





Schön, wenn sie **nachlassen!**

Schmerzen sind unangenehme Sinneswahrnehmungen, die sich in Qualität, Intensität, Dauer und Lokalisation unterscheiden. Wie entstehen die einzelnen **Schmerzarten** und an welcher Stelle greifen die verschiedenen **Analgetika** an?

Schmerz ist ja zunächst einmal durchaus sinnvoll: Seine Funktion ist es, den Betroffenen dazu zu bringen, einen verletzten oder erkrankten Körperteil ruhig zu stellen und zu schonen. Zumindest trifft dies auf akute Schmerzzustände zu. Chronische Schmerzen haben diese Warnfunktion

stimmt wird. Er hat auch eine starke psychische Komponente. Noch dazu sorgen Filterprozesse im Zentralnervensystem dafür, dass nicht jede körperliche Schädigung als schmerzhaft wahrgenommen wird. So ist beispielsweise die Stressanalgesie bekannt, durch die Verletzungen während eines Verkehrsunfalls oder in einem

Stimmung von Schmerzen ein eigenes Sinnessystem spezifischer Rezeptoren, Nervenbahnen und vernetzter Hirnzentren – das nozizeptive System. Es gibt allerdings kein spezifisches Schmerzzentrum im Gehirn. Die Verarbeitung der verschiedenen Aspekte der schmerzhaften Information, beispielsweise der Art der Stimulation, der

den von Schmerz mindestens ebenso stark beeinflussen wie der objektive Schmerzreiz.

Schmerzentstehung Schmerz ist ein sehr komplexes Gefühl, das aus den Komponenten Nozizeption, also Aufnahme des Schmerzreizes, Reizweiterleitung, Reizverarbeitung und letztlich Wahrnehmung besteht. Die letzte Stufe der Wahrnehmung findet im Zentralnervensystem statt. In der Großhirnrinde wird der Schmerz bewusst, im limbischen System wird er emotional bewertet. Die vorausgegangenen Komponenten alleine führen nicht zum Schmerz. Schmerz ist also das, was der Mensch als solchen empfindet.

Unter Nozizeption versteht man den physiologischen Prozess, einen schädigenden Reiz aufzunehmen. Dieser Vorgang findet in den meisten Fällen im peripheren Nervensystem, außerhalb des Gehirns und des Rückenmarks, statt. Nervenzellen, die diese Art von Reiz aufnehmen, werden als Schmerzrezeptoren oder Nozizeptoren bezeichnet. Jede Nozizeptorzelle besitzt einen besonders langen Zellausläufer, das Axon. Es geht vom Zellkörper aus, der stets im Spinalganglion liegt. Das Spinalganglion ist eine Zellanhäufung, die sich in der Nähe der Wirbelsäule beziehungsweise des Rückenmarks befindet, sodass sie durch die Querfortsätze der Wirbelkörper geschützt ist. An jedem Wirbel befinden sich zwei Spinalganglien, eins auf der rechten und eins auf der linken Seite. Über das Axon wird die Information aus der Peripherie zum Zellkörper im Spinalganglion herantransportiert.



© bjonessphotography / iStock / Getty Images

Schnell ist es passiert: Durch den Stich am Rosenstock werden Zellen zerstört und Neurotransmitter freigesetzt. Sie gelangen an die Nozizeptoren und lösen ein Aktionspotenzial aus. Der Reiz wird in Richtung Rückenmark weitergeleitet und dabei einmal im Spinalganglion auf ein Neuron des ZNS umgeschaltet.

verloren. Sie werden daher auch als eigenständiges Krankheitsbild angesehen. (siehe dazu S. 8 und S. 44) Schmerz ist aber auch eine sehr subjektive Wahrnehmung, die nicht nur von den Signalen der Schmerznervenfasern an das Gehirn be-

Kampf zunächst gar nicht bemerkt werden. Umgekehrt können Schmerzen auch ohne körperliche Schädigung auftreten. Man kennt dies vom Fibromyalgie-Syndrom (siehe Seite 18). Ähnlich wie für andere Sinneswahrnehmungen existiert für die Wahrneh-

