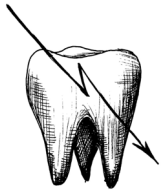
1



Au Backe, mein Zahn!

Schmerzmittel

Cornelia Bartels

Ein ganz gewöhnlicher Freitag. MÜNCHEN, 3:30 Uhr in der Wohnung von Herrn S. – Langsam erhebt sich Herr S. aus dem Bett. Wie in Trance sucht er nach seinen Pantoffeln und zieht sich den Morgenmantel über. Schwankend geht er ins Badezimmer. Ohne das Licht anzuschalten, öffnet er den Schrank an der Wand und zieht ein Päckchen hervor. So starke Kopfschmerzen hat er schon lange nicht mehr gehabt! – BERLIN, 12:45 Uhr im Zimmer von Lara M. – Besorgt schaut Frau M. Lara an. In den letzten zwei Stunden hat sie die Wadenwickel ihrer Tochter alle 20 Minuten gewechselt, dennoch zeigt das Fieberthermometer immer noch 40 °C. »Das reicht jetzt«, denkt sie. »Damit wird es dir bald besser gehen«, sagt sie zu Lara, gibt ihr eine Tablette und streicht ihr liebevoll über das heiße Gesicht. – HAMBURG, 17:00 Uhr in einem Behandlungsraum der Zahnklinik – »In einer Zahnfleischtasche über Ihrem Weisheitszahn hat sich eine starke Entzündung gebildet. Durch die Öffnung der Tasche habe ich jetzt zunächst den Druck vermindert. Um die Entzündung nun aber zu unterdrücken, sollten Sie in den nächsten zwei Tagen zweimal täglich eine dieser Tabletten nehmen.«

Drei verschiedene Personen in ganz unterschiedlichen Situationen. Dennoch wurden Herr S., Laura und der Zahnpatient mit ein- und derselben Substanz behandelt, der allseits bekannten Acetylsalicylsäure (ASS). Wie und warum das möglich ist, soll dieses Kapitel klären.

Der lange Weg zum ASS

Die Linderung von Schmerzen ist ein Anliegen, das so alt ist wie die Menschheit. Belege für die Anwendung schmerzstillender Heilkräuter reichen 3500 Jahre zurück. In den als »Ebers-Papyrus« bekannten altägyptischen Schriften wird ein Absud aus getrockneten Myrte-Blättern zur Linderung rheumatischer Schmerzen beschrieben. Ungefähr tausend Jahre später empfahl Hippokrates den Saft der Pappel für bestimmte Augenerkrankungen, Extrakte aus Weidenrinde (z. B. der Silberweide, *Salix alba*) zur Linderung von Geburtsschmerzen und zur Fiebersenkung. Im Jahre 30 n. Chr. beschrieb Celsus die klassischen Symptome einer Entzündung – *rubor, calor, dolor, tumor* (lat. »Rötung, Erwärmung, Schmerz, Schwellung«; → Ent-

Tabletten, Tropfen und Tinkturen. Cornelia Bartels, Heike Göllner, Jan Koolman, Edmund Maser und Klaus-Heinrich Röhm
Copyright © 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
ISBN 3-527-30263-8

zündung) – und verabreichte Weidenblätter, um diese zu kurieren. Im Mittelalter wurden Pflanzen wie das Mädesüß (*Spiraea ulmaria*) zur Herstellung heilender Säfte verwendet, da die Weidenbäume oftmals der Korbmacherei zum Opfer gefallen waren. Über eine erste »klinische Studie« zum medizinischen Gebrauch solcher Heilpflanzen berichtete 1763 Edmund Stone, Reverend in Chipping-Norton (Oxfordshire), in einem Brief an die Royal Society in London: »Nach meiner praktischen Erfahrung besitzt die Rinde eines englischen Baumes eine Substanz, die sehr wirksam gegen mit Schüttelfrost einhergehende Erkrankungen und Wechselfieber ist.« Er verabreichte über 50 Patienten zur Linderung dieser Leiden ein Pulver aus zerriebener Weidenrinde. Als wirksamste Dosis erwiesen sich 2 g seines Pulvers.

Gemeinsamer Bestandteil all dieser Heilmittel ist eine bitter schmeckende Substanz mit Namen *Salicin* (von *Salix*, dem Gattungsnamen der Weiden). *Salicin* kann über verschiedene Umwandlungsschritte in *Salicylsäure* überführt werden, die für die schmerzstillende Wirkung verantwortliche Substanz. 1875 wurde erstmals ein künstlich hergestelltes Salz der Salicylsäure zur Behandlung des rheumatischen Fiebers eingesetzt. Trotz des unangenehmen Geschmacks und der schlechten Magenverträglichkeit wurde die Salicylsäure so populär, dass ein Wettlauf pharmazeutischer Firmen auf der Suche nach wirksameren, besser verträglichen Abkömmlingen einsetzte. Felix Hoffmann, Chemiker bei Friedrich Bayer und Co., dessen Vater an rheumatischen Schmerzen litt, aber die Salicylsäure nicht mehr vertrug, gelang es, die Verbindung durch Veresterung mit Essigsäure zu »veredeln«. So entstand die Acetylsalicylsäure (ASS), die 1899 in die Medizin eingeführt wurde.

