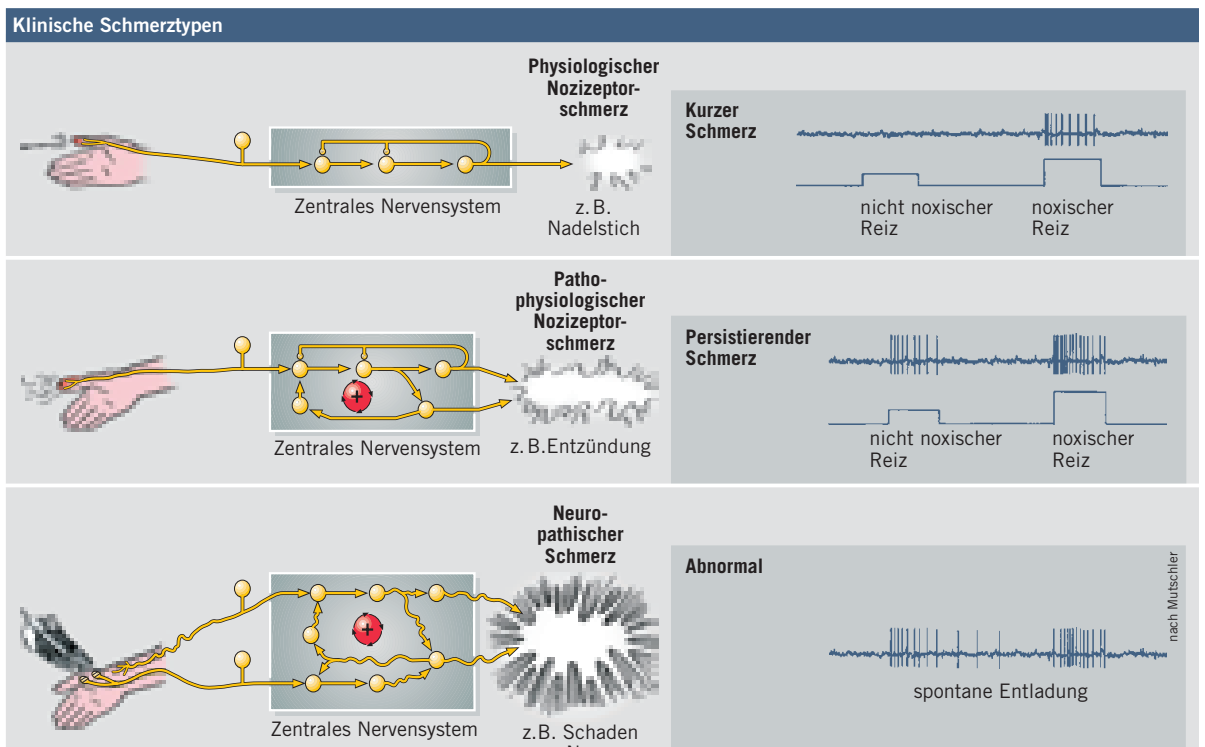
– Nicht-Opioid-Analgetika, die gleichzeitig fiebersenkende (antipyretische) und vielfach auch entzündungshemmende (antiphlogi-

stische) Eigenschaften besitzen und deshalb »Nicht-steroidale Antiphlogistika« (NSAIDs: non steroidal antiinflammatory drugs) genannt werden.

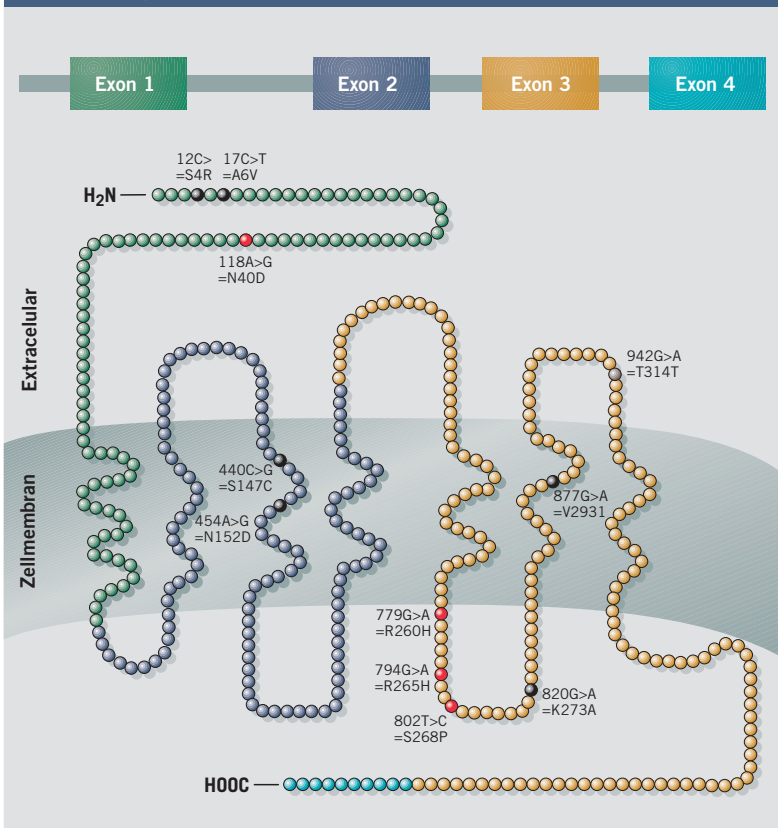
– Opioid-Analgetika, die an Opioidrezeptoren, vorzugsweise im zentralen Nervensystem, schmerzlindernd wirken.

