



Juraj Artner · Hannes Hofbauer
Peter Steffen

Medikamente in der Schmerz- therapie

Analgetika, Koanalgetika und
Adjuvanzien von A-Z

 Springer

Medikamente in der Schmerztherapie

Juraj Artner · Hannes Hofbauer ·
Peter R. P. Steffen

Medikamente in der Schmerztherapie

Analgetika, Koanalgetika und
Adjuvanzien von A-Z

 Springer

Juraj Artner
Schmerztherapie, Krankenhaus
Berchtesgaden
Berchtesgaden, Bayern
Deutschland

Hannes Hofbauer
Klinik für Anästhesiologie
Universität Ulm
Ulm, Baden-Württemberg
Deutschland

Peter R. P. Steffen
Klinik für Anästhesiologie
Universität Ulm
Ulm, Baden-Württemberg
Deutschland

ISBN 978-3-662-61691-8 ISBN 978-3-662-61692-5 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-61692-5>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2020

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Fotonachweis Umschlag: (c) OlegDoroshin/stock.adobe.com
Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Planung/Lektorat: Anna Kraetz

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort

Die defizitäre Versorgung chronischer Schmerzpatienten stellt ein globales Problem dar. In epidemiologischen Untersuchungen wurde in Europa eine Prävalenz mittelstarker bis starker chronischer Schmerzen von 19 % ermittelt. In Deutschland liegt dieser Anteil bei ca. 17 %. Bei mehr als der Hälfte der Patienten dauert es mehr als zwei Jahre, bis sie eine ausreichend wirksame Schmerzbehandlung erhalten. Etwa 70% der Patienten befinden sich in arbeitsfähigem Alter, wobei 20 % dieser Menschen keiner vollzeitigen beruflichen Tätigkeit nachgehen (können). Im Vergleich zur gesunden Population haben chronische Schmerzpatienten um 20 % mehr Arbeitsausfalltage. Die Kosten für deren Arbeitsausfall sind enorm. Sie werden für Deutschland inklusive schmerzbedingter Berentung auf 9 bis 13 Mrd. EUR jährlich geschätzt. Die jährlich anfallenden Gesamtkosten werden auf rund 38 Mrd. EUR geschätzt. In Europa werden etwa 11 % der Patienten mit sehr starken Schmerzen gar nicht behandelt, während weitere 17 % lediglich mit frei verkäuflichen Medikamenten therapiert werden. 20 % der Patienten mit chronischen Schmerzen geben an, von ihren Ärzten nie nach ihren Schmerzen gefragt worden zu sein. Unzufriedenheit mit ihrer Schmerzbehandlung wird nach einer europäischen Umfrage im Schnitt von 40 % der an Schmerzen leidenden Menschen geäußert. Typische Folgen chronischer Schmerzen für die Betroffenen sind Bewegungseinschränkungen, Schlafstörungen, Einschränkung der sexuellen Aktivität, soziale Isolation, Entwicklung von Depressionen, Notwendigkeit des

Arbeitsplatzwechsels oder gar -verlustes bis hin zur gesteigerten Suizidalität. Als häufigste Schmerzursachen geben die Patienten körperliche Krankheiten (26 %), seelische Belastungen (19 %), Unfälle (12 %), Beruf (11 %), Operationen (8 %) und Verschleißerscheinungen (7 %) an.

Wie Sie aus den genannten umfassenden Folgen chronischer Schmerzen erkennen können, die das ganze Leben und das soziale Umfeld betreffen, ist Schmerzmedizin mehr als nur die Verordnung von Medikamenten. Vielmehr muss die Behandlung chronischer Schmerzpatienten als interdisziplinäre Disziplin verstanden werden. Für eine erfolgreiche Schmerztherapie sind oftmals Kolleginnen/en unterschiedlicher Facharztgruppen, der (Schmerz-)Psychotherapie, der Physiotherapie, der Ergotherapie, der Sozialberatung, etc. in unterschiedlichem Ausmaß notwendig. Die/der Patient/in muss angeleitet, beraten, motiviert und geführt werden, um u. a. zu lernen den Schmerz zu akzeptieren, dysfunktionale Verhaltensweisen abzubauen und trotz der Beeinträchtigung aktiv zu bleiben und am Leben teilzunehmen. Dies erfordert Einfühlungsvermögen, Empathie und Zeit, aber auch Kenntnisse in Anatomie, Psychologie, Neurobiochemie des Schmerzes und Pharmakologie. Zudem fordert manchmal das als „schwierig“ bezeichnete Patientenklientel Kraft und Energie. In der Summe stellt die Schmerzmedizin aber ein sehr erfüllendes Fachgebiet dar, da es fast die gesamte Breite des ärztlichen Berufes abbildet.