Intensität des Reizes, der gefühlsmäßigen Reaktion und der gedanklichen Bewertung, findet in einem Netzwerk von Hirnzentren statt. Dies ist der Grund, warum Gedanken, Gefühle und andere Faktoren, wie Aufmerksamkeit oder Stress, das Empfin-

tiert. Ein solches Axon kann beachtliche Längen erreichen. So sind Axone von etwa einem Meter bekannt, wie beispielsweise der Ausläufer, der von der Haut der großen Zehe zum Spinalganglion im Lumbalsegment der Wirbelsäule reicht. Das periphere Ende einer solchen Nervenfasers vom Typ eines Nozizeptors liegt als feie Nervenendigung vor. Es ist verzweigt wie ein Flussdelta. Man findet diese freien Nervenendigungen vor allem in der Haut, aber auch in der Knochenhaut, der Gelenkhaut, der Muskulatur sowie in einigen Eingeweideorganen. Die schädigenden und später als schmerzhaft wahrgenommenen Reize werden von den freien Nervenendigungen des Nozizeptors aufgenommen und dann in Richtung des zentralen Nervensystems weitergeleitet. So eine Nervenendigung kann mechanische, thermische und auch chemische Reize sowie das Vorhandensein bestimmter Moleküle registrieren und in ein Aktionspotenzial umwandeln. Damit ist der Nozizeptor quasi geweckt und transportiert nun den Reiz in Form eines Aktionspotenzials über das Axon in Richtung ZNS.

Verschiedene Schmerzfasern Zu den schmerzreizleitenden Afferenzen, also zum Gehirn aufsteigenden Nerven, gehören drei Arten von Nervenzellen, die A-beta-Fasern, die A-delta-Fasern und die C-Fasern. Die beiden letztgenannten werden zum nozizeptiven System gerechnet und als Nozizeptoren bezeichnet. Sie haben eine hohe Reizschwelle und werden erst

durch relativ starke und potenziell schädigende Reize aktiviert. A-beta-Fasern dagegen haben eine niedrige Reizschwelle und werden auch schon durch geringe, nichtschädigende Reize sensibilisiert. Da dies schon normale Berührungen sein können, zählt man die A-beta-Fasern nicht zu den Nozizeptoren. Sie sind relativ dick und myelinisiert, das heißt, sie sind von einer schützenden und isolierenden Myelinscheide umgeben. Die Nervenleitgeschwindigkeit einer A-beta-Faser ist sehr schnell. Sie kann bis zu 100 Meter pro Sekunde betragen, da das Aktionspotenzial sich nicht entlang der Nervenfasermembran ausbreiten muss, sondern durch die Myelinscheide sprunghaft weitergeleitet wird. Die anderen Schmerzfasern sind weniger oder gar nicht myelinisiert und dadurch deutlich dünner und in ihrer Nervenleitgeschwindigkeit entsprechend langsamer. A-delta-Fasern haben eine dünne Myelinschicht und leiten den Reiz mit 50 Metern pro Sekunde. C-Fasern sind am langsamsten, sie leiten das Aktionspotenzial nur mit einer Geschwindigkeit von maximal einem Meter pro Sekunde. Entsprechend sind nozizeptive Reize, die über A-delta-Fasern vermittelt werden, bis zu 50-mal schneller im Rückenmark als jene Reize, die über C-Fasern geleitet werden. Damit lässt sich erklären, dass es einen schnellen ersten Schmerz und einen langsameren zweiten Schmerz gibt. Dieser erste Schmerz, der durch die A-delta-Fasern vermittelt wird, hat einen spitzen, schneidenden oder bren-

Schmerzmediatoren

Unabhängig davon, auf welche Art Gewebe geschädigt wird, in jedem Falle werden Körperzellen zerstört. Sie setzen beim Zerfall Neurotransmitter frei, die, weil sie im nozizeptiven System wirksam werden, als Schmerzmediatoren bezeichnet werden. Zu ihnen zählen unter anderem die Prostaglandine, aber auch Leukotriene, Bradykinin, Serotonin und Histamin. Prostaglandine entstehen mithilfe des Enzyms Cyclooxygenase aus Arachidonsäure, einer Fettsäure des Fettsäurestoffwechsels. Die Prostaglandinsynthese ist der Angriffspunkt der nicht-opioiden Analgetika. Werden die Neurotransmitter freigesetzt, treffen sie auf ihre spezifischen Rezeptoren.

nenden Charakter, während der langsame Schmerz der C-Fasern als dumpf und drückend wahrgenommen wird. Grundsätzlich können beide Typen von Nozizeptoren auf unterschiedliche Reize, also beispielsweise Hitze oder Verletzungen, reagieren.