Schmerzmittel gehören weltweit zu den am häufigsten eingesetzten Pharmaka. In Deutschland werden pro Jahr zirka 900 Millionen Tagesdosen NSAIDs und rund 140 Millionen Tagesdosen Opioide verordnet. Beide Substanzgruppen können jedoch mit prinzipiellen Problemen behaftet sein. NSAIDs sind zwar bei entzündlich bedingten Schmerzen sehr gut wirksam; sie können aber, besonders wenn sie über längere Zeit eingenommen werden müssen, zu schwerwiegenden Magen-Darm-Komplikationen führen. US-amerikanischen Daten zufolge sterben jedes Jahr mehr als 16 000 Patienten an Magen-Darm-Nebenwirkungen von herkömmlichen NSAIDs; in Deutschland, so Schätzungen, sind es pro Jahr etwa 1500 Patienten. Opioide wirken hervorragend analgetisch, sie können aber auch unerwünschte Reaktionen, wie zum Bei-

1 Einteilung klinischer Schmerztypen nach Ursache und Pathophysiologie.



Mutationen im μ -Opioidrezeptor



2 Mutationen im μ -Opioidrezeptor. Die Farben zeigen die von den vier Exonen des *OPRM1*-Gens kodierten Rezeptorabschnitte an.

dann schlecht therapierbar. Opioidanalgetika, wie zum Beispiel Morphin, wirken – wenn sie rechtzeitig gegeben werden – der zentralen Sensibilisierung und damit der Ausbildung des Schmerzgedächtnisses entgegen. Allerdings reagieren Schmerzpatienten auf eine Therapie mit Morphin oder anderen Opioidanalgetika sehr unterschiedlich, wie die klinische Erfahrung zeigt.

Folgendes Fallbeispiel soll dies erläutern: Zwei Patienten mit chronischen Schmerzen wurden pro Tag mit 30 Milligramm eines Morphin-Retardpräparats behandelt. Bei beiden Patienten waren die schmerzlindernden (analgetischen) Wirkungen zufriedenstellend. Einer der Patienten wurde jedoch unter der Morphintherapie so schläfrig und apathisch, dass das Morphin abgesetzt werden musste. Der andere Patient berichtete über keine nennenswerten Nebenwirkungen. Welchen Grund gab es für die unterschiedliche Reaktion auf die Morphintherapie? Genauere Untersuchungen ergaben, dass die Konzentration von Morphin im Blutplasma bei beiden Patienten unmittelbar vor der geplanten Einnahme der nächsten Dosis sehr niedrig (10 beziehungsweise 12,3 ng/ml), die des ebenfalls wirksamen Morphin-Abbauprodukts Morphin-6-Glucuronid dagegen sehr hoch war; bei dem Patienten mit Nebenwirkungen jedoch nur etwa halb so hoch wie bei

spiel Müdigkeit und Benommenheit, Verstopfung oder Atemdepression verursachen.