Das vorliegende Buch greift somit natürlich nur einen kleinen Teil der Schmerzmedizin heraus. Es soll für Sie aber eine alltägliche Hilfe bei der Behandlung Ihrer Patienten sein, indem es Sie bei der Auswahl der Schmerzmedikamente unterstützt. Neben einer Einführung in Schmerzphysiologie und Wirkansatz von Medikamenten sowie den einzelnen pharmakologischen Wirkprofilen soll es vor allem praktische Tipps in der Anwendung liefern, aber auch die häufig nützliche Off-Label-Anwendung bei den Indikationen mitbeleuchten. Manche Off-Label-Indikationen sind auch nur durch Fallberichte gestützt, was selbstverständlich nicht den Ansprüchen einer evidenzbasierten Medizin genügt. Mangels zugelassener Alternativen oder bei unzureichender Wirksamkeit derselben ist man

allerdings in der schmerzmedizinischen Praxis nicht selten darauf angewiesen, dennoch auf diese Substanzen zurückzugreifen. Da die Wissenschaft unaufhaltsam Neuerungen auf den Gebieten der Biochemie, Physiologie und Pathophysiologie aufdeckt, erhebt dieses Buch natürlich keineswegs den Anspruch auf Vollständigkeit. Es kann und soll auch nicht die regelmäßig aktualisierten Fachinformationen und „Beipackzettel“ ersetzen, sondern es versucht, diese aus der Sicht von Praktikern zu ergänzen. Insbesondere bei den Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Interaktionen waren wir regelmäßig aus Gründen der Handhabbarkeit darauf angewiesen, nur ausgewählte, von uns als wichtigste empfundene, Punkte aufzunehmen. Wir weisen zudem ausdrücklich darauf hin, dass wir den Inhalt dieses Buches nach bestem Wissen verfasst haben. Dennoch sind trotz aller Gewissenhaftigkeit Fehler möglich. Insofern muss jede/r vor Verordnung der aufgeführten Medikamente die Angaben auf Korrektheit prüfen, da die Verantwortlichkeit für deren Einsatz letztlich immer bei der/dem verordnenden Kollegin/en liegt.

Insgesamt hoffen wir, mit diesem Buch den schmerzmedizinisch „Aktiven und Interessierten“ den Alltag zu erleichtern und dass Sie die vorliegende Lektüre aufgrund des besonderen Aufbaus zu schätzen lernen.

J. Artner
H. Hofbauer
P. R. P. Steffen

Inhaltsverzeichnis

Grundlagen

Physiologie des Schmerzes	3
Wirkmechanismen von Pharmaka	17
Grundlagen der Pharmakotherapie	41
Zuordnung der Medikamente zu Substanzklassen	49

Medikamentenverzeichnis

A	55
Acetylsalicylsäure	55
Alendronsäure	59
Almotriptan	62
Alpha-Liponsäure	65
Amitriptylin	67
Amitriptylinoxid	72
B	77
Baclofen	77
Bisacodyl	80
Botulinumtoxin	82
Buprenorphin	86
Bupropion	92
Butylscopolamin	95

C	99
Calcitonin	99
Cannabinoide	102
Capsaicin	110
Carbamazepin	115
Celecoxib	119
Citalopram	123
Clomipramin	127
Clonidin	130
Codein	133
D	137
Dexamethason	137
Diclofenac	142
Dihydroergotamin	147
Dimethylsulfoxid	150
Domperidon	152
Doxepin	155
Duloxetine	159
E	165
Eletriptan	165
Erenumab	168
Etoricoxib	172
F	177
Fentanyl	177
Flunarizin	184
Fremanezumab	187
Frovatriptan	190
G	193
Gabapentin	193
Galcanezumab	197
H	203
Haloperidol	203
Hydromorphon	207

I	213
Ibuprofen	213
Indometacin	217
K	221
Ketamin/Esketamin	221
L	227
Lactulose	227
Lamotrigin	229
Levetiracetam	232
Levomethadon	237
Lidocain	241
Lithium	245
M	249
Macrogol	249
Magnesium	251
Meloxicam	254
Metamizol	256
Methocarbamol	262
Methylnaltrexon	264
Metoclopramid	267
Metoprolol	270
Mirtazapin	274
Morphin	278
N	283
N-Acetylcystein	283
Nalbuphin	285
Naloxegol	290
Naloxon	293
Naproxen	295
Naratriptan	299
Natriumpicosulfat	301
O	305
Omeprazol	305
Ondansetron	309