Ein Multitalent

Die Acetylsalicylsäure gehört zu einer größeren Gruppe von Substanzen, die fast alle in der Lage sind *Schmerzen zu stillen* (analgetische Wirkung), *Fieber zu senken* (antipyretische Wirkung) und *Entzündungen zu hemmen* (antiphlogistische Wirkung). Da sich diese Substanzen chemisch von den ebenfalls antiphlogistisch wirkenden Steroiden (den Glucocorticoiden, s. Kap. 3) unterscheiden, werden sie auch als *nichtsteroidale Analgetika-Antirheumatika* (*NSARs*) zusammengefasst. Die NSARs bilden die am meisten verkaufte Gruppe von Arzneimitteln. Heute werden z. B. jährlich weltweit etwa 20 000 t Acetylsalicyl-

säure produziert: dies entspricht pro Jahr einer mittleren Jahresdosis von etwa 30 Tabletten pro Erdenbürger.

Bevor wir auf die Wirkungsweise der Acetylsalicylsäure und der anderen NSARs eingehen, müssen wir zunächst verstehen, was Schmerz ist, wie Fieber entsteht und was bei einer Entzündung geschieht.

Warum es weh tut

Schmerz ist eines der häufigsten Symptome einer Gewebeschädigung oder einer Krankheit. Akut empfundener Schmerz ist ein nützliches Warnsignal, weil er zu Flucht- und Abwehrreaktionen führt. Er bewirkt nicht nur, dass wir die Finger schlagartig von einer heißen Kochplatte zurückziehen, er erleichtert oft auch die Diagnose von Erkrankungen. So weist uns der Zahnschmerz darauf hin, dass ein Zahn defekt oder einer bakteriellen Attacke ausgesetzt ist. Allerdings ist Schmerz, wenn er chronisch wird, nur quälend und nutzlos und wir würden uns gerne davon befreien. Schmerz entsteht, wenn Gewebe durch Quetschungen, Verbrennungen, chemische Substanzen, Stromschläge oder andere Einwirkungen geschädigt werden (Abb. 1).

Als Folge werden im betroffenen Gewebe *Schmerzstoffe* freigesetzt. Dazu gehören *Wasserstoff- und Kaliumionen* und Überträgerstoffe des Nervensystems, so genannte *Neurotransmitter* (→ Nervensystem) wie Acetylcholin, Serotonin, Histamin und Kinine. Diese Schmerzstoffe stimulieren freie Nervenendigungen, die *Nocizeptoren,* die in fast allen Geweben vorkommen. Die Reizung der Nocizeptoren führt nur zu

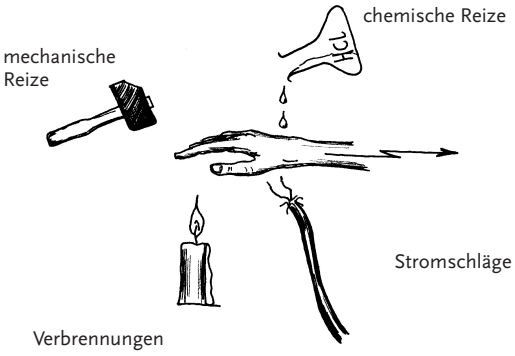


Abb. 1: Schmerzauslöser.

einer Schmerzempfindung, wenn der Reiz einen bestimmten Schwellenwert überschreitet; dann senden die Nocizeptoren über das Nervensystem Nervenimpulse an das Gehirn. Erst dort wird das Signal als Schmerz wahrgenommen.

Neben diesen Schmerzstoffen werden bei einer Gewebsschädigung vermehrt weitere Botenstoffe, so genannte *Prostaglandine*, gebildet. Ihnen kommt bei der Schmerzentstehung eine wichtige Rolle zu: Sie verstärken die Wirkung der anderen Schmerzstoffe, deren Ausschüttung allein oft nicht ausreicht, um die Nervenendigungen im Gewebe so stark zu stimulieren, dass sie Impulse an das Gehirn weiterleiten (Abb. 2).

Umgekehrt bedeutet dies, dass durch eine Hemmung der Prostaglandin-Bildung die Empfindlichkeit der Nervenendigungen gegenüber den Schmerzstoffen herabgesetzt wird. Sind also als Konsequenz einer Hemmung der Prostaglandin-Synthese weniger Prostaglandine vorhanden, so sind größere Mengen an Schmerzstoffen notwendig, um ein Schmerzsignal zu erzeugen. Genau dies ist der Angriffspunkt der NSARs wie z. B. der Acetylsalicylsäure: Sie hemmen die Bildung der Prostaglandine.