Schmerzen frühzeitig behandeln

Die wiederholte Reizung von Schmerzrezeptoren führt zu deren Sensibilisierung (periphere Sensibi-

lisierung) und zu Veränderungen im Rückenmark (zentrale Sensibilisierung). Werden die Mechanismen der Sensibilisierung nicht frühzeitig durch eine adäquate Schmerztherapie unterbrochen, können Schmerzen chronifizieren, und es kann sich ein so genanntes Schmerzgedächtnis ausbilden. Der Schmerz wird

dem ohne Nebenwirkungen (436 ng/ml beziehungsweise 804 ng/ml). Ursache dieser hohen Morphin-6-Glucuronid-Konzentrationen war bei beiden Patienten eine verminderte Nierenfunktion, in deren Folge sich das normalerweise über die Niere ausgeschiedene Morphin-6-Glucuronid im Körper anhäufte. Trotzdem verursachten die hohen Morphin-6-Glucuronid-Konzentrationen nur bei einem der beiden Patienten Nebenwirkungen. Warum? Genetische Untersuchungen zeigten, dass der Patient ohne Nebenwirkungen eine Mutation des μ -Opioidrezeptors hatte, während der Patient mit Nebenwirkungen diese spezielle Mutation nicht aufwies. Der μ -Opioidrezeptor ist der Hauptangriffspunkt von Opioidanalgetika wie Morphin und Morphin-6-Glucuronid **2**. Möglicherweise schützt die Mutation den Patienten vor zu starken Nebenwirkungen einer Morphinthherapie. Diese und andere pharmakogenetische Modulatoren der klinischen Wirkung von Opioiden wie Morphin, Morphin-6-Glucuronid, Methadon und Alfentanil werden am Institut für Klinische Pharmakologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität untersucht. Zu den zurzeit untersuchten Genen gehören unter anderem 26 Mutationen des μ -Opioidrezeptor-Gens sowie Gene, die die Transportproteine kodieren, die die Opioidmoleküle im Körper verteilen oder aus dem Nervensystem beziehungsweise dem Körper insgesamt eliminieren. Dazu kommen Gene, die Enzyme kodieren, die Opioidmoleküle verstoffwechseln, sowie Gene, die Strukturen kodieren, die an der Schmerzempfindlichkeit (Nozizeption) oder -verarbeitung beteiligt sind.

Ergänzt werden diese genetischen Techniken mit Methoden, die Aussagen über die Wirkungen von Opioiden sowie über deren Verstoffwechslung zulassen, so dass Pharmakokinetik (Zeitverlauf der Konzentrationen eines Arzneistoffs im Organismus), Pharmakogenetik (Auswirkungen der Erbsubstanz auf die Wirkungen eines Arzneistoffs) und Pharmakodynamik (spezifische Wirkung von Arzneimitteln und Giften) des applizierten Opioids detailliert charakterisiert werden können **3**. Damit rückt das Ziel näher, jedem Patienten eine auf ihn speziell zugeschnittene Schmerztherapie zu verabreichen.

3 Mit Hilfe von genetischen Techniken und Methoden, die Aussagen über die Wirkungen von Opioiden sowie über deren Verstoffwechslung zulassen, kann die Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und Pharmakodynamik des applizierten Opioids detailliert erfasst werden.

Methoden zum Nachweis der individuellen Wirkung von Opioiden

- Erfassung der Wirkung von Opioiden am Menschen (Pharmakodynamik)
 - Schmerzkorrelierte evozierte Potenziale zur Quantifizierung der anti-nozizeptiven Wirkung von Opioiden
 - Elektrischer experimenteller Schmerz, bestehend aus harmlosen Reizen einer Stromstärke bis zu 20 Milli-Ampère
 - Pupillendurchmesser als verlässlicher Surrogatparameter der zentralnervösen Opioidwirkung
 - Atemantwort auf langsam ansteigende CO₂-Konzentration in der Atemluft als Maß der atemdepressiven Wirkung von Opioiden
- Bestimmung der Plasmakonzentrationen durch LC-MS/MS (Liquid chromatography tandem mass-spectrometry) (Pharmakokinetik)
- Genetik der für die Wirkung von Opioiden relevanten Zielstrukturen wie Enzyme, Transporter und Rezeptoren (Pharmakogenetik)
 - Genotypisierung
 - Zelluläre Mechanismen der Auswirkung von Mutationen
- Identifizierung und Quantifizierung der Einflussfaktoren mit Hilfe von Differentialgleichungssystemen und multivariater nichtlinearer Regressionsanalyse
- Untersuchung der gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz

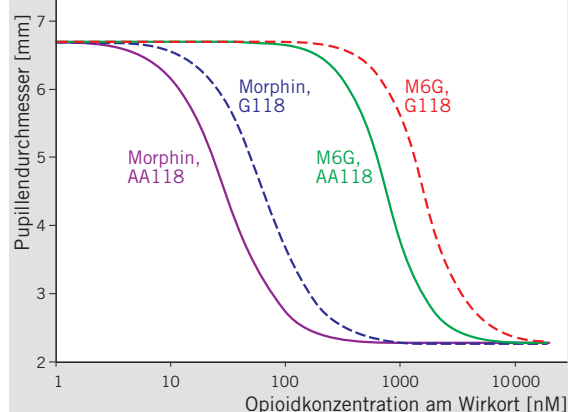
Konsequenzen von Mutationen des μ -Opioidrezeptors

