

Schmerz, molekulare Grundlagen und therapeutische Konsequenzen

Teil 2: Rezeptoren und Wirkmechanismen von Analgetika



Wilfried Ilias

Periphere Nervenendigungen von Nozizeptoren:

Um periphere noxische Stimuli exakt hinsichtlich mechanischer, chemischer oder thermischer Qualität zu unterscheiden, exprimieren nozizeptive Neuronen spezielle Rezeptoren an ihren peripheren Nervenendigungen. Sie sind empfänglich für Wärme, Kälte oder sind polymodal aufnahmefähig. Dabei können sie nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ unterscheiden, ob ein externer Stimulus traumatisch oder nicht traumatisch ist.

Es gibt hier verschiedenste Subtypen mit spezifischen Arrangements von Rezeptoren für bestimmte Modalitäten von Stimuli, aus Gründen des besseren Verständnisses darf hier aber auf drei wesentliche Repräsentanten von C-Faserendigungen reduziert werden.

Hitze:

Es gibt spezifische Hitze-Nozizeptoren, welche TRP Rezeptoren wie TRPV1-4 exprimieren, und die aktiviert werden, wenn die eintreffende Temperatur ihrem spezifischen Empfangsbereich entspricht. Diese Temperaturbereiche sind relativ exakt begrenzt: 41°C für TRPV1, 52°C für TRPV2, 33°C für TRPV3 und 27°C für TRPV4^[65].

Kälte:

Die Menthol-sensitiven TRPM8 Rezeptoren stellen die Hauptpopulation der Kälterezeptoren. Um zwischen den Gradienten von "kalt" unterscheiden zu können, erfordert es die Präsenz und Aktivierung von zusätzlichen Rezeptortypen wie NaV1.8 und NaV1.9 sowie Ka-

liumkanäle TRAAK, TREK-[66] und TRP Kanäle wie TRPA1^{[59],[67]} und TRPC5..^[66]. Nur diese Diversität der Rezeptoren ermöglicht die eindeutige Unterscheidung zwischen noxischer und atraumatischer Kälte.

Polymodal:

Nonpeptiderge C-Fasern haben Nervenendigungen mit mechano-transduktiven Eigenschaften der DEG/ENaC Familie sowie auch von TRAAK und TREK-1 Kanälen.

Peptiderge C-Fasern sind mit non-TRPV1 wärmeempfindlichen Rezeptoren sowie DEG/ENaC Kanälen und TRAAK, TRPV1, TRPA1 und TREK-1 Kanälen versehen. Sie sind daher in der Lage, einkommende Stimuli noch exakter zu unterscheiden.

AKUTER SCHMERZ

Wenn Nozizeptoren einen Stimulus von traumatischer oder beinahe schädigender Intensität erhalten, wird diese Information über die bereits beschriebenen anatomischen

und mikrochemischen Prozesse über das Hinterhorn und schließlich an das Großhirn weitergegeben. Auf diesem "Pfad" werden auch so wichtige physiologische Reaktionen wie Schutzreflex, kognitive Analyse und Gedächtnisbildung umgesetzt. Das Abspeichern von Erinnerungsmustern umfasst alle Umstände, die mit der schmerzhaften Bedrohung der körperlichen Integrität verbunden waren. Genau diese Fähigkeit ist ein wesentlicher evolutionärer Schritt, der es dem Individuum ermöglicht, zukünftige Gefahrenexpositionen zu erkennen und zu vermeiden.

Die Kaskaden dieser Art der neuronalen Engrammierung als Antwort auf Stressoren beginnen bereits im Hinterhorn. Die Resultate der axialen und vertikalen neuronalen Kommunikation zwischen HT Neuronen (HT für "high threshold"; nozizeptive Nervenzellen mit einer hohen Erregungsschwelle und kleinen rezeptiven Feldern), WDR und Interneuronen sind Phänomene wie die primäre und sekundäre Hyperalge-

sie. Sie lehren das Individuum eine Wiederholung des schmerzhaften Ereignisses zu vermeiden. Interessanterweise entwickelt das Areal, das dem ursprünglichen noxischen Ereignis entspricht, mittels inter-neuronaler Kommunikation eine mechanische und thermale Hypersensitivität, während benachbarte Areale als Resultat einer Kommunikation zwischen Interneuronen und WDR-Neuronen, die so genannte sekundäre Hyperalgesie aufweisen.

In diesem Bereich sprechen Nozizeptoren ausschließlich auf mechanische Reize an^[9]. Daneben führt die regionale Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren, bezeichnet als „inflammatorische Suppe“, zu den typischen Entzündungszeichen: Hyperperfusion, kapilläre Durchlässigkeit, Anstieg der lokalen Temperatur, Attraktion von Blutzellen und Freisetzung von Glukosaminoglykanen. Die Summe dieser Prozesse gewährleistet die Rekonstruktion verletzter Gewebe^{[68],[69]}.

In anderen Worten: Schmerz, akuter Schmerz, ist die physiologische Antwort auf externe stressvolle Ereignisse von noxischer oder beinahe noxischer Intensität. Allerdings können unter besonderen Umständen, z.B. in der Prägungsphase von Neugeborenen, bereits weniger traumatische Erlebnisse wie die Blutgewinnung durch Stiche in die Ferse oder eine Zirkumzision anhaltende Hypersensibilität gegen jede Art von Schmerzen auslösen^[70]. Aber auch bei Erwachsenen kann die prolongierte Exposition gegen Schmerzen – vor allem wenn diese von lebensbedrohlichen Umständen begleitet ist – zu

anhaltender Hypersensibilität und posttraumatischer Belastungsstörung führen^[71].

Der erste Schritt der Sensibilisierung ist die Modulation von Schmerzrezeptoren. Diese tritt als Antwort auf längere Schmerzexposition auf, indem Bestandteile der „inflammatorischen Suppe“ wie PGE₂, 5-HT, Bradykinin BK, Epinephrin EP, Adenosin und der Neurotrophische Faktor (NGF) nach Gewebläsion an den Nervenendigungen freigesetzt werden. Dadurch wird jene Intensität des Depolarisationstriggers, die ein Aktionspotential auslösen kann, dramatisch gesenkt. Die Reizschwelle sinkt.