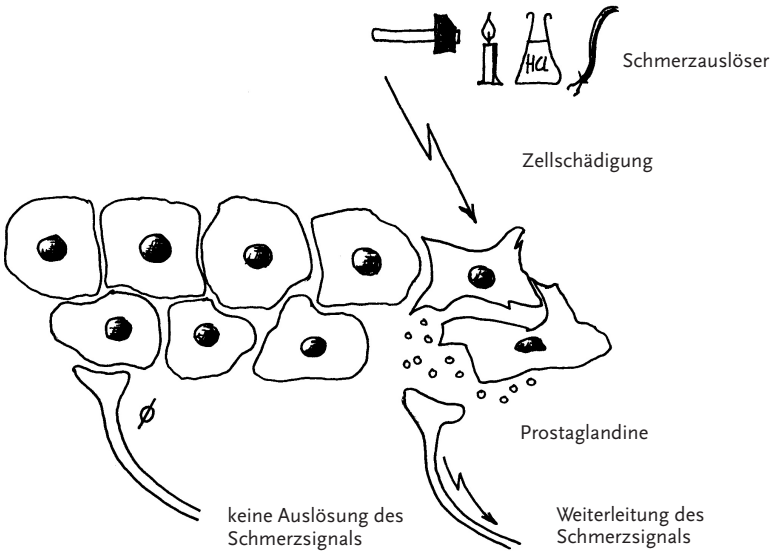


Abb. 2: Schmerzentstehung: Prostaglandine »helfen«.

Wenn der Kopf zu platzen droht

Die Ursachen für den bekannten und gefürchteten *Kopfschmerz*, unter dem fast alle von uns gelegentlich zu leiden haben, sind anders gelagert. Ausgelöst werden Kopfschmerzen häufig durch Verspannungen in der Kopf-, Nacken- und Schultermuskulatur, die ihren Ursprung in einer falschen Körperhaltung haben. Auch Stress und Überforderung können beteiligt sein. Eine besondere Form des Kopfschmerzes ist die *Migräne*, die 10–20 % der Bevölkerung betrifft und mit heftigen Schmerzattacken verbunden sein kann. Übelkeit und Erbrechen sind häufige Begleitsymptome.

Die genaue Ursache des Kopfschmerzes ist noch unbekannt. Es wird jedoch vermutet, dass Veränderungen des Blutflusses im Gehirn eine wesentliche Rolle spielen. So wird angenommen, dass beim Spannungskopfschmerz das Gehirn dem durch eine Verspannung verminderten Blutfluss entgegengewirkt, indem es aus seinen Blutgefäßen ein Prostaglandin (PGI_2) freisetzt, das seinerseits eine Gefäßerweiterung bewirkt, die Kopfschmerzen nach sich zieht. Eine Erweiterung von Blutgefäßen gilt auch als Ursache für Migräneattacken; allerdings kommt hier noch hinzu, dass weitere *Entzündungsmediatoren* freigesetzt werden (→ Entzündung). In beiden Fällen lässt sich durch die Hemmung der Prostaglandin-Synthese eine Schmerzlinderung erreichen. Bei leichten, kurzen Migräneattacken genügt häufig die Kombination aus einem NSAR und einem Mittel zur Unterdrückung des Brechreizes (einem *Antiemetikum*). Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren und lang anhaltenden Migräneattacken wurde eine neue Wirkstoffgruppe entwickelt, auf die wir noch zurückkommen werden.

Schmerz lass nach

Für extreme Notfälle besitzt der Körper ein eigenes *schmerzhemmendes System* (*anti-nocizeptives System*). Es blockiert die Weiterleitung von Schmerzsignalen zum Gehirn und reduziert damit die Schmerzempfindung, da wir den Schmerz ja erst dort wahrnehmen. Die Existenz dieses Systems macht verständlich, warum man Schmerzen in extremen Stresssituationen, z. B. bei Verletzungen nach einem Verkehrsunfall, zunächst kaum bemerkt und erst nach dem Abklingen der Anspannung wahrnimmt. Das anti-nocizeptive System hat offensichtlich die Funktion, in Situationen, in denen der Organismus handlungsfähig bleiben muss, die lähmende Schmerz-

reaktion zu unterdrücken. Variationen in der Aktivität dieses Systems sind offensichtlich auch ein Grund für die unterschiedliche Schmerzempfindlichkeit von Patienten. Die Neuronen des anti-nocizeptiven Systems benutzen als Botenstoffe (→ Nervensystem) spezielle Peptide, die als *Dynorphine*, *Endorphine* und *Enkephaline* bezeichnet werden.

Seit Jahrhunderten ist bekannt, dass die schmerzlindernden Inhaltsstoffe des *Opiums*, vor allem das Morphin, an die gleichen Rezeptoren binden wie die körpereigenen Peptide und deshalb das anti-nocizeptive System aktivieren. Man kann sich leicht vorstellen, dass sich hier ein weiterer Angriffspunkt für schmerzhemmende Substanzen bietet: jener der *Opiat-* oder *Opioid-Analgetika*.