Opipramol	312
Oxcarbazepin	315
Oxycodon	320
P	325
Pamidronsäure	325
Pantoprazol	330
Paracetamol	333
Parecoxib	338
Phenytoin	341
Pethidin	345
Piroxicam	353
Prednisolon	356
Pregabalin	360
Promethazin	364
R	369
Rizatriptan	369
S	373
Sertralin	373
Simeticon	376
Sufentanil	378
Sumatriptan	381
T	387
Tapentadol	387
Tianeptin	391
Tilidin/Naloxon	394
Tizanidin	398
Tolperison	401
Topiramat	403
Tramadol	407
Trimipramin	411
V	417
Valproinsäure	417
Venlafaxin	421
Verapamil	425

Z	431
Ziconotid	431
Zolmitriptan	435
Zopiclon	438
Cytochrom P450-Interaktionen	443
Weiterführende Literatur/Webseiten	453
Stichwortverzeichnis	457

Über die Autoren



Dr. med. univ. Juraj Artner ist Chefarzt der Hauptabteilung Schmerztherapie an der Kreisklinik Berchtesgaden mit dem Schwerpunkt auf multimodale Schmerztherapie.

Er absolvierte sein Studium und promovierte 2004 an der Medizinischen Universität Wien. Anschließend machte er die Facharztausbildung in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Unfallchirurgie sowie Orthopädie in den Kliniken Südostbayern im Berchtesgadener Land und der Universitätsklinik für Orthopädie Ulm. Nach seiner Facharztanerkennung 2010 und der folgenden Weiterbildung zum Schmerztherapeuten an der Sektion Schmerztherapie am Universitätsklinikum Ulm (Leitung PD Dr. P. Steffen) leitete er die stationäre multimodale Schmerztherapie sowie das ambulante Programm für Spezielle orthopädische Schmerztherapie an der orthopädischen Universitätsklinik an den Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm. 2016 kehrte er ins

malerische Berchtesgadener Land zurück, um die Abteilung Schmerztherapie aufzubauen.

Dr. med. univ. J. Artner ist Autor zahlreicher nationaler und internationaler Publikationen und Vorträge zum Thema Schmerztherapie sowie interventioneller Verfahren. Gemeinsam mit PD Dr. Steffen und Dr. Hofbauer unterrichtet er jährlich beim Ulmer Kurs „Spezielle Schmerztherapie“, referiert über Schmerztherapie bei Ärztezirkeln sowie Patienten und organisiert interdisziplinäre Schmerzkongressen.

Zusatzqualifikation: „Spezielle Schmerztherapie“

Mitgliedschaft: Deutsche Schmerzgesellschaft



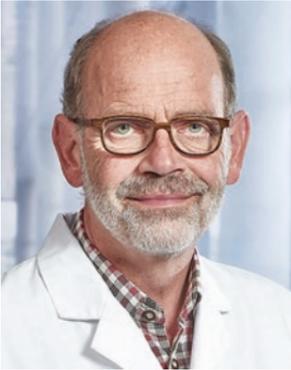
Dr. med. Hannes Hofbauer, MBA ist stellvertretender Leiter der Sektion Schmerztherapie an der Klinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Ulm.

Er absolvierte sein Studium an der Universität Regensburg und der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg. Im Jahre 1996 begann er seine klinische Ausbildung in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum Ulm und legte 2002 seine Facharztprüfung ab. Er promovierte 1997 an der Technischen Universität München. Seit 2006 ist er in der Sektion Schmerztherapie tätig, seit

2007 als stellvertretender Leiter und Oberarzt. Neben der klinischen Tätigkeit liegt ein Schwerpunkt in der Ausbildung der Kolleginnen/en in der Rotation „Spezielle Schmerztherapie“ sowie in der studentischen Lehre. Weiterhin hält er regelmäßig Vorträge auf Kongressen und Weiterbildungsveranstaltungen inkl. dem 80- stündigen Kurs „Spezielle Schmerztherapie“. Er besitzt geteilt mit PD Dr. med. Steffen die volle Weiterbildungsermächtigung „Spezielle Schmerztherapie“ und „Palliativmedizin“ und ist stellvertretender Sekretär des Überregionalen Schmerzzentrums Ulm. Als Mitglied im Arbeitskreis „Tumorschmerz“ der Deutschen Schmerzgesellschaft ist er aktiv an der Weiterentwicklung der Behandlung dieser Krankheitsentität inkl. den veröffentlichten Stellungnahmen und Fachartikeln beteiligt.

Zusatzqualifikation: „Spezielle Schmerztherapie“, „Palliativmedizin“, „Ärztliches Qualitätsmanagement“, „Spezielle anästhesiologische Intensivmedizin“ und „Notfallmedizin“. Von 2001 bis 2003 absolvierte er ein postgraduales, betriebswirtschaftliches Weiterbildungsstudium, das er mit einem Master of Business Administration (MBA) abschloss.