Unter physiologischen Umständen sind diese ersten Veränderungen reversibel. Eine länger anhaltende Exposition gegen einen schmerzhaften Stimulus hingegen und/oder eine Verletzung von Nervenfasern selbst kann zu einer Modifikation des Nozizeptors führen. Es werden nicht nur konstitutive Gene, sondern auch „neue“ Gene exprimiert und bleibende Veränderungen ausgelöst. Dies betrifft die Expressionen von Transmittern, synaptischen Neuromodulatoren, Ionenkanälen GPCRs, Wachstums- und Strukturproteine. Diese Veränderungen sind länger anhaltend, und die Möglichkeit einer Rückbildung ist drastisch reduziert bis zur Irreversibilität^[28].

Als Konsequenz stellt die Behandlung akuter Schmerzen den wichtigsten Faktor zur Vermeidung einer Transition von physiologischer zu pathologischer Manifestation von Schmerzen dar. Tatsächlich ist die Behandlung postoperati-

ver Schmerzen wohl die wichtigste und einfachste Art, chronische Schmerzen zu vermeiden^[72].

CHRONISCHER SCHMERZ

Im Gegensatz zu akutem Schmerz, der unter physiologischen Umständen nach einer erfolgreichen Wiederherstellung des beschädigten Gewebes wieder abklingt, stellt chronischer Schmerz eine anhaltende, zermürbende Situation dar, obwohl in der Regel die Gewebsverletzung, die ursprünglich auslösend für den Schmerz war, scheinbar abgeheilt ist. Definitionen von chronischem Schmerz wie: Schmerz der länger anhält als 3-6 Monate oder länger als 12 Monate nach dem ersten Auftreten, oder Schmerz, der länger anhält als nach der Heilung zu erwarten ist^[73] etc., mögen dabei helfen, eine bestimmte klinische Situation zu beschreiben, sind aber bei der Diagnose der Ursache keineswegs hilfreich.

Daher haben Patienten mit chronischen Schmerzen üblicherweise eine lange „Patientenkarriere“ mit zahlreichen Kontakten zu ambulanten oder stationären medizinischen Einrichtungen, zu anderen Gesundheitseinrichtungen und nichtärztlichen Experten. Die Notwendigkeit, diese Patienten in speziellen „Schmerzzentren“ zu diagnostizieren und mit einem individuell angepassten, interdisziplinär erarbeiteten Konzept zu behandeln, wird seit Jahren diskutiert, scheitert jedoch immer wieder an der Rigidität des Gesundheitswesens^[74]. Dies ist der Grund, warum bis heute auch in hochzivilisierten Ländern mit modernem Gesund-

heitssystem die durchschnittliche Leidenszeit 2,2 Jahre bis zur Diagnose und Therapie beträgt^[75].

Die möglichen Ursachen chronischer Schmerzen sind vielfältig. Die pathologischen Modifikationen des nozizeptiven Systems umfassen: Kollaterale Aussprossung von Nervenendigungen nach axonalen Schäden, Invasion von Hinterhornganglien durch sympathische postganglionäre Fasern, Aktivierung schlafender Nozizeptoren des peripheren Systems, Übererregbarkeit zentraler Neuronen und das Sistieren absteigender, hemmender Aktivität. Auf diese Weise entwickeln sich kausal nicht behandelbare Schmerzzustände wie das „Postlaminektomie-Syndrom“, Schmerzen bei multiplen Neurofibromen (M. Recklinghausen), Post-Insult-Schmerzen, Synästhesie bei Paraplegie und Erythromelalgie.

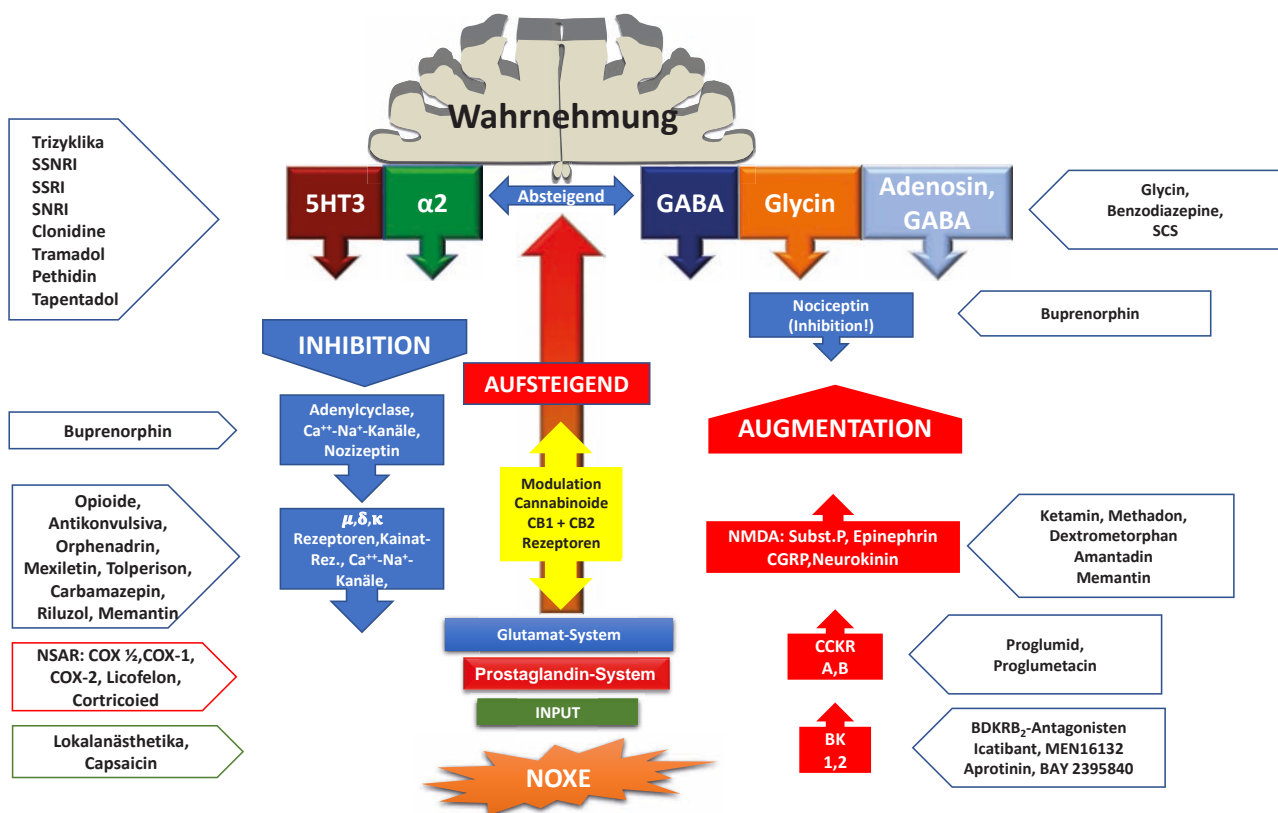
Auch Schmerzen im Zusammenhang mit Neoplasien sind als chronisch zu bezeichnen, wenn Tumoren zu Engpasssyndromen, Gefäßkompressionen und Kompression viszeraler Organe führen. Nebenwirkungen und Folgen der Chemotherapie sind ebenfalls hier einzuordnen ^[76]. In diesen Fällen kommt es zur Erschöpfung von Transmittern des schmerzhemmenden Systems wie Endorphine, GABA, Serotonin, Nociceptin, Glycin und Dopamin ^[57] und in der Folge zur Entwicklung einer Depression (Abb. unten) ^[77].