Keiner mag's so heiß

Beim Menschen wird die Körpertemperatur im Rumpf und Kopf trotz großer Schwankungen in der Aufnahme und Abgabe von Wärme bei einem *Sollwert* von etwa 37 °C gehalten. Zur Regulation der Körpertemperatur gibt es verschiedene Mechanismen. Beispielsweise wird bei Wärmebelastung (z. B. bei Temperaturen über 30 °C) durch erhöhte Schweißbildung und gesteigerte Hautdurchblutung vermehrt Wärme abgegeben. Bei Kälte wird dagegen der Blutstrom durch Verengung der Gefäße vermindert und damit die Wärmeabgabe gedrosselt. Gleichzeitig wird die Wärmeproduktion erhöht. Die für die *Wärmeregulation* zuständigen Nervenzentren befinden sich in einem Hirnbereich namens *Hypothalamus*. Die eigentliche Ursache von Fieber ist nicht eine erhöhte Wärmebildung an sich, sondern die *Verstellung des Sollwerts* von 37 °C auf Werte von bis zu 40 °C und mehr. Sie kann durch eine Infektion hervorgerufen sein oder als Folge von Gewebsschäden, Entzündungen, Tumoren oder anderen krankhaften Zuständen auftreten.

Steigt der Sollwert, wird die normale Körpertemperatur als zu niedrig empfunden; der Körper fröstelt und versucht die Temperatur durch Kältezittern zu erhöhen. Das gemeinsame Merkmal fiebriger Zustände ist die verstärkte Bildung bestimmter Signalstoffe, so genannter *Cytokine*. Diese steigern die Produktion eines Botenstoffs im Hypothalamus, der für die Erhöhung des Sollwerts verantwortlich ist, nämlich des Prostaglandins PGE_2.

Vorderste Front

Fremdstoffe oder Krankheitserreger, die in einen Organismus eindringen, müssen rasch eliminiert bzw. abgewehrt werden, um Schäden zu vermeiden. Dies geschieht normalerweise durch eine Entzündung (→ Entzündung, Immunsystem), eine Reaktion in der Umgebung der Infektionsstelle, die durch Schmerz, Rötung, lokale Erwärmung und Schwellungen gekennzeichnet ist. Dabei werden zunächst verschiedene Immunzellen aktiviert, die u. a. zahlreiche Botenstoffe freisetzen, die die Abwehrleistung verstärken und koordinieren. Einige dieser Botenstoffe führen über Zwischenschritte auch zur Freisetzung von Prostaglandinen, der Stoffklasse, die wir bereits im Zusammenhang mit der Entstehung von Schmerz und Fieber kennen gelernt haben. Die Prostaglandine sind daher nicht nur an der Entstehung der Entzündungsreaktion beteiligt, sondern außerdem für die damit einhergehenden Schmerzen mit verantwortlich.

Prostaglandine überall

Dem aufmerksamen Leser wird nicht entgangen sein, dass ein- und dieselbe Klasse von Botenstoffen – die *Prostaglandine* – bei der Wahrnehmung von Schmerz, bei der Entstehung von Fieber und bei Entzündungsreaktionen eine wichtige Rolle spielt. Prostaglandine sind aber nicht nur negativ zu sehen: Bestimmte Prostaglandine werden auch im Magen und in der Gebärmutter gebildet. Im Magen dienen sie der Produktion des Schleims, der die Magenschleimhaut vor der Selbstverdauung schützt (s. u.); die Prostaglandine der Gebärmutter sind wichtig für die Wehenauslösung und Einleitung der Geburt. Angesichts der Allgegenwart der Prostaglandine fällt es nicht schwer, die »multifunktionelle« Wirkung der NSARs nachzuvollziehen, deren schmerzstillender, Fieber senkender und entzündungshemmender Effekt ja vor allem (obwohl nicht ausschließlich) auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese beruht.

Sauer oder nicht? NSAR

Innerhalb der großen Gruppe der nicht-steroidalen Analgetika-Antirheumatika (NSARs) unterscheidet man Substanzen, die sich von Säuren ableiten (*saure NSARs*), von den sonstigen Vertretern (*nicht-sauren NSARs*). Zu den *sauren NSARs* gehören die schon er-

wähnte Acetylsalicylsäure (ASS) sowie Abkömmlinge der Arylessigsäure und Arylpropionsäure.