Mitgliedschaft: Deutsche Schmerzgesellschaft, International Association for the Study of Pain (IASP), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)



Priv.-Doz. Dr. med. Peter R. P. Steffen ist Leiter der Sektion Schmerztherapie der Klinik für Anästhesiologie der Universität Ulm sowie ärztlicher Leiter des Überregionalen Schmerzzentrums Ulm.

Zunächst absolvierte er nach dem Abitur eine Ausbildung zum Bankkaufmann. Nach Studium der Humanmedizin von 1982 bis 1988 und Promotion im Fach Anatomie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg begann er 1988 als Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum Ulm. Nach seiner Facharztprüfung 1993 arbeitete er in der Sektion Schmerztherapie, ab 1997 als Oberarzt, seit 2007 als Leiter der Sektion. 2005 habilitierte er im Themenbereich „Postoperative Schmerztherapie“.

Er ist Mitglied des Landesbeirates Schmerzversorgung Baden-Württemberg sowie Prüfer und Gutachter für die Bereiche Schmerztherapie und Palliativmedizin bei der Landesärztekammer Baden-Württemberg. Zusammen mit Dr. Hofbauer besitzt er die volle Weiterbildungsermächtigung „Spezielle Schmerztherapie“ und „Palliativmedizin“. Daneben vertritt er die schmerzbezogene Lehraktivität am Universitätsklinikum Ulm und führt zusammen mit Herrn Dr. Hofbauer und Dr. Artner jährlich den 80-stündigen Kurs „Spezielle

Schmerztherapie“ der Akademie für Wissenschaft, Wirtschaft und Technik an der Universität Ulm e.V. gemäß den Anforderungen der Bundesärztekammer durch. Daneben referiert er regelmäßig zu unterschiedlichen Themen der Schmerzmedizin.

Zusatzqualifikation: „Spezielle Schmerztherapie“, „Palliativmedizin“, und „Notfallmedizin“.

Mitgliedschaft: Deutsche Schmerzgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI).

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ASIC	Acid sensing ion channel
ASS	Acetylsalicylsäure
AT-II-Antagonist	Angiotensin-II-Antagonist
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BtM	Betäubungsmittel
BtMG	Betäubungsmittel-Gesetz
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CBD	Cannabidiol
CBG	Cortisol-bindendes Globulin
CB-Rezeptor	Cannabinoid-Rezeptor (Untertypen 1 und 2)
CCK	Cholecystokinin

CGRP	Calcitonin gene-related peptide
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
COX	Cyclooxygenase
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRPS	Complex regional pain syndrome (<i>komplexes regionales Schmerzsyndrom</i>)
CYP	Cytochrom P450
DMSO	Dimethylsulfoxid
EMA	European Medicines Agency
fMRI	Functional magnetic resonance imaging (<i>funktionelle Magnetresonanztomographie</i>)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLOA	Ganglionäre Opioidanalgesie
HLA	Humane Leukozytenantigen
ICHD	International Classification of Headache Disorders
Ig	Immunglobulin
IHS	International Headache Society
IL	Interleukin
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
kDa	Kilodalton
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LONTS	Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen
LTP	Long-term potentiation
M3G	Morphin-3-Glucuronid
M6G	Morphin-6-Glucuronid
MAO	Monoaminoxidase
mGluR	Metabotroper Glutamat-Rezeptor
MS	Multiple Sklerose
NaSSA	Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (<i>Noradrenerg und spezifisch serotonerg wirkendes Antidepressivum</i>)

NDRI	Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor (<i>Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer</i>)
NGF	Nerve growth factor
NK1-Rezeptor	Neurokinin-1-Rezeptor
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NRF	Neues Rezept-Formularium
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA-Klassifikation	New York Heart Association-Klassifikation
ORL	Opiate receptor-like
OROS	Osmotic Release Oral System
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
p.o.	per os
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCA	Patient controlled analgesia (<i>Patienten-kontrollierte Analgesie</i>)
PCIA	Patient controlled intravenous analgesia (<i>Patienten-kontrollierte intravenöse Analgesie</i>)
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PG	Prostaglandin
PNP	Polyneuropathie
PONV	Postoperative nausea and vomiting (<i>postoperative Übelkeit und Erbrechen</i>)
PPI	Protonenpumpeninhibitor
REM	Rapid eye movement
RLS	Restless-Legs-Syndrom
s.c.	subkutan
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SNRI	Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (<i>Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer</i>)
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor (<i>selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</i>)