Der aufsteigende Pfad

Die nozizeptive Kaskade wird durch einen noxischen Stimulus ausgelöst, der Rezeptoren an den peripheren Nervenendigungen aktiviert. Die überwiegende Mehrheit

dieser Rezeptoren sind Kationenkanäle. In einem weiteren Schritt aktiviert Bradykinin Phospholipasen, die Arachidonsäure aus den Zellmembranen abspalten und damit das Substrat für die Bildung von Prostaglandinen, Thromboxanen und einer Reihe von Eicosanoensäuren durch COX-1,2 und LOX bereitstellen.

Im Hinterhorn wird Glutamat von Nervenendigungen freigesetzt, um eine Weiterleitung des Reizes über den Tractus Spinothalamicus in das ZNS zu gewährleisten. Daneben können, je nach Intensität und Dauer des externen Reizes, NMDA-Rezeptoren durch SP (Substanz P) aktiviert werden, um so den transmembranalen Ionenfluss und damit die Intensität der intrazellulären Phosphorylierungskaskade zu verstärken. Gleichzeitig steht über die Aktivierung



Die Pfeile links in der Abbildung zeigen Substanzen, die genutzt werden, um die nozizeptive Kaskade an gewissen Punkten zu hemmen. Die Pfeile rechts in der Abbildung zeigen Substanzen und Angriffspunkte, die genutzt werden, um bestimmte augumentierende Schritte zu hemmen.

von CCKR (Cholezystokinin-Rezeptoren) mittels Tachykinin und Aktivatoren der NMDA-Rezeptoren eine weitere Möglichkeit zur Verstärkung der Schmerzkaskade im Hintergrund bereit.

Gegenregulatorische Prozesse:

Im präsynaptischen Anteil kontrollieren Morphinrezeptoren den Ionen-transport und können auf diese Weise die präsynaptische Freisetzung von Glutamat reduzieren, sobald sie mit den endogenen Liganden Endorphin und Dynorphin besetzt werden. Cannabinoide wie Anandamid und Arachidonyl-glycerol-amid werden als Antwort auf die Glutamatpräsenz ebenfalls freigesetzt und hemmen, sobald sie mit CB-Rezeptoren reagieren, die weitere Freisetzung von Glutamat.

Der absteigende Pfad

Transmitter wie 5HT, NE, GABA, Glycin, Nociceptin (NC) und Adenosin sind wichtige Faktoren der absteigenden Schmerzhemmung, indem sie einer exzessiven Membrandepolarisation entgegenwirken, um eine Entwicklung pathologischer Schmerzstadien zu verhindern.

Die Pfeile links in der Abb. zeigen Substanzen wie Antidepressiva (selektive 5HT und NE Wiederaufnahmehemmer) und spezifische Opioide (Tramadol, Tapentadol, Pethidin) mit antidepressiver Wirkung über denselben Mechanismus. Die Pfeile rechts zeigen Substanzen wie Buprenorphin, ein weiteres Opioid, das am opioidähnlichen Nozizeptin-Rezeptor angreift. Glycin kann intrathecal eingesetzt werden und die Elektro-

stimulation des Hinterhorns setzt Adenosin und GABA als Hemmfaktoren frei.

Nozizeptin alias Orphanin FQ wurde kürzlich als endogener Ligand des opioidähnlichen Reptors 1 (OP4) identifiziert. Dieses neue NC/OP4 Rezeptorsystem gehört zur Opioidfamilie und wurde pharmakologisch mittels verschiedener Agonisten und Antagonisten nachgewiesen. Diese Rezeptorart wird in diversen Neuronen exprimiert. Sie hemmen die Aktivierung von Adenylzyklasen und Calciumkanälen indem sie Kaliumkanäle öffnen und dies in einer Weise, wie es für Opioide typisch ist.

OP4 sind somit im hemmenden System wirksam, können aber im Unterschied zu Opioiden diesen auch entgegenwirken. Darüber hinaus sind OP4 Rezeptoren in einer Vielfalt von Vorgängen wie Angstentwicklung, Appetit, Gedächtnisbildung etc. von Bedeutung. Weitere Forschungen werden zeigen, inwieweit diese Rezeptorart für die Schmerztherapie genutzt werden kann ^[78].