Mutationen des μ -Opioidrezeptors können sich auf die Wirksamkeit (Potenz) oder auf die maximale Wirkstärke von Opioiden auswirken. Bei verminderter Potenz ist die Konzentrations-Wirkungskurve nach rechts verschoben. Das heißt, es müssen mehr Opioidmoleküle in den Geweben, die die Opioidrezeptoren enthalten, vorliegen, um die gleiche Wirkung zu erzeugen wie an nicht-mutierten Rezeptoren **4**. Dies könnte klinisch einerseits bedeuten, dass Schmerzpatienten mit der Mutation im μ -Opioidrezeptor schlechter mit Opioiden therapierbar sind, weil sich keine ausreichende Schmerzstillung erzeugen lässt.

Es könnte aber auch bedeuten, dass bei diesen Patienten weniger Nebenwirkungen einer Opioidtherapie auftreten. Zur Klärung dieses Sachverhalts konnten wir zeigen, dass sich bei Trägern einer Mutation im μ -Opioidrezeptor eine ausreichende Analgesie (Schmerzstillung) erzeugen lässt, dazu jedoch höhere Opioid-Dosen erforderlich sind. Trotz dieser höheren Opioid-Dosen hatten die Träger der Mutation jedoch signifikant weniger Nebenwirkungen. Das heißt also, Mutationen im μ -Opioidrezeptor können den Patienten vor Opioidnebenwirkungen schützen, ohne dass sie eine ausreichende analgetische Therapie verhindern. Damit ist auch geklärt, warum bei den beschriebenen Patienten der

4 Die Verminderung der Opioidpotenz äußert sich in einer Rechtsverschiebung der sigmoidalen Konzentrations-Wirkungs-Beziehung.

Methoden zum Nachweis der individuellen Wirkung von Opioiden



Träger der Mutation des μ -Opioidrezeptors hohe Plasmakonzentrationen von Morphin-6-Glucuronid verfrühen, während der Patient ohne diese spezielle Mutation über Nebenwirkungen berichtete – beide Patienten jedoch eine ausreichende Analgesie unter der Morphintherapie hatten.

Genetische Polymorphismen können somit einen Teil der individuell unterschiedlichen Schmerztherapierbarkeit von Patienten erklären. Weitere Erkenntnisse in diesem Bereich können in Zukunft dazu beitragen, dass eine Opioid-Therapie besser individualisiert werden kann, um den Behandlungserfolg zu verbessern und Nebenwirkungen

zu vermindern. Die systematische Untersuchung derartiger genetischer Faktoren zielt auf die Identifizierung von klinisch relevanten Parametern, die eine Optimierung der Schmerztherapie beeinflussen.

Neue »Targets« für die Schmerztherapie

Der Schmerzmittelmarkt ist ein Wachstumsmarkt. Einem Bericht aus »Nature Reviews Drug Discovery« (Vol. 2, März 2003, S. 176) zufolge wurden im Jahr 2001 weltweit zirka 25 Milliarden US-Dollar mit Analgetika umgesetzt. Im Jahr 2005, so wird erwartet, werden es 32,9 Milliarden US-Dollar sein, und 2010 soll der Umsatz rund 41,5 Milliarden US-Dollar betragen. Die Probleme, die die zurzeit eingesetzten Schmerzmittel besonders bei längerer Anwendung mit sich bringen, wurden bereits beschrieben. So ist zum Beispiel bei der Osteoarthritis das Hauptsymptom, weshalb die Patienten ihren Arzt aufsuchen, der Schmerz. Die Osteoarthritis ist die häufigste chronisch degenerative Gelenkerkrankung, an der weltweit etwa 500 Millionen Patienten leiden. Die pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten des Hauptsymptoms Schmerz sind gegenwärtig unzureichend, weil die zur Verfügung stehenden Mittel entweder eine zu geringe schmerzlindernde Wirkung haben oder bei chronischer Anwendung häufig ernste Nebenwirkungen auslösen. Im Rahmen der *Frankfurter Schmerzplattform* ist deshalb ein weiterer Arbeitsschwerpunkt des Instituts für Klinische Pharmakologie die Erforschung von analgetisch wirksamen Substanzen bei der Osteoarthritis. Die Frankfurter Schmerzplattform ist eine seit dem Jahr 2001 beste-