Am Natriumkanal fängt es an Durch Bindung der Schmerzmediatoren an den Rezeptor wird eine intrazelluläre Kaskade ausgelöst, die am Ende zur Öffnung der Natriumkanäle führt. In der Zellmembran von Nervenzellen befinden sich nämlich Poren, die durch Proteine gebildet werden und durch die Membran reichen. Diese Poren können als Kanäle dienen, die es Elektrolyten erlauben, sich

bei geöffnetem Zustand zwischen intrazellulär und extrazellulär auszutauschen. Da diese Poren sehr klein sind, lassen sie nur den Austausch von kleinen Ionen zu. In der Nervenzellmembran findet man solche, die selektiv nur Natrium-Ionen passieren lassen, die Natriumkanäle. Normalerweise sind sie geschlossen. Auf einen entsprechenden Reiz hin werden sie geöffnet und Natrium-Ionen strömen entsprechend ihres Konzentrationsgefälles von außen nach innen in die Nervenzelle hinein. Dadurch verändert sich die elektrische Ladung in der Zelle. Die zuvor polarisierte Zelle, die eben noch einen großen elektrischen Spannungsunterschied an der Zellmembran zwischen außen und innen aufwies, wird hierdurch depolarisiert. Diese Depolarisation entspricht dem Aktionspotenzial, was damit ausgelöst ist. Schmerzstillende Medikamente, die hier angreifen, sind die Lokalanästhetika. Sie blockieren den Natriumkanal, sodass kein Natrium einströmen kann und kein Aktionspotenzial ausgelöst wird. Der Nozizeptor wird nicht sensibilisiert, das Sinnesphänomen Schmerz bleibt aus.

Reizweiterleitung zum zentralen Nervensystem Das Aktionspotenzial wird nun entlang der Nervenzellmembran des Nozizeptors aufsteigend weitergeleitet, bis es am Ende der Nervenzelle im Spinalganglion ankommt. Hier gelangt das Aktionspotenzial an die präsynaptische Membran und damit an einen Spalt zwischen erstem und zweitem Neuron, den synapti-

schen Spalt. Der nozizeptive Reiz muss diesen Spalt überwinden, um an die postsynaptische Membran des zweiten Neurons zu gelangen. Da dies nicht mittels Aktionspotenzial, also auf elektrischem Wege möglich ist, bedient sich der Körper eines anderen Mechanismus. An der präsynaptischen Membran befinden sich große Mengen von Neurotransmittern, die in kleinen Bläschen, den Vesikeln, gespeichert sind. Erreicht nun das Aktionspotenzial die präsynaptische Membran, kommt es an dieser Stelle zum Einstrom von Calcium-Ionen in die Zelle. Die mit Neurotransmittern gefüllten Vesikel setzen sich daraufhin in Bewegung, verschmelzen mit der präsynaptischen Membran und schütten die Neurotransmitter in den synaptischen Spalt. Einer der wichtigsten Neurotransmitter an nozizeptiven Neuronen ist Glutamat. An der postsynaptischen Membran des zweiten nozizeptiven Neurons befinden sich Glutamat-Rezeptoren, an die das Glutamat nach Diffusion durch den synaptischen Spalt bindet. Hierdurch kommt es, wie bei der Sensibilisierung des Nozizeptors in der Peripherie, zur Öffnung von Natrium-Kanälen und damit zum Einstrom von Natrium in das zweite Neuron und zum Aktionspotenzial. Jetzt ist das zweite Neuron, das bereits zum zentralen Nervensystem gehört und als Hinterhornneuron bezeichnet wird, sensibilisiert und der nozizeptive Reiz ist aus dem peripheren auf das zentrale Nervensystem übertragen. Von hier gelangt er zur Wahrnehmung und zur Bewertung

ins Gehirn. Substanzen, die auf die Bewertung des Schmerzes einwirken, sind beispielsweise Antidepressiva. Aus diesem Grund werden sie häufig bei chronischen Schmerzzuständen, die nicht allein mit Analgetika behandelt werden können, eingesetzt.

Akuter und chronischer Schmerz

Der akute Schmerz wird meist durch eine akute Erkrankung, Verletzung oder starke Beanspruchung hervorgerufen. Als chronisch gilt er, wenn er den Zeitraum überdauert, in dem normalerweise eine Heilung stattfinden müsste. Knapp ein Viertel der Bevölkerung in den Industrienationen leidet unter chronischen Schmerzen. Viele von ihnen sind aufgrund der Schmerzen arbeitsunfähig. Pathophysiologisch wird vermutet, dass ein sehr starker, möglicherweise dauerhafter nozizeptiver Reiz zu einer Veränderung der postsynaptischen Membran des Hinterhornneurons führt. Es werden nicht nur Natriumkanäle, sondern auch Calciumkanäle geöffnet, die ihrerseits das Schließen der Natriumkanäle verhindern. Nun strömt noch mehr Natrium in die Zelle ein, was wiederum die Öffnung der Calciumkanäle begünstigt. So wird ein Teufelskreis in Gang gesetzt, der zu einer lang anhaltenden dauerhaften Sensibilisierung der postsynaptischen Region führt. Letztlich kann dies zu einer Verselbstständigung des schmerzhaften Reizes und damit des Schmerzes führen. Man spricht vom Schmerzgedächtnis. Daher ist die konsequente Therapie starker akuter Schmerzen extrem

wichtig. Sie kann der Entstehung chronischer Schmerzen vorbeugen.

Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenplan

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat 1986 Grundregeln zur Behandlung von Tumorschmerzen erarbeitet. Wegen des guten Erfolgs wird dieses Schema mittlerweile generell zur Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzzustände, empfohlen. Je nach Intensität und Qualität werden drei Stufen der Therapie unterschieden. Wenn die erforderliche Wirkung nicht erreicht wird, ist die jeweils nächst höhere Stufe indiziert. Die erste Stufe zur Behandlung mäßiger Schmerzen beinhaltet Nichtopioid-Analgetika, wie Metamizol, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) und Paracetamol. In Stufe zwei werden schwache, niedrigpotente Opioid-Analgetika, die nicht der Betäubungsmittel-Verordnung unterliegen, mit Nichtopioid-Analgetika kombiniert. Zum Einsatz kommen beispielsweise Codein oder Tilidin mit Naloxon. Ist mit dieser Kombination keine zufriedenstellende Wirkung zu erzielen, wird in der dritten Stufe das schwach wirksame gegen ein stark wirksames Opioid ausgetauscht, etwa Morphin, Fentanyl, manchmal auch Methadon oder Buprenorphin und andere morphinverwandte Substanzen wie Oxycodon oder Hydromorphon. Auf jeder der drei Stufen können ergänzende Therapieverfahren, wie Krankengymnastik, Psychotherapie oder Schmerzbewältigungsverfahren

ren, und ergänzende Medikamente, wie Antidepressiva, auch in Kombinationen untereinander eingesetzt werden.

Nichtopioid-Analgetika

Im Gegensatz zu den Opioiden, die im ZNS wirken, wurden die nichtopioiden Schmerzmittel früher auch als periphere Analgetika bezeichnet. Für einige dieser Substanzen sind jedoch zentrale Wirkeigenschaften gesichert, sodass diese Bezeichnung inzwischen verlassen wurde. Nichtopioid Analgetika wirken hauptsächlich über eine Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) und hemmen so die Synthese der Prostaglandine, die an der Entstehung von Schmerzen, Fieber und Entzündungen beteiligt sind. Aus historischen Gründen werden die sauren nichtopioiden Analgetika auch als nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) oder non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) bezeichnet. Ursprünglich verwendete man nämlich Steroide, genauer Glucocorticoide, zur Behandlung der chronischen Entzündung bei Rheuma. Mit der Entdeckung der entzündungshemmenden Eigenschaft der sauren, nichtopioiden Analgetika erlangten diese eine wichtige Bedeutung in der Rheuma-Behandlung. Da sich saure Analgetika in undissoziierter Form besonders in Geweben mit niedrigem pH-Wert anreichern, sind sie in hohen Konzentrationen in entzündetem Gewebe nachweisbar und können dort wirken. Hohe Konzentrationen ergeben sich aber auch in der Magenschleimhaut und in den Nieren. Das bedingt die wesentlichen Nebenwirkungen. So

geht durch Blockade der lokalen Prostaglandinsynthese deren magenschleimhautschützende Wirkung verloren, was zu Magenblutungen und Magengeschwüren führen kann. Die wichtigsten Stoffklassen der NSAR sind die Salicylate, wie ASS, die eng damit verwandten Anthranilsäurederivate, wie Flufenaminsäure, die Arylessig- und -propionsäurederivate, wie Diclofenac, Ibuprofen und Indometacin, sowie die Oxime, wie Piroxicam. Die Acetylsalicylsäure wurde bereits 1899 als Arzneimittel eingeführt. Sie eignet sich zur Behandlung von Schmerzzuständen verschiedener Art sowie entzündlicher Prozesse. ASS ist für Kinder unter zwölf Jahren wegen des nicht auszu-schließenden lebensbedrohlichen Reye-Syndroms kontraindiziert.

Nichtsaure Analgetika verteilen sich im Gegensatz zu den sauren gleichmäßig im Organismus. Sie eignen sich daher besser zur Behandlung entzündungsunabhängiger Schmerzen. Beispiele sind Paracetamol und Metamizol. In der Kinderheilkunde und während der Schwangerschaft hat sich Paracetamol fest etabliert. Bei Überschreitung der Tageshöchstdosis kann es allerdings zu Leberzellnekrosen, Leberkoma und zum Tod kommen. Bei Lebererschädigung treten diese Effekte eher auf, weshalb es sich hier um eine Kontraindikation für den Einsatz von Paracetamol handelt.