Verschiedene NMDA Antagonisten wie Dextrorphan, Ketamin und Memantin wurden im Experiment bereits erfolgreich zur Unterdrückung neuropathischer Schmerzen genutzt ^[79]. Jedoch hat eine Metaanalyse diverser Publikationen keine befriedigenden Resultate beim klinischen Einsatz dieser Substanzen ergeben ^[80]. Die Gabe von Memantin konnte im Rattenexperiment stressinduzierte Allodynie unterdrücken. Es wird also abzuwarten sein, inwieweit diese und ähnliche Substanzen zur Schmerztherapie genutzt werden können ^[81].

PHARMAKOLOGISCHE SCHMERZTHERAPIE

1. NSAR

NSAR sind die am häufigsten genutzten Primäranalgetika. Ihre Wirkung beruht auf der Hemmung der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 und somit der Prostaglandinsynthese. Als Folge wird die Arachidonsäure über den Lipoxygenaseweg abgebaut, wodurch Eicosanoide und als weitere Metaboliten unter anderen 12HPTE und 5HPTE entstehen. Letztere entfalten durch Aktivierung von Kaliumkanälen wieder analgetische Wirksamkeit ^[82].

Wegen unerwünschter Nebenwirkungen wie gastrointestinale Blutungen ^[83], Nierenschäden ^[84] und kardiovaskuläre Komplikationen^[85] sollte diese Medikamentenklasse so kurz und so umsichtig wie möglich eingesetzt werden. Die Erwartung hinsichtlich geringerer Nebenwirkungen der selektiven COX-2 Hemmer hat sich langfristig leider nicht bestätigt, da sie wohl weniger gastrointestinale, dafür aber beträchtliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen zeigten ^[86]. Es existieren jedoch individuelle Unterschiede hinsichtlich des Auftretens schwerer Nebenwirkungen in Bezug auf das gastrointestinale und/oder kardiovaskuläre System.

Als Folge der Unterdrückung der Prostaglandinproduktion können NSAR auch eine Erhöhung des Blutdrucks und/oder Bronchokonstriktion auslösen (Prostaglandin I Defizit). Bei Langzeitanwendung können Anstiege der Leberenzyme beobachtet werden, diese sind

aber nach Absetzen der NSAR reversibel. Zusätzliche Risikofaktoren sind Alter über 65 Jahre, Anamnese von gastrointestinalen Ulzera oder Blutungen, NSAR-Mehrfachmedikation, begleitende Corticosteroidtherapie, Einnahme von Antikoagulantien und SSRI [85],[89]. Das gastrointestinale Risiko kann durch Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und/oder Misoprostol reduziert werden [90]. Interessanterweise senkt Misoprostol auch das NSAR bedingte kardiovaskuläre Risiko [91][87].

Trotz dieser Risiken sind NSAR nach wie vor die Mittel der Wahl in der Behandlung inflammatorischer Schmerzzustände wie akutem posttraumatischem und osteoar-

throtischem Schmerz [72],[88]. NSAR mit kurzer Halbwertszeit entfalten ein geringeres Potenzial der beschriebenen Nebenwirkungen ohne Einbuße der gewünschten Wirkung am Ort der Inflammation, wo aufgrund der Gewebsazidität eine längere Verweildauer stattfindet [92]. Eine weitere Möglichkeit systemische Nebenwirkungen zu reduzieren, bietet die topische Anwendung [93],[94].

2. Opiode

Die Angriffspunkte von Opioiden sind präsynaptische Rezeptoren, die zur Gruppe der GPCR gehören und bei Aktivierung die Leitfähigkeit von präsynaptischen Ionenkanälen ändern und so die Glutamاتفrei-

setzung senken. Ihre endogenen Liganden sind: β -Endorphin, bevorzugter Ligand für μ -Opioid-Rezeptoren; Dynorphin, bevorzugter Ligand für δ -Opioid-Rezeptoren; Enkephalin, bevorzugter Ligand für κ -Opioid-Rezeptoren.

Morphin, erstmals isoliert durch Serthürner 1804, hat eine lange Tradition als Analgetikum, aufgrund von Suchtentwicklung war es zunächst nur für die Therapie von tumorbedingten Schmerzen empfohlen. Die Indikationen wurden aber auch wiederholt infrage gestellt [95],[96],[97],[98],[99],[100],[101],[102] – dabei wurde allerdings ignoriert, dass die Alternativvorschläge der WHO an jene Länder gerichtet war, in denen Morphium aus verschiedensten Gründen nicht verfügbar war bzw. ist [103].

Zweifellos repräsentieren Opiode bis heute die wirksamste und organisch nebenwirkungsärmste Gruppe starker Analgetika [104]. Ein weiterer Vorteil ist die galenische Verfügbarkeit als Injektion, Suppositorien, Tabletten, Lösungen, transmukosalen und topischen Applikationsformen [105]. Opiode sind wegen ihrer Suchtpotenz stigmatisiert, dies gilt aber mittlerweile auch für andere Medikamente, weshalb generell empfohlen werden darf, jede Art von Therapie konsequent zu evaluieren und zu kontrollieren.

Neben dem Vorteil der diversen galenischen Zubereitungen haben manche Opiode die Fähigkeit, an zusätzlichen Rezeptoren anzugreifen, was deren Wirkprofil bedeutend erweitert (siehe Tabelle). Darüber hinaus bestehen bemerkenswerte Unterschiede in deren pharmakokinetischen und -dynamischen

OPIOID	μ	δ	5HT-3	$\alpha 2$	NMDA	NOP/ORL1
Morphin	+	-	-	-	-	-
Fentanyl	+	-	-	-	-	-
Hydromorphon	+	-	-	-	-	-
Sufentanil	+	-	-	-	-	-
Oxycodon	+	-	-	-	-	-
Methadon	+	-	-	-	+	-
Tramadol	+	-	+	+	-	-
Tapentadol	+	-	+	+	-	-
Buprenorphin	+	-	-	-	-	+
Cebranopadol	+	+	-	-	-	+
Levorphanol	+	+	-	-	+	-

mischen Eigenschaften, was allerdings in erster Linie im Bereich der Anästhesie und Intensivmedizin relevant ist ^[106]. Die Möglichkeiten der Anwendungen sind vielfältig und reichen von patientengesteuerten Infusionspumpen über intrathekale Applikation mittels Schmerzpumpen bis hin zu transdermalen Galenik für die Dauertherapie ^[104]. Um Suchtentwicklung möglichst zu vermeiden sollten transmukosale Galeniken nur in speziellen Fällen angewendet und die jeweiligen Patientenprofile hinsichtlich Suchtgefährdung (Rauchen, Alkoholabhängigkeit) genau abgeklärt werden ^[108].