Die Wirkungsweise der ASS blieb trotz intensiver Forschungsarbeit jahrzehntelang ungeklärt. Erst Studien aus dem Jahre 1970 von John R. Vane, William Smith und Albert Willis am Royal College of Surgeons in London konnten beweisen, dass sich die schmerzstillende und Fieber senkende Wirkung der ASS auf die Hemmung eines Schlüsselenzyms der Prostaglandinsynthese gründet (→ Enzyme). Für seine Leistungen bei der Aufklärung der Wirkungsweise der NSARs wurde John R. Vane im Jahre 1982 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

An der Wurzel gepackt

Um die Wirkungsweise von ASS und der anderen NSARs verstehen zu können, müssen wir kurz auf die Mechanismen eingehen, die im Körper zur Bildung der Prostaglandine führen. Prostaglandine sind Abkömmlinge einer Fettsäure (der *Arachidonsäure*), die normalerweise in den Zellmembranen verankert ist. Unter der Einwirkung verschiedener Enzyme wird Arachidonsäure aus den Membranen freigesetzt und zu Prostaglandinen umgebaut. Eines der wichtigsten Enzyme ist dabei die *Cyclooxygenase* (abgekürzt *Cox*) (Abb. 3). Sie kommt in zwei unterschiedlichen Formen (Cox-1 und Cox-2) vor und wird in einigen Geweben bei Entzündungen, in Tumoren, aber auch unter bestimmten Stressbedingungen vermehrt gebildet. Dadurch kommt es zu erhöhten Prostaglandin-Konzentrationen und damit zu Schmerzen und/oder Entzündungen.

ASS hemmt beide Cyclooxygenase-Formen und blockiert dadurch die Synthese aller Prostaglandine. Deshalb wirkt die Substanz nicht nur schmerzstillend (*analgetisch*), sondern immer auch Fieber senkend (*antipyretisch*) und entzündungshemmend (*antiphlogistisch*). Die Hemmung der Cyclooxygenase durch ASS ist nicht umkehrbar und hält so lange an, bis neue Cyclooxygenase synthetisiert worden ist. Im Gegensatz dazu hemmen die meisten anderen NSARs die Cyclooxygenase reversibel. Die Unterschiede in der Wirksamkeit der sauren und nicht-sauren NSARs ergeben sich vor allem aus Unterschieden in der Aufnahme durch die Gewebe sowie dadurch, dass die beiden Formen der Cyclooxygenase unterschiedlich effektiv beeinflusst werden. Arylpropionsäurederivate, z. B. Ibuprofen, werden bei ähnlicher Wirksamkeit in der Regel etwas besser vertragen als die ASS. Außer-

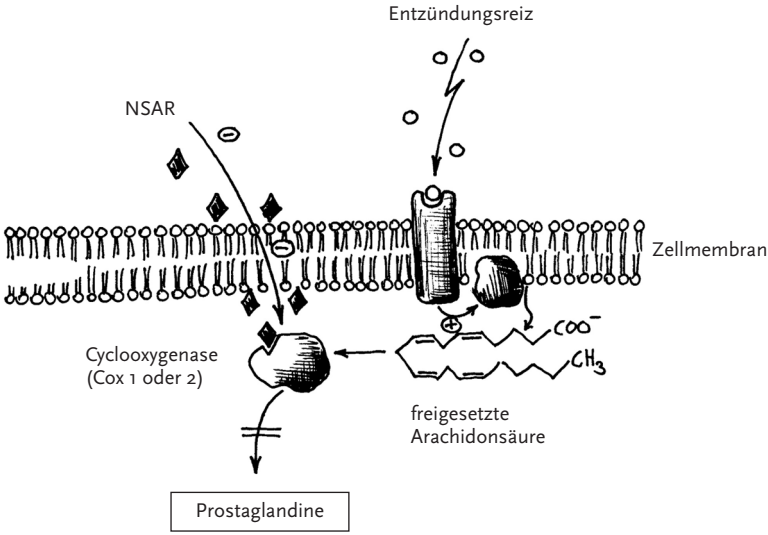


Abb. 3: Wirkungsmechanismus nicht-steroidaler Analgetika-Antirheumatika (NSAR).

dem sind die Vertreter dieser Klasse teilweise besser wasserlöslich, so dass schneller wirksame Konzentrationen im Blut erreicht werden. Abkömmlinge der Arylessigsäure, z. B. Diclofenac, werden häufig bei akuten Schmerzen, etwa bei Muskelverletzungen oder postoperativ, aber auch bei rheumatischen Schmerzen eingesetzt.

Zu den nicht-sauren NSARs gehören Pyrazolonderivate und Abkömmlinge des Anilins. In Deutschland ist das Anilinderivat Paracetamol eines der am häufigsten verschriebenen Schmerzmittel. Es wird vorwiegend bei leichten bis mäßigen Schmerzen angewendet und besitzt im Gegensatz zu ASS keine entzündungshemmende Wirkung. Paracetamol reichert sich wie die meisten nicht-sauren Analgetika im Gewebe kaum an, während es im zentralen Nervensystem relativ hohe Konzentrationen erreicht. Entsprechend werden nur geringe Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt und die Nieren beobachtet (s. u.). Ein wichtiges Mitglied der Gruppe der Pyrazolonderivate ist das Metamizol. Es ist gut wasserlöslich und wird vor allem bei starken Schmerzen eingesetzt. Da Metamizol neben seinem schmerzstillenden Effekt zusätzlich eine muskelentspannende (*spas-*

molytische) Wirkung besitzt, hilft es besonders gegen Schmerzen, die auf krampfartigen Muskelkontraktionen beruhen (z. B. bei Koliken).