SUNA	Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms
SUNCT	Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing
supp.	Suppositorium
SV2A	Vesikelprotein 2a
TCA	Tricyclic antidepressant (<i>trizyklisches Antidepressivum</i>)
TEN	Toxische epidermale Neurolyse
THC	Tetrahydrocannabinol
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TRP	Transient receptor potential
TRPA	Transient receptor potential ankyrin
TRPM	Transient receptor potential melastatin
TRPV	Transient receptor potential vanilloid
VIP	Vasaktives intestinales Peptid
WDR-Neurone	Wide dynamic range-Neurone
WHO	World Health Organization
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
ZNS	Zentrales Nervensystem

Grundlagen



Physiologie des Schmerzes

Nozizeption Aufnahme von Reizen über Nozizeptoren, welche zur Depolarisation der Zelle und Weiterleitung der Aktionspotenziale über afferente Bahnen bis zur Verarbeitung im zentralen Nervensystem führt.

Als Nozizeption wird die Verarbeitung und Weiterleitung von durch Nozizeptoren detektierten, potenziell oder tatsächlich schädigenden Reizen bezeichnet. Eine Schmerzempfindung kommt erst durch die kortikale Repräsentation und anschließende Bewertung, welche topografische, emotionale, kognitive und motivationale Elemente vereint, zustande.

Nozizeptoren sind im Gewebe liegende freie Nervenendigungen, welche durch potenziell noxische Reize (lat.: noxa=Schaden) erregt werden. Je nach Beschaffenheit der Rezeptortypen können die Nozizeptoren spezifisch für eine (unimodal) oder mehrere (polymodal) Modalitäten kodieren. Polymodale Rezeptoren können durch thermische (über 45°, unter 5°), mechanische und chemische Reize aktiviert werden (Tab. 1).

Der Nozizeptor ist also darauf spezialisiert Reize aufzunehmen und in elektrische Potenziale umzuwandeln. Mikroskopisch imponiert ein Nozizeptor als das Ende einer Verzweigung eines Axons, welches inkomplett von Schwann'schen Zellen umhüllt ist. Diese freie Nervenendigung ist allerdings kein einfacher Rezeptiver Sensor für Schmerzreize. Vielmehr vermag sie auch aktiv mit dem umliegenden Gewebe zu interagieren, indem beispielsweise Neuropeptide wie CGRP

Tab. 1 Bekannte Rezeptoren an nozizeptiven Endigungen

Reiz	Rezeptor
Hitze	TRPV ₁ (transient receptor potential vanilloid)- Capsaicin sensitiv
Kälte	TRPM ₈ (transient receptor potential melastatin)- Menthol sensitiv TRPA (transient receptor potential ankyrin)
Säure	TRPV ₁ ASIC (acid sensing ion channel)
Mechanisch	TRPV _{2,4} (osmotische Schwellung) DEG (Degenerin) EnaC (epithelial Na ⁺ channel) K2P (two pore domain potassium channels)

(calcitonin gene related peptide) und Substanz P, die im Zytoplasma des ersten Neurons gebildet und in Vesikeln „verpackt“ werden, ans Nervenende transportiert und dort freigesetzt werden.

So werden bei einer Erregung des Nozizeptors nicht nur Signale zentralwärts geleitet, sondern auch Peptide an die Umgebung abgegeben (antidrome Signalausbreitung). In der Folge entfalten Substanz P, CGRP und andere Neuropeptide eine vasodilatatorische und permeabilitätssteigernde Wirkung (Ödem), wodurch es zu einer sogenannten neurogenen Entzündung kommt.

Schwellenverhalten von Nozizeptoren: Ein wichtiges Merkmal von Rezeptoren, welche unterschiedliche Reizqualitäten kodieren, ist deren Schwellenverhalten. So kodieren niederschwellige Mechanozeptoren bereits leichte taktile Reize, während höherschwellige Rezeptoren erst bei noxischen Reizen aktiviert werden.

Die Reizschwellen von Nozizeptoren sind für gewöhnlich hoch, sodass diese erst durch überwiegend bedrohliche Reize erregt werden. Im entzündlich veränderten Gewebe können jedoch Substanzen wie Prostaglandine, Serotonin, Bradykinin, ATP, H⁺-Ionen sowie NGF die Reizschwelle der Nozizeptoren senken, d. h. sensibilisieren. Hierfür ist die Bindung an spezifische Membranrezeptoren Voraussetzung. Dabei werden bisher unbeteiligte,

sogenannte „stumme Nozizeptoren“ in der direkten Nachbarschaft aktiviert. Klinisch äußert sich dies in einer gesteigerten Berührungsempfindlichkeit z. B. direkt um eine Wunde herum, wodurch diese geschützt wird. Diese Prozesse werden auch als „periphere Sensibilisierung“ oder auch „primäre Hyperalgesie“ bezeichnet.