3. Natriumkanalblocker

Carbamazepin ist ein Wirkstoff, der traditionell für die Therapie neuropathischer Schmerzen wie Trigeminalneuralgie und Post-Zosterneuralgie eingesetzt wird, nun aber durch neuere Derivate wie Oxcarbazepin und Eslicarbazepin ergänzt bzw. ersetzt wurde. Obwohl primär als Antiepileptika entwickelt haben sich diese Substanzen in der Therapie neuropathischer Schmerzen gut bewährt. Ähnlich wirksam sind weitere Natriumkanalblocker wie Mexiletin und Tolpersin ^[109], ^[110]. [Systemisch applizierte Lokalanästhetika ^{\[111\]} sind in ihrer Wirksamkeit bei Schmerz und Reduktion des postoperativen Analgetikabedarfs gut untersucht. Unglücklicherweise wird die Effizienz dieser Substanzgruppe bei weitem unterschätzt ^{\[112\]}](#)

4. Kalziumkanalblocker

Gabapentin und Pregabalin greifen jeweils antagonistisch in die präsynaptische Transmitterfreisetzung ein, indem sie an die $\alpha_2\delta$ Unter-

einheit der spannungsgesteuerten N/P/Q-Typ-Kalziumkanäle andocken, so den Kalziumtransport hemmen und damit die Transmitterfreisetzung reduzieren. Beide Substanzen kamen ursprünglich als Antiepileptika auf den Markt. Sie haben sich mittlerweile aber nicht nur in der Therapie neuropathischer Schmerzen, sondern auch in der Behandlung von bipolaren Störungen und Angststörungen bewährt ^[113].

Ziconotide, ein Toxin das aus Kegelschnecken (*conus magus*) gewonnen wird, blockiert präsynaptische N-typ Ca^{++} -Kanäle und hat sich in der intrathekalen Anwendung über implantierbare Pumpensysteme als sehr potentes Analgetikum bei neuropathischen Schmerzen erwiesen. Weil die Dosisfindung aufgrund rasch eintretender Nebenwirkungen subtil vorgenommen werden muss, erfreut sich diese Anwendung nur geringer Popularität.

5. Antidepressiva

Trizyklika wie die tertiären Amine Amitriptylin, Imipramin und Clomipramin sowie die sekundären Amine Desipramin, Nortryptilin und Maprotilin wurden traditionell zur Therapie pathologischer Schmerzzustände eingesetzt.

Ihre analgetische Wirkung wurde zunächst der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung zugeschrieben. Mittlerweile zeigte sich, dass diese Substanzgruppe im Gegensatz zu neueren SSRI und SNRI auch blockierende Aktivität an α -adrenergen, H1-histaminergen, mACh und NMDA Rezeptoren entfalten und darüber hinaus an Natrium und Kalziumkanälen wirken ^[114]. Obwohl Evidenz

für die analgetische Wirkung von Venlafaxin, Duloxetin, Paroxetin und Citalopram in der Behandlung neuropathischer Schmerzen vorhanden ist, scheinen Trizyklika aufgrund ihrer breiteren pharmakodynamischen Effekte den neueren Substanzen überlegen zu sein ^[115].

6. Non-Opioide

Acetaminophen (Paracetamol)

ist ein häufig eingesetztes Mittel in der Therapie von Schmerzen und Fieber. Im Gegensatz zu NSAR hat Paracetamol kein antiinflammatorisches Potential. Die Wirkweise von Paracetamol ist bis heute nicht vollkommen aufgeklärt: die Substanz kann die Blut-Hirn-Schranke in kürzester Zeit passieren und scheint im ZNS in die Aktivität des COX-Pfades einzugreifen, indem sie die aktive Form der COX katalytisch insuffizient macht. Dieser Mechanismus ist nur in Geweben vorhanden, in denen der Spiegel von Peroxiden sehr niedrig ist, wie dies für das Großhirn zutrifft. Das Fehlen von Nebenwirkungen im gastrointestinalen System wird mit der nicht vorhandenen Wirkung auf die periphere COX Aktivität erklärt.

Beides, Analgesie und Antipyrese, ergibt sich durch bestimmte nicht ganz aufgeklärte Mechanismen, wobei auch Einflussnahmen auf das endogene Cannabinoid System diskutiert werden, die den beruhigenden und entspannenden Effekt zugrunde liegen könnten. Patienten beschreiben dies als das Gefühl von Wohlbefinden, Entspannung und Beruhigung. Dieser Gesamteffekt könnte Folge der Deazetylierung zu P-Aminophenol und Konjugation von Arachidonsäure (AA) mittels FAAH (Fettsäure-Amid-Hy-



Neuraltherapie
Neural Therapy
Terapia Neural

Die große Kraft
der kleinen Nadel



Diagnostik und Therapie
mit Lokalanästhetika

www.neuraltherapie.at

Die Patienten- Broschüre

**„Neuraltherapie –
Die große Kraft der
kleinen Nadel.
Diagnostik und Therapie
mit Lokalanästhetika“**

ist dieses Jahr erneuert worden und kann vom Sekretariat der NT-Austria angefordert bzw. auf der Homepage eingesehen und heruntergeladen werden.

Sekretariat der NT-Austria
Frau Simone Paumann
Bahnhofbichl 13,
A - 6391 Fieberbrunn

Tel.: +43 5354 52120
Fax: + 43 5354 5300 2731
E-Mail: oenr@tirol.com

drolase) zu N-arachidonyl-phenolamin in Großhirn, Hinterhornganglien und Myelon sein. Strukturelle Ähnlichkeiten zwischen N-arachidonyl-phenolamin und dem zentralen Cannabinoidrezeptoragonisten AEA Arachidonylethanolamid (Anandamid) lassen eine agonistische Reaktion auf zentrale CB-Rezeptoren vermuten ^[116].