Cool down

Wie bereits erwähnt, kann bei *Fieber* durch Hemmung der Synthese von PGE_2 (Prostaglandin E_2) der verstellte Sollwert korrigiert werden. Als Folge davon versucht der Organismus die Körpertemperatur zu senken. In der Phase abfallenden Fiebers sind daher Schweißausbrüche typisch, die durch vermehrte Wärmeabgabe dazu beitragen, die Körpertemperatur wieder abzusenken. Neben der Behandlung mit Antipyretika gibt es einige Hausmittel zur Fiebersenkung wie kalte Umschläge, Teil- und Vollbäder. Diese Behandlungen beeinflussen immer nur den so genannten *Istwert* der Körpertemperatur, indem sie das Blut direkt abkühlen. Ein Vorteil dieser Anwendungen ist, dass sie sehr viel schneller wirken als Fieber senkende Medikamente. Zu bedenken ist dabei allerdings, dass Umschläge und Bäder den *Temperatur-Sollwert* nicht beeinflussen. Deshalb kann es vorkommen, dass der Körper auf die verminderte Bluttemperatur mit einer gesteigerten Wärmeproduktion reagiert. Bei der Behandlung von Fieber sollte man auch nicht vergessen, dass es sich bei Fieber eigentlich um eine nützliche Reaktion handelt, die die Abwehr der verantwortlichen Krankheitserreger unterstützt. Lebensbedrohlich hohes Fieber (> 41 °C) muss jedoch immer behandelt werden, wobei beide Verfahren (Senkung des Istwerts durch Umschläge oder Bäder und Senkung des Sollwerts durch NSARs) kombiniert werden sollten.

Dolor, rubor, calor

Ursachen vieler Schmerzen sind Entzündungen. Da Prostaglandine (gemeinsam mit vielen anderen Faktoren) auch für die Entstehung von *Entzündungen* verantwortlich sind (→ Entzündung), können die NSARs über die Hemmung der Cyclooxygenase das Fortschreiten von Entzündungsreaktionen bremsen. Als entzündungshemmende Wirkstoffe (Antiphlogistika) finden sie vor allem bei der Behandlung muskulärer und skelettaler Schmerzen sowie bei rheumatischen Erkrankungen klinischen Einsatz. Für die antiphlogistische Wirkung von ASS sind allerdings bis zu 10fach höhere Dosen notwendig als für

die Schmerzstillung. Noch wirksamere Antiphlogistika, die Glucocorticoide, werden Kapitel 3 beschrieben.

Die Kehrseite der Medaille

Wie die meisten Arzneistoffe haben auch die NSARs unerwünschte Wirkungen auf den Körper (Abb. 4). In höheren Dosen führen sie häufig zu Unverträglichkeiten im Magen-Darmbereich, zu Verdauungsstörungen (*Dyspepsie*) und Sodbrennen. Die Wirkungen der NSARs auf den Magen werden durch mindestens zwei Mechanismen vermittelt. Zum einen kann die durch die Wirkstoffe verursachte lokale Reizung im Magen eine direkte Schädigung der Schleimhaut durch die Magensäure bewirken (s. auch Kap. 16). Der zweite Mechanismus betrifft wieder die Prostaglandine, die im Magen normalerweise eine nützliche Funktion ausüben: Sie reduzieren die Säuresekretion und steigern den Blutfluss in der Magenschleimhaut, wodurch der Abtransport schädlicher Substanzen gefördert wird. Gleichzeitig verstärken bestimmte Prostaglandine die Sekretion von

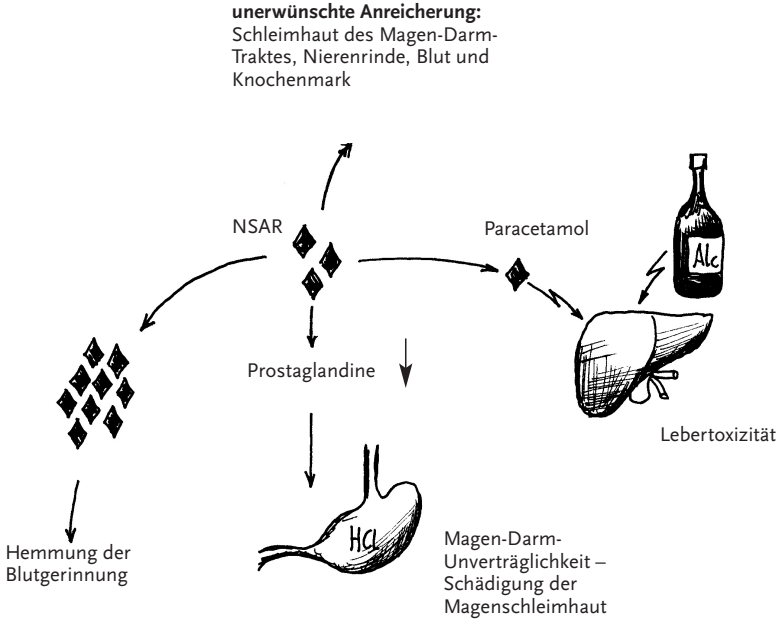


Abb. 4: Unerwünschte Wirkungen der NSARs.