Metamizol gehört zur Gruppe der Pyrazolone, es besitzt eine gute spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur. Man schreibt Metamizol eine vergleichbare Analgesie zu wie

Tramadol, wobei die Nebenwirkungen des Opioids fehlen. Die schwerwiegendste Nebenwirkung des Metamizols ist die Agranulozytose, eine zu etwa fünf Prozent tödlich verlaufende Blutbildveränderung. Die Angaben zur Häufigkeit der Agranulozytose differieren stark, das Risiko ist umso größer, je höher die Dosierung und je länger der Behand-

lungszeitraum ist. Bei einer längeren Therapie ist daher eine Blutbildkontrolle nötig.

Selektive COX-2-Hemmer
Man kennt zwei Arten der Cyclooxygenase, die für verschiedene Synthesewege der Prostaglandine stehen.

Während die genannten Nicht-opioid-Analgetika beide Arten der Cyclooxygenase, die COX-1 und die COX-2 hemmen, wirken selektive COX-2-Hemmer oder Coxibe nur auf das Isoenzym, das für die Entzündungsreaktion verantwortlich ist. Damit wollte man die Nebenwirkung auf den Magen unterbinden und so die Langzeitanwendung vereinfachen. Die Hoffnungen auf Nebenwirkungsfreiheit haben sich jedoch nicht erfüllt. Unter der Einnahme einiger Coxibe fand man eine Häufung von Hypertonie und Herzinfarkt. Daher wurden einige Coxibe vom Markt genommen. Für Patienten mit

kardiovaskulären Vorerkrankungen besteht eine Kontraindikation. In diesen Fällen ist auf NSAR gegebenenfalls mit Magenschutz auszuweichen.

Opioide Es sind dem Morphin verwandte Stoffe, die natürlich vorkommen oder synthetisch hergestellt werden können. Opioide wirken an

wirksame Opioide sind, ist die Wirkdauer relativ lange. Die Abbauprodukte werden über die Nieren ausgeschieden, woraus sich ein Problem für Patienten mit Niereninsuffizienz ergibt. Opioide wirken nicht immer nur als reine Agonisten am Rezeptor. Morphin, Fentanyl, Tilidin und Hydromorphon sind Vollagonisten an allen Opiatrezeptoren. Partial-

Jeder fünfte Deutsche unter 30 und jeder zweite über 65 Jahren leidet an chronischen Schmerzen.

QUELLE: INSTITUT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN DER GOETHE-UNIVERSITÄT, FRANKFURT AM MAIN

verschiedenen Opiat-Rezeptoren, was körpereigene Stoffe, zum Beispiel Endorphine und Enkephaline, freisetzt, die im ZNS eine stark schmerzhemmende Wirkung haben. Allerdings vermitteln diese Rezeptoren auch zahlreiche andere Wirkungen, woraus sich das umfangreiche Nebenwirkungsprofil der Opioide ergibt. Zu nennen sind hier unter anderem Sedierung, Obstipation und Hustendämpfung sowie bei Überdosierung Atemdepression. Opioide sind die wirksamsten Schmerzmittel, die der Medizin zur Verfügung stehen. Die Wirkung ist jedoch von Patient zu Patient sehr unterschiedlich, wobei Opioide gerade im Alter sehr vorsichtig dosiert werden müssen. Morphin ist das bekannteste und am häufigsten verwendete Opioid. Die Stärke aller anderen Substanzen dieser Klasse wird am Morphin gemessen. Da die Abbauprodukte des Morphins ebenfalls

agonisten greifen nicht mit voller Kraft an jedem Rezeptortyp an, sie haben auch eine gewisse antagonistische Wirkung. Zu dieser Gruppe gehört beispielsweise Buprenorphin. Es kann als Sublingualtablette, TTS oder Injektion eingesetzt werden und bewirkt eine starke Analgesie bei gleichzeitig geringer Atemdepression. Tramadol wird als schwach wirksames Opioid bezeichnet. Sein analgetischer Effekt kann nur zum Teil über die Opioidrezeptoren erklärt werden. Ein großer Teil der Wirkung beruht auf der Verminderung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, die im ZNS die Schmerzleitung hemmen. Aus diesem Grund und wegen des anderen Nebenwirkungsspektrums untersteht Tramadol nicht dem Betäubungsmittelgesetz. n

Sabine Breuer,
Apothekerin/Redaktion