Schmerzleitung Die Impulse werden über dünn myelinisierte schnell leitende A δ -Fasern (mechanische Nozizeption, Kälteempfinden) und unmyelinisierte langsam leitende C-Fasern (polymodale Nozizeption, Wärmeempfinden) zentralwärts geleitet. Durch A δ -Fasern wird eine gut lokalisierbare, schnelle Schmerzinformation vermittelt (sogenannter „erster Schmerz“). Die deutlich langsamer leitende unmyelinisierte C-Faser bewirkt einen dumpf-brennenden und schlecht zu lokalisierenden „zweiten Schmerz“. Die Perikaryen der peripheren Nervenfasern (sogenanntes 1. Neuron) liegen gemeinsam in den Spinalganglien.

<i>Leitung:</i>	Nozizeptive Reize werden über zwei Arten von <i>Nervenfasern</i> vermittelt:
A δ -Fasern, myelinisiert:	Leitungsgeschwindigkeit 5–30 m/s, Durchmesser ca. 3 μm
C-Fasern, unmyelinisiert:	Leitungsgeschwindigkeit 0,5–2 m/s, Durchmesser <0,13 μm

Neben diesen nozizeptiven Schmerzen können Schmerzen auch durch direkte Schädigung nervaler Strukturen (peripher, Rückenmarksebene, Gehirn) entstehen, d. h. in Strukturen, in denen es keine spezifischen Nozizeptoren gibt. Durch Affektion des Nervengewebes kommt es zur lokalen Übererregbarkeit mit der Folge von brennenden, elektrisierenden, manchmal einschießenden Schmerzen. Häufig sind diese mit einer sensorischen Überempfindlichkeit verbunden, sogenannte Plus-symptome: Allodynie, Dysästhesie, Hyperalgesie, Hyperpathie. Daneben gibt es aber auch Minussymptome, wie z. B. Hypästhesie, Anästhesie, Hypalgesie, welche durch die Beeinträchtigung der Funktion des geschädigten Nervengewebes entstehen. Diese Schmerzen und Symptome werden je nach

Lokalisation des Schadens im Versorgungsgebiet eines peripheren Nervens, eines Dermatoms oder bei zentralem Ursprung in Abhängigkeit von der Läsionsstelle in ganzen Körperbereichen empfunden. Typische Beispiele für eine periphere Nervenläsion ist die Extremitätenamputation oder ein peripheres Nervenkompressionssyndrom. Darüber hinaus entstehen neuropathische Schmerzen durch Schädigungen der peripheren Nervenendigungen u. a. bei Diabetes mellitus, im Rahmen von Chemotherapien oder auch infektiös, beispielsweise im Rahmen einer Reaktivierung von Varizellen-Zoster Viren. Auf Rückenmarksebene können Schmerzen z. B. im Rahmen von Querschnittsverletzungen oder einer Syringomyelie auftreten. Im Gehirn selbst können sie z. B. durch Blutungen, Ischämien, Neoplasien oder multipler Sklerose hervorgerufen werden.

Rückenmark Die nozizeptiven Impulse werden von den Nozizeptoren, deren Somata im Spinalganglion der peripheren Nerven („erstes nozizeptives Neuron“) liegen, zum Rückenmark fortgeleitet, wo die erste Umschaltung auf das „zweite nozizeptive Neuron“ (sogenanntes Projektionsneuron) erfolgt. Die Umschaltung für nozizeptive Neurone erfolgt in den Rexed-Zonen (Laminae I bis X) des Hinterhorns.

Innerhalb der Projektionsneurone werden nozizeptor-spezifische Neurone von „Wide-Dynamic-Range-Neuronen“ (WDR-Neurone) unterschieden. Während erstere von A δ - und C-Fasern angesteuert werden, erhalten die WDR-Neurone Informationen von nozizeptiven Fasern und niederschwelligen Mechanorezeptoren.

Auf der Ebene des Rückenmarks finden sich aktivierende (Glutamat, Substanz P, CGRP), sowie hemmende (GABA, Glycin, Opioide) Neurotransmitter. Durch eine andauernde überschwellige Erregung postsynaptischer glutamaterger Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat)) kommt es zur anhaltenden Übererregbarkeit der postsynaptischen Membran, was wiederum zur Erregung weiterer, um die Verletzungsstelle herum gelegener Nervenendigungen kommt. Diese Prozesse werden als „zentrale Sensibilisierung“ oder auch „sekundäre Hyperalgesie“ bezeichnet.