Paracetamol wird klinisch oft erfolgreich mit Opioiden ^[117] und NSAR kombiniert ^[118]. Eine seltene, aber gefährliche Nebenwirkung ist akutes Leberversagen bei Überdosis oder Kombination mit Alkohol. Der normale Eliminationsweg erfolgt über Glukuronisierung und/oder Sulfurierung über die Niere. Nur ein kleiner Anteil unterläuft einem oxidativen Metabolismus über CYP 450 speziell CYP450, CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4 und CYP2A6 Isoformen.

Das reaktive Intermediär-Produkt dieses Abbauges, N-acetyl-p-benzoquinon-imin, wird normalerweise über Kombination mit reduziertem Glutathion (GSH) neutralisiert und in der weiteren Folge zu Zystein oder merkapturischen Konjugaten konvertiert. Diese letzteren beiden Metaboliten sind nicht toxisch und werden über Galle und Urin eliminiert. Bei zu hoher Dosis oder Paralleleinnahme von Alkohol werden die GSH-Reserven erschöpft, und akuter Leberschaden ist die Folge ^[119].

Metamizol (Dipyrone)

ist eine "pro-drug", die spontan nach oraler Einnahme zu strukturell verwandten Pyrazolon Derivaten zerfällt. Neben der analgetischen Wirkung dieser Komponenten ist Metamizol auch fiebersenkend und

spasmolytisch. Bei Tieren wird der analgetische Effekt mit der Blockade des COX-3 Enzyms erklärt, diese Enzym wurde aber bisher am Menschen nicht nachgewiesen ^[120]. Als andere Mechanismen werden, ähnlich wie bei Paracetamol, eine Aktivierung des Cannabinoidsystems und des Opioidsystems diskutiert ^[121].

In manchen Ländern wurde Metamizol vom Markt genommen, weil es Agranulozytosen auslösen kann (USA, United Kingdom, Schweden, Indien). Es scheint, als wäre diese Nebenwirkung aufgrund ethnischer Unterschiede mehr oder weniger imminent ^[122] und dadurch schwankt das Auftreten von 0,2 pro Million Personentagen in Mitteleuropa und 1:1439 in Schweden ^[123]. Andererseits erfreut sich Metamizol einer hohen Akzeptanz und Popularität innerhalb Europas und in Südamerika, vor allem bei Migräne und akuten Schmerzen ^[124], sowie postoperativen Schmerzen bei Kindern und Erwachsenen ^{[125],[126]} und tumorbedingten Schmerzen ^[127]. In Kombination mit Opioiden zeigt Metamizol synergistischen Effekt ^[128].

7. Substanzen mit Mehrfach-Angriffspunkten

Valproinsäure

greift an präsynaptischen Na⁺Kanälen, postsynaptischen T-typ Ca⁺⁺ Kanäle an und interferiert mit der GABA Wiederaufnahme und dem GABA Abbau. Schließlich entfaltet die Substanz auch einen NMDA- Antagonismus. Die Effektivität in der Schmerztherapie wurde sowohl bei krebsbedingter ^[129], als auch diabetischer Neuropathie beschrieben ^[130].

Orphenadrin

Ursprünglich als Anti-Parkinson-Medikament entwickelt, wirkt diese Substanz antagonistisch an mACh-Kanälen, H1-Rezeptoren^[132], NMDA-Rezeptoren^[133], blockiert die Norepinephrin-Wiederaufnahme^[134], blockiert Nav1.7, Nav1.8 und Nav1.9 Natriumkanäle^[135] und schließlich auch HERG-Kalium-Kanäle^[139]. Es ist mittlerweile als zusätzlich muskelrelaxierend in der Schmerztherapie etabliert.

Das Nebenwirkungsrisiko ist hinsichtlich zentraler NW vor allem beim alten Patienten beträchtlich: Müdigkeit, Sehstörungen, Schwindel, Veränderungen der Stimmungslage mit Ängsten, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten, Sprach- und Schluck-

störungen. Cave Interaktionspotential mit zentral wirksamen Medikamenten.

Die Blockade der HERG-Kalium-Kanäle kann sich auf die Reizausbreitung des Herzens auswirken, weshalb die EKG Kontrolle hinsichtlich Q-T-Zeitverlängerung regelmäßig erfolgen sollte^[140].

Opioide

Manche Opioide greifen zusätzlich zu μ -opioide Rezeptoren auch an 5HT₃, NMDA, Nociceptin, δ - κ - und α 2-rRezeptoren an (siehe Tab.). Daher scheint es besonders bei komplexem Schmerzgeschehen angezeigt herauszufinden, welches Opioid im Einzelfall die besten Resultate bringt. In Kombination mit Antidepressiva^{[141],[142]}, Triptanen und Orphenadrin kann es zum Auf-

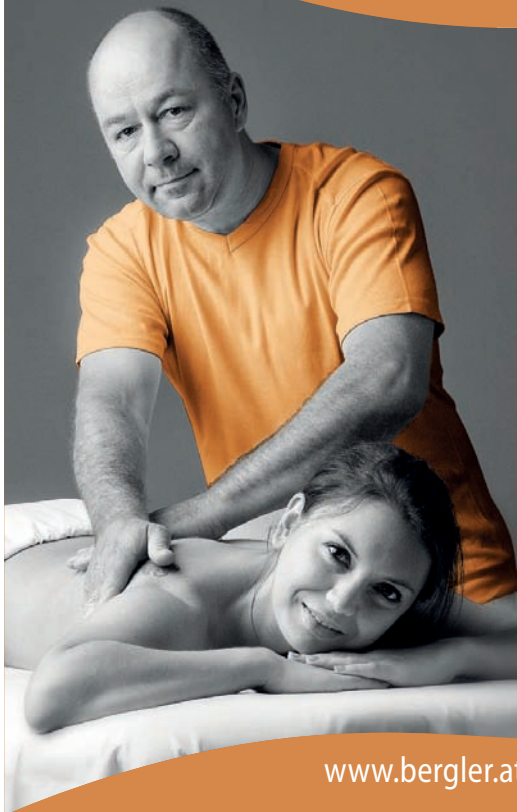
treten eines serotoninergen Syndroms kommen^[143].