Magenschleim, der die Schleimhaut vor der Säure abschirmt. Diese Schutzfunktionen können die Prostaglandine natürlich nicht mehr übernehmen, wenn ihre Bildung durch die Gabe von NSARs gehemmt wird.

Die sauren NSARs reichern sich aufgrund ihres Säurecharakters und ihres hohen Eiweißbindungsvermögens besonders in eiweißreichem Gewebe an. Da hierzu entzündetes Gewebe (*gewünschte Anreicherung*), aber auch die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes, die Nierenrinde, das Blut und das Knochenmark (*unerwünschte Anreicherung*) gehören, treten Nebenwirkungen der sauren NSARs primär in diesen Organsystemen auf. Eine andere Nebenwirkung der NSARs ist die Unterdrückung der Wehentätigkeit. Außerdem kann es bei der Einnahme einiger NSARs zu einer *Hemmung der Blutgerinnung* kommen (s. Kap. 12). Bei ASS beruht diese Nebenwirkung hauptsächlich darauf, dass für die Aggregation der Blutplättchen ein Signalstoff notwendig ist, der mit Hilfe der Cyclooxygenase gebildet wird. Diese gerinnungshemmende Wirkung von ASS macht man sich z. B. bei der Prophylaxe von Herzinfarkt und Schlaganfall zunutze.

Die Mutter der Porzellankiste

Während die NSARs bei gesunden Menschen normalerweise nur geringe unerwünschte Wirkungen zeigen, gibt es Patientengruppen, bei denen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen erhöht ist. Bei Personen mit Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder chronischen Nierenerkrankungen können die NSARs den ohnehin verminderten Blutfluss durch die Nieren zusätzlich senken und damit die Funktion der Niere erheblich einschränken. Zudem fördern NSARs die Rücknahme von Salz und Wasser in der Niere, wodurch es zum Auftreten von Ödemen kommen kann. Einige Patienten mit Asthma, Nasenpolypen oder einer chronischen Nesselsucht zeigen nach Einnahme von ASS und anderen NSARs allergieähnliche Überempfindlichkeitsreaktionen (s. Kap. 10). Ähnliche Nebenwirkungen treten auch bei Patienten auf, die allergisch auf den Lebensmittelfarbstoff Tartrazin reagieren. Der Ursache ist bis heute unbekannt.

Bei der Einnahme von NSARs sind mögliche Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen zu beachten. So erhöht sich beispielsweise bei gleichzeitiger Einnahme von Glucocorticoiden (s. Kap. 3) das Risiko von Magen-Darm-Beschwerden bis hin zu Blutungen. Patienten,

die wegen Nierenerkrankungen medikamentös behandelt werden, sollten die Einnahme von NSARs ebenfalls vermeiden. Außerdem können NSARs die blutzuckersenkende Wirkung oraler Antidiabetika steigern (s. Kap. 15) und die Toxizität bestimmter Rheumamittel erhöhen. Generell sollte in all diesen Fällen wie auch während der Schwangerschaft und der Stillzeit sowie bei Kindern die Einnahme von NSARs nur auf ärztliche Anweisung erfolgen.

Jetzt neu!

Wie wir bereits erfahren haben, gibt es im menschlichen Körper zwei verschiedene Cyclooxygenase-Formen; beide (Cox-1 und Cox-2) sind an der Synthese von Prostaglandinen beteiligt. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Enzymen besteht in ihrer Verteilung im Organismus. So gibt es Gewebe, in denen bevorzugt nur eine der beiden Cyclooxygenase-Formen vorkommt, aber auch solche, die beide Enzyme enthalten. Die Aufklärung der molekularen Struktur der beiden Cyclooxygenasen zeigte, dass ihre aktiven Zentren (→ Enzyme) zwar ähnlich, aber nicht identisch sind. Diese Unterschiede bildeten die Basis für die Entwicklung neuer Wirkstoffe, die jeweils nur eine der beiden Cox-Formen hemmen. Solche *selektiven Inhibitoren* passen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip immer nur zu einem der beiden Enzyme, während das andere weiterarbeiten kann. Dies vermindert die Nebenwirkungen, die bei herkömmlichen NSARs auf der »unerwünschten« Hemmung der Prostaglandinsynthese in gesunden Gewebe beruhen. Deshalb werden die selektiven Hemmstoffe auch als *»better aspirins«* bezeichnet.