Die Neurone des zweiten Neurons projizieren zur Gegenseite und verlaufen im Tractus spinothalamicus (vorderer Seitenstrang) kranialwärts. Bereits in diesem ist eine gewisse somatotopie Gliederung festzustellen – die kranialen Regionen sind weiter medial, die kaudalen weiter lateral repräsentiert. Der Tractus spinothalamicus leitet Afferenzen des Schmerz- und Temperatursinns zum Thalamus.

Zusätzliche aufsteigende Bahnen wie Tractus spinoreticularis, Tractus mesencephalicus und Tractus spinohypothalamicus leiten Afferenzen zu autonomen Kontrollzentren.

Übertragener Schmerz Da nozizeptive Signale aus Haut sowie Eingeweiden an denselben spinalen Projektionsneuronen konvergieren können, können Schmerzen aus tiefen Organen als Hautschmerzen im zugehörigen Areal (sogenannte „Head`sche Zone“) fehlinterpretiert werden. Der übertragene Schmerz ist vom projizierten Schmerz abzugrenzen, welcher bspw. durch Nervenkompression entsteht und ins Versorgungsgebiet des betroffenen Nervens ausstrahlt, z. B. beim Bandscheibenvorfall.

Thalamus Die zentralwärts projizierenden Neurone werden weitestgehend im Thalamus umgeschaltet. Er wird auch gerne als „Relaisstation des Schmerzes“ bezeichnet. Hier erfolgt die weitere Informationsverarbeitung bzgl. Wahrnehmung und Kontrolle der Motorik, die Verschaltung sensibler Sinnesmodalitäten (Schmerz, Berührung, Hören, Sehen). Die Informationen werden von hier aus in den primär sensorischen Kortex und das limbische System projiziert. Außerdem erfolgt über den Thalamus ein Teil der Steuerung autonomer Körperfunktionen.

Dabei wird im Rahmen der Schmerzverarbeitung zwischen einem lateralen und einem medialen thalamokortikalen System unterschieden. Im lateralen System werden die Impulse über ventrobasale Thalamuskern in die primären (S. 1) und sekundären (S. 2) schmerzverarbeitenden Regionen geführt. In diesen erfolgt die Analyse des Schmerzes bzgl. Intensität, Lokalisation und Dauer. Die Bahnen des medialen thalamokortikalen Systems

projizieren in die Insula, den anterioren cingulären Kortex (ACC) sowie den frontalen Kortex und haben Verbindung zum limbischen System. Hierüber erfolgt die affektiv emotionale Bewertung des Schmerzes. Aufmerksamkeits- und Abwehrprozesse werden getriggert.

Limbisches System Es ist ein phylogenetisch altes Rindenareal mit engen Beziehungen zum olfaktorischen System (*Ich kann dich nicht riechen!*). Es koordiniert vegetative Funktionen, Motivation und Emotionen, beeinflusst Ess-, Trink-, Sexual- und Kampfverhalten, ist beteiligt an Lern- und Gedächtnisprozessen. Hier wird emotionales Lernen, Lernen von Angst, aber auch die Kopplung von Angst und Schmerz lokalisiert. In den Septumkernen und Nucleus accumbens kommt es durch die Freisetzung von Dopamin zur „positiven Verstärkung“, letztlich auch der neurobiologischen Grundlage der Entwicklung von Suchterkrankungen.

Deszendierende Bahnen Die absteigenden Bahnen modulieren und hemmen nozizeptive Impulse. Sie haben ihren Ursprung im periaquäduktalen Grau (PAG) sowie im Nucleus raphe magnus der Medulla oblongata (Rostroventrale Medulla (RVM)) und setzen entweder an Hinterhornneuronen oder modulierenden Interneuronen an.

Im Bereich dieser sog. PAG-RVM-Achse sind überwiegend hemmende Transmitter wie Serotonin (Raphe Kerne), Noradrenalin (Locus coeruleus) sowie Endorphine (Dynorphin, β -Endorphin, Enkephalin) eingebunden. Über eine Wiederaufnahmemhemmung von Serotonin und Noradrenalin im Bereich dieser absteigenden Schmerzhemmung wird deren hemmende Wirkung verstärkt. Hier ist ein Teil der schmerzlindernden Wirkung von bestimmten Antidepressiva anzusiedeln. Sie verstärken sozusagen die „Schmerzbremse“ im menschlichen Körper. Die deszendierende Hemmung moduliert letztlich im Bereich des Hinterhorns an der Umschaltstelle vom ersten auf das zweite nozizeptive Neuron die Transmission, indem sie dort lokalisierte hemmende oder aktivierende Interneurone steuert.