hende bilaterale Kooperation zwischen dem Pharmaunternehmen Aventis und dem *pharmazentrum frankfurt* der Universität. In Bezug auf die Entwicklung neuer Wirkprinzipien wurden bereits erste gemeinsame richtungsweisende Publikationen veröffentlicht. Eingebettet sind diese Forschungsaktivitäten in das universitäre Forschungszentrum für Arzneimittel-Forschung, -Entwicklung und -Sicherheit, kurz ZAFES genannt. Der Weg zu einem innovativen Arzneimittel ist komplex. Er verläuft von der Suche nach einem geeigneten Wirkstoff über die Testung einer Entwicklungssubstanz in präklinischen und klinischen Studien bis hin zur Marktzulassung und dauert im Durchschnitt zehn bis 15 Jahre. Nahezu diese gesamte Wertschöpfungskette einer Arzneimittelentwicklung wird an der Universität Frankfurt über das ZAFES funktionsübergreifend und projektorientiert verknüpft. So können komplexe Problemstellungen effizient gelöst werden, die eine Institution allein nicht bewältigen könnte – zum Nutzen von Hochschule, Industrie und Biotechnologie. ZAFES ist eine logische Weiterentwicklung bisheriger Aktivitäten und Kooperationen innerhalb der Universität Frankfurt sowie mit Industriepartnern. Und es ist eine von drei neuen Säulen, die das Denker-Cluster der Rhein-Main-Region in Sachen innovative Arzneimittel tragen sollen. Die anderen beiden sind das Frankfurter Innovationszentrum Biotechnologie (FIZ, www.zafes.de/partner/index-fiz.html) sowie das im ZAFES integrierte Klinische Studienzentrum Rhein-Main (www.zafes.de/partner/index-klinisches-studienzentrum.html). ◆



Die Autoren

Professor Dr. Dr. Gerd Geißlinger ist seit 1999 Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Er ist Geschäftsführender Direktor des *pharmazentrum frankfurt* und Sprecher des ZAFES-Vorstands. Wissenschaftlich beschäftigt er sich hauptsächlich mit der Neurobiologie und -pharmakologie des Schmerzes und der Entzündung.

Privatdozent Dr. Jörn Lötsch ist Facharzt für Klinische Pharmakologie und leitet am Institut für Klinische Pharmakologie des Frankfurter Universitätsklinikums eine Arbeitsgruppe mit dem Schwerpunkt Wirkungen und Pharmakogenetik von Analgetika. Zwischen 1992 und 1998 war Lötsch an der Universität Erlangen tätig, bevor er nach einem einjährigen Studienaufenthalt an der Stanford University in den USA 1999 nach Frankfurt kam, wo er sich im Jahre 2001 im Fach Klinische Pharmakologie habilitierte.

Literatur

Lötsch J., Skarke C., Grösch S., Darimont J., Schmidt H. and Geisslinger G. The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the clinical activity of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. <i>Pharmacogenetics</i> Jan. 2002; 12(1): S. 3–9.	Lötsch J., Zimmermann M., Darimont J., Marx C., Dudziak R., Skarke C. and Geisslinger G. Does the A118G polymorphism of the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? <i>Anesthesiology</i> 2002; 97(4): S. 814–819.	Skarke C., Kirshhof A., Geisslinger G. and Lötsch J. Comprehensive mu-opioid-receptor genotyping by pyrosequencing. <i>Clin. Chem.</i> March 2004; 50(3): S. 640–4.	Tegeder I., Niederberger E., Schmidt R., Kunz S., Gühring H., Ritzler O., Michaelis M., Geisslinger G.	Specific inhibition of I-kappaB kinase (IKK) reduces hyperalgesia in inflammatory and neuropathic pain models in rats. <i>J Neurosci</i> 2004; 24(7): S. 1637–45.	Kunz S., Niederberger E., Ehnert C., Coste O., Pfenniger A., Kruip J., Wendrich T.M., Schmidtko A., Tegeder I., Geisslinger G. The calpain inhibitor MDL 28170 prevents inflammation-induced neurofilament light chain (NFL) breakdown in the spinal cord and reduces thermal hyperalgesia. <i>Pain</i> 2004 (in press).	Tegeder I., Del Turco D., Schmidtko A., Sausbier M., Feil R., Hofmann F., Deller T., Ruth P., Geisslinger G. Reduced inflammatory hyperalgesia with preservation of acute thermal nociception in mice lacking cGMP-dependent protein kinase I. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , March 2, 2004; 101(9): S. 3253–7.
---	---	---	--	---	--	--