Riluzol

Als Therapeutikum der Amyotrophen Lateralsklerose entwickelt^[144], erweckte Riluzol schmerztherapeutisches Interesse, weil es zusätzlich antagonistische Eigenschaften an NMDA-Rezeptoren, NaV1.7-Kanälen^{[145],[146]}, TREK-1 Kaliumkanälen^[147], am Glutamat Freisetzung- und Transportsystem^[148] und an der Downregulierung von P2X7 Rezeptoren experimentell Wirkung zeigte.

In Tiermodellen zu neuropathischen Schmerzen konnte mit Riluzol Allodynie unterdrückt werden^[149]. Ebenso im Tiermodell konnten oxaliplatininduzierte Neuropathien erfolgreich unterdrückt werden^[150].

WISSENSCHAFT & INTUITION



Wissenschaft & Intuition sind die Grundpfeiler jeder effektiven und nachvollziehbaren Therapie und spiegeln gleichzeitig auf die eleganteste Weise das Wesen unseres Konzeptes wider.

Das Ausbildungszentrum Dr. Bergler ist spezialisiert auf staatliche Ausbildungen wie Medizinische Masseur/innen, Heilmasseur/innen, Fortbildungen für Massagetherapeuten/innen und Physiotherapeuten/innen.

TASTEN – SPÜREN – THERAPIEREN

Heilmasseure sind die Spezialisten unter den Gesundheitsberufen, die durch genaue Palpation Veränderungen im Gewebe spüren und abgestimmt mit einer gezielten Anamnese individuell Massage-Therapien durchführen können.



Dr. BERGLER
Ausbildungszentrum

Ausbildungszentrum Dr. Bergler

Grottenhofstraße 94a
8052 Graz
Tel. 0316 / 381071
info@bergler.at

www.bergler.at

Im Humanversuch konnte diese Wirkweise allerdings nicht nachvollzogen werden ^[151]. Bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen konnte Riluzol jedoch sowohl analgetisch als auch therapeutisch (Neuropathie-suppressiv) erfolgreich eingesetzt werden ^[152].

N-methyl-D-aspartat-Rezeptor Antagonisten

Primär als Anti-Alzheimer Medikament entwickelt hat **Memantin** wegen seiner NMDA-Rezeptor Wirkung auch als Analgetikum Interesse erweckt. In Studien konnten die analgetischen Effekte in der Prävention postoperativer Schmerzen ^[153] bei Phantomschmerzen ^{[154],[155]}, nicht aber bei diabetischer Neuropathie nachgewiesen werden ^[156].

Amantadin wie **Memantin Amnoadamantan** wurde ebenfalls wirksam in der Therapie von Postmastektomieschmerzen ^[157] und anderen postoperativen Schmerzen eingesetzt ^[158]. Auch **Dextrometorphan**, primär als Hustenmittel entwickelt, hat analgetische Wirkung und zeigte im Gegensatz zu Memantin auch Effektivität bei diabetischer Neuropathie ^{[156],[159]} und chemotherapieinduzierten ^[160] Schmerzen ^[161]. **Ketamin**, ein Allgemeinanästhetikum, zeigte Wirkung in diversen neuropathischen Schmerzzuständen. Es wurde oral, intravenös, epidural und subdural eingesetzt, wobei die subdurale Applikation Nervenschäden auslösen kann ^[162].

Bei neuropathischen Schmerzen kann Ketamin i.v. als Test eingesetzt werden, um bei Wirksamkeit durch Amantadin oder Meman-

tin ersetzt zu werden ^{[163],[164]}. Alles in allem ist die Monotherapie mit NMDA-Antagonisten nicht von überzeugenden Resultaten begleitet ^{[80],[165]}; daher wird die Kombination mit Opioiden ^[166] und Kalziumkanalblockern empfohlen ^[167], insbesondere bei Kombination mit Antidepressiva ^[168].

Cannabinoide

Wegen ihrer regulierenden Aktivität auf Transmitterfreisetzung innerhalb des ZNS, aber auch auf inflammatorische Prozesse, haben exogene Cannabinoide wie Delta-9-tetra-hydro-cannabinol (**THC**) und **Cannabidiol** als Schmerzmediatoren Bedeutung erlangt, wobei THC das erste strukturell untersuchte Cannabinoid mit analgetischer Wirksamkeit war.

Danach wurden strukturell verwandte Substanzen wie **Nabilone** und **Ajumelinsäure** synthetisch hergestellt und klinischen Tests unterzogen.

Cannabidiol, ein weiteres Hanfprodukt, ist antiinflammatorisch wirksam und unterdrückt die psychotropen Eigenschaften von THC. Eine Mischung aus beiden Substanzen hat in der Form von **Sativex®** klinisch Bedeutung erlangt. Hanf ist auch reich an Terpenen und Flavonoiden: Apigenin inhibiert TNF- α ; Cannflavin ist ein PGE2 Hemmer (30 mal stärker als Aspirin); Myrcen mit analgetischen Eigenschaften; β -Sistosterol ebenfalls mit antiinflammatorischen Eigenschaften ^[169].

Derzeit sind mehr als 127 Cannabinoide bekannt ^[170] und mehr als 200 Substanzen wie Terpene, Flavonoide, Phytosterole und diverse

Polyphenole, wobei deren Einsatzmöglichkeiten weit über die Analgesie hinausgehen ^[171]. Der analgetische Einsatz wird nach wie vor kontrovers diskutiert ^{[172],[173]}, ebenso wie die unerwünschten Nebenwirkungen ^[174].