Pathophysiologie des nozizeptiven Systems Sowohl im Bereich der peripheren als auch der zentralen nozizeptiven Verarbeitung können zahlreiche pathophysiologische Prozesse ablaufen, welche im Folgenden skizziert werden:

Neurogene Entzündung Nozizeptoren sind keine reinen Sensoren, sondern übernehmen auch sekretorische und modulierende Aufgaben und unterliegen selbst einer strukturellen und funktionellen Modulation durch Neuropeptide und Neurotrophine. So können aktivierte Nozizeptoren Substanz P und CGRP in die Umgebung freisetzen. Durch ihre vasodilatierende Wirkung und Plasmaextravasation führen sie zu lokalem Ödem und Überwärmung. Durch eine hierdurch initiierte Migration und Aktivierung immunkompetenter Zellen (Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen) kommt es zur Freisetzung von Entzündungs- und Schmerzmediatoren wie Bradykinin, Histamin, Serotonin, Protonen, TNF- α , IL-1 β , PGE₂, etc. Durch diese können bisher inaktive, stumme Nozizeptoren sensibilisiert werden. Zusätzlich wird durch TNF- α und IL-1 β im Zellkern die Transkription inflammatorischer Gene angeregt, wodurch es zur Hochregulation der Cyclooxygenase-2 (COX-2) kommt. Nerve growth factor (NGF) bindet an Tyrosinkinase-A-Rezeptoren (TrkA), was letztlich zur vermehrten Produktion und Einbau von TRPV1 -Kanälen führt.

Periphere Sensibilisierung Nach Erregung des nozizeptiven Rezeptors kommt es zu einer Öffnung von Kationen-Kanälen, woraus eine Depolarisation (Generatorpotenzial) resultiert. Diese wird in Form von Aktionspotenzialen durch das Axon nach zentral zum Hinterhorn des Rückenmarks weitergeleitet. Zu einer Erregung kommt es in der Regel erst, wenn am Rezeptor überschwellige Reize registriert werden. Obwohl sich die Aktivierung (Reizung) von ionotropen Rezeptoren wiederholen lässt, werden die Antworten bei wiederholter oder dauerhafter Reizung im Normalfall immer schwächer (Adaptation). Es gibt jedoch Situationen, in denen die Reizschwelle der Rezeptoren herabgesetzt ist und diese durch niederschwellige oder gar physiologische Reize mit einer Depolarisation und/oder pro-

trahierter Aktionspotenzialbildung antworten. Diese sogenannte periphere Sensibilisierung wird, wie zuvor beschrieben, über Entzündungsmediatoren und Neurotrophine vermittelt. Durch die herabgesetzte Reizschwelle werden Rezeptoren sogenannter „stumme“ C-Fasern erregt, wodurch die Ausdehnung des schmerzempfindlichen Areals um eine Wunde herum erklärt wird. Dieses Phänomen wird periphere Sensibilisierung oder auch primäre Hyperalgesie genannt.

Zentrale Sensibilisierung Die erhöhte Erregbarkeit von Neuronen im zentralen Nervensystem kann neben der peripheren Sensibilisierung zu einer weiteren Schmerzverstärkung und Ausdehnung der rezeptiven (schmerzhaften) Felder führen. Die zugrunde liegenden Mechanismen der zentralen Sensibilisierung sind langanhaltende Veränderungen der synaptischen Übertragungsstärke, erhöhte Erregbarkeit nozizeptiver Hinterhornzellen sowie eine Verminderung der inhibitorischen Kontrolle. Sie können durch eine anhaltende überschwellige Erregung von Nozizeptoren (z. B. durch Trauma, Operation oder Nervenverletzung) ausgelöst werden.

Zunehmende Schmerzverstärkung (Hyperalgesie) und Ausbreitung des Schmerzes auf benachbarte, nicht traumatisierte Areale sind Zeichen einer zentralen Sensibilisierung.

Auf spinaler und supraspinaler Ebene kann es bei starker Erregung der Synapsen zu sogenannter Langzeitpotenzierung (LTP = long-term potentiation) kommen: Die Übertragungsstärke wird bei starkem primären Reiz langanhaltend gesteigert. LTP kommt sowohl präsynaptisch (vermehrte Ausschüttung von Neurotransmittern), als auch postsynaptisch (gesteigerte Sensibilisierung der postsynaptischen Rezeptoren) vor. LTP ist sowohl an den Hippokampusneuronen (Lernen) als auch an Hinterhornneuronen von C-Fasern beschrieben. Im Bereich des Hinterhorns spielen vor allem NK-1-Rezeptoren (Substanz P) und NMDA-Rezeptoren (Glutamat) eine wichtige Rolle für die Langzeitpotenzierung. Dabei ist N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) kein körpereigener Stoff, der den Rezeptor physiologischer Weise aktiviert, sondern ein synthetischer Stoff, der