Einige dieser Wirkstoffe (z. B. Celecoxib) sind bereits auf dem Markt. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass sie bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen) und rheumatoider Arthritis in ihrer Wirksamkeit mit der herkömmlicher NSARs vergleichbar sind. Weiterhin erwiesen sie sich als wirksame Analgetika bei mittleren bis schweren Schmerzzuständen, z. B. nach Zahnoperationen oder bei Menstruationsbeschwerden. Der Vorteil der neuen NSARs liegt in ihrer besseren Verträglichkeit. Außerdem wurden bisher keine wesentlichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beobachtet. Da Langzeitdaten zu diesen Wirkstoffen noch nicht vorliegen, ist eine abschließende Bewertung allerdings verfrüht. Tatsächlich wurde einer der selektiven Cox-2-Inhibitoren (Rofecoxib, Vioxx®) im September

2004 wieder vom Markt genommen, da eine längerer Einnahme dieses Medikaments mit einem gesteigerten Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko einherzugehen scheint.

Forschungsergebnisse aus den letzten Jahren deuten darauf hin, dass selektive Cox-Hemmstoffe auch bei der Behandlung anderer Krankheiten helfen könnten. So ist Cox-2 offenbar an Entzündungsprozessen beteiligt, die für die Degeneration von Gehirnbereichen bei der *Alzheimer-Krankheit* (s. Kap. 19) mit verantwortlich sind. Selektive Cox-2-Hemmstoffe scheinen diese Prozesse zumindest zu verlangsamen, wobei aber auch hier das letzte Wort noch nicht gesprochen ist.

Schweres Geschütz

Während sich NSARs zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Schmerzen und chronischer Schmerzzustände eignen, sind bei sehr starken, akuten Schmerzen und Tumorschmerzen Wirkstoffe aus der Gruppe der Opioid-Analgetika angezeigt. »Opioid-« bedeutet »opiumartig« und weist auf die Quelle der natürlichen Opioide hin, den getrockneten Milchsaft unreifer Fruchtkapseln des Schlafmohns (*Papaver somniferum*). Opium enthält neben Morphin, dem bekanntesten Opioid, weitere wirksame Verbindungen, von denen hier Codein, Papaverin und Noscapin genannt seien.

Das Suchtpotenzial der Opioide (siehe Kap. 21) beschleunigte die Suche nach potenten, aber nicht süchtig machenden Schmerzmitteln. Kurz vor dem 2. Weltkrieg wurden synthetische Präparate dieser Art in die klinische Medizin eingeführt.

Die ersten Vertreter der bereits erwähnten endogenen (körpereigenen) Opioide entdeckten John Hughes und Hans Kosterlitz im Jahre 1975. Bei diesen Substanzen handelte es sich um Peptide, die wegen ihres Vorkommens im Gehirn »Enkephaline« genannt wurden (gr. *en kephalon* = »im Kopf«). Kurz darauf wurden weitere Peptide entdeckt, die β-Endorphine und Dynorphine. Terminologisch unterscheidet man »Opiate« und »Opioide«. Opiate sind Wirkstoffe, die im Opium vorkommen (Morphin, Codein), während »Opioid« für alle Substanzen mit morphinähnlicher Wirkung verwendet wird. Dazu gehören die endogenen »Opioid-Peptide«, die Opiate und viele synthetische Wirkstoffe. Endorphin ist ein Überbegriff für die endogenen Opioid-Peptide: Enkephaline, Dynorphine und β-Endorphine.

Abgeklemmt

Wie bereits beschrieben, besitzt der Körper ein eigenes anti-nociceptives System, dessen Aufgabe darin besteht, die Weiterleitung von Schmerzsignalen über das Nervensystem zum Gehirn zu erschweren und damit die Schmerzempfindung in Gefahrensituationen herabzusetzen. Dieses System wird normalerweise durch die endogenen Endorphine aktiviert, die an Opioid-Rezeptoren (→ Signaltransduktion) von Nervenzellen binden und dadurch indirekt die Freisetzung bestimmter Neurotransmitter (→ Nervensystem, Neurotransmitter) hemmen, die für die Weiterleitung der Schmerzsignale zum Gehirn verantwortlich sind. Das Schmerzsignal erreicht dann das Gehirn entweder nur in stark abgeschwächter Form oder gar nicht mehr.

Die Wirkung der Opioid-Analgetika beruht darauf, die hemmende Wirkung der *körpereigenen Endorphine* zu imitieren. Sie binden wie diese an Opioid-Rezeptoren im Rückenmark und im Gehirn und blockieren so die Weiterleitung des Schmerzsignals. Im Vergleich zu den NSARs, die vor allem am Ort der schmerzinduzierenden Schädigung – also im Gewebe – wirken, sind Opioid-Analgetika vorwiegend auf der Ebene des zentralen Nervensystems aktiv (ZNS; → Nervensystem). Außerdem können sie im limbischen System (einem Bereich des Gehirns, der für Emotionen verantwortlich ist) das Schmerzerlebnis so verändern, dass Schmerzen als nicht mehr so unangenehm und bedrohlich empfunden werden.

Von den vielen Opioiden sind