Fettsäureamid-Hydrolase Inhibitoren (FAAH)

Indem endogene Cannabinoide Transmitterfreisetzungen kontrollieren, und dies in den verschiedensten Systemen wie Nozizeption, Hirnfunktion und Inflammation, lag es nahe, durch Hemmung des Abbaus über Fettsäureamidhydrolasen die Verweildauer von Cannabinoiden zu verlängern.

Dies aus der Überlegung heraus die unerwünschten Nebenwirkungen exogener Cannabinoide zu umgehen ^{[175],[176]}. Trotz initial vielversprechender Resultate ^{[175],[176]} kam es bei der Phase 1 study of BIA 10-2474 zu schwerwiegenden zentralnervösen Nebenwirkungen und sogar zu Todesfällen ^[177].

Calcitonin Gene Related Peptide

Es konnte gezeigt werden, dass die CGRP Spiegel bei Migränpatienten erhöht sind ^[178], und es schien deshalb wert, an der Hemmung der CGRP-Bindung an den zugehörigen CGRP-Rezeptor zu arbeiten. Erste Substanzen wie Olcagepant und Telcagebant erwiesen sich zwar als wirksam, waren aber lebertoxisch ^[179].

Der Antikörper Erenumab (Aimovig®) blockiert den CGRPR ^[180] und Galcanezumab (Emgality®) ist ein Antikörper, der an CGRP selbst

bindet. Beide Substanzen werden mittlerweile erfolgreich in der Migräneprophylaxe eingesetzt ^[181].

NK1 Rezeptor aktive Substanzen.

Der NK1 Rezeptor ist fundamental in verschiedene zentralnervöse Abläufe involviert, unter anderem auch der Entwicklung sekundärer Hyperalgesie ^[182], aber auch im gastrointestinalen und respiratorischen System. Die einzige Substanz, die zur klinischen Reife entwickelt wurde, ist das derzeit als Antiemetikum vermarktete Aprepitant (Emend®) ^[183].

Nerve Growth-Faktor Antagonisten

Antagonisten zu Nervenwachstumsfaktor haben theoretisch vielversprechende Potenz in diversen Schmerzstadien und könnten dienlich sein, Nebenwirkungen anderer Analgetika zu umgehen. Die ersten Entwicklungen brachten nur intravenös applizierbare Substanzen, die zudem auch osteonekrotische Nebenwirkungen aufwiesen ^[184].

Botulinumtoxin

Neben der effektiven Unterbindung der Azetylcholinfreisetzung im Muskel und im autonomen Nervensystem mit der Folge einer schlaffen Muskellähmung, interferieren diese Toxine auch mit der TRPV1 Expression, Glutamatfreisetzung und Substanz-P Sekretion. Klinische Studien zeigten Erfolge bei der Behandlung neuropathischer Schmerzzustände ^[185], aber auch bei odontogenen und orofazialen Schmerzen ^[186], ja sogar bei schmerzhaften Narben ^[187].

Auch liegen Daten zur erfolgreichen subkutanen Anwendung bei Post-Zoster-Neuralgie ^[188] vor. Darüber hinaus wird die Behandlung aller Arten von neuropathischen Schmerzen mit Botulinumtoxin empfohlen. Nachdem mehrere Typen dieser Toxine bekannt sind, wird zu analysieren sein, welche Struktur ausschlaggebend ist und für weitere Entwicklungen genützt bzw. verbessert werden kann.

Bradykinin Antagonisten

Durch seine Bindung an den Bradykininrezeptor B2 setzt Bradykinin die Phospholipase-Aktivität in Gang und stellt damit den Beginn der Prostaglandin-Synthese-Kaskade dar. Es war daher naheliegend, diesen ersten Schritt zu blockieren, um alle dahinterliegenden Abläufe zu blockieren. Man übersah allerdings dabei, dass auch Heilung und Regeneration, und verbesserte Durchblutung, also für die Regeneration wichtige inflammatorische Prozesse, ebenfalls gehemmt werden würden. Die einzige derzeit nutzbare Substanz ist Icatibant, das für die Behandlung des hereditären Ödems zum Einsatz kommt ^[190]. Über weitere Entwicklungen liegen derzeit keine Informationen vor ^[191].

COX/LOX Inhibitoren

Da Leukotriene eine wesentliche Rolle bei inflammatorischen Prozessen spielen, und NSAR hinlänglich bekannte Nebenwirkungen haben, schien es interessant, COX-2 und LOX-5 spezifische Inhibitoren zu entwickeln ^[192]. Obwohl einige LOX-5 Inhibitoren entwickelt werden konnten, zeigte deren Profil eine Reihe von uner-

wünschten Nebenwirkungen, was weitere Forschungen zum Sistieren brachte ^[193].

ZUSAMMENFASSUNG

Strukturen und Funktionen von Rezeptoren, Ionenkanälen und Rückkoppelungsmechanismen in der Nozizeption haben mittlerweile eine Reihe von Therapiemöglichkeiten eröffnet, die noch weit davon entfernt sind, vollkommen ausgeschöpft zu sein.

Darüber hinaus bietet die Natur noch viele Möglichkeiten, aus Pflanzen, Tieren, Bakterien und Pilzen Substanzen zu gewinnen, die in der Evolution zur Ausbildung spezifischer Rezeptoren an Menschen und Tieren geführt haben. Durch Analyse der Struktur-Wechselbeziehung wurden schon viele Medikamente entwickelt und zum klinischen Einsatz gebracht. Die gilt sowohl für kardiovaskuläre, kanzerogene und sonstige, Erkrankungen ^{[194],[195]} und nicht zuletzt auch Analgetika ^[196] und Antiinflammatorika ^{[3],[197]}.

Trotz zahlreicher Möglichkeiten und Verfügbarkeit von Substanzen, kann es weiterhin nur Ziel sein, noch bessere und nebenwirkungsfreiere Medikamente zu entwickeln und auch die diagnostischen Möglichkeiten durch intensive Forschung zu verbessern

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Originalartikel im Hamdan Medical Journal:

<https://www.hamdanjournal.org/article.asp?issn=2227-2437;year=2020;volume=13;issue=1;page=1;epage=19;aulast=Ilias#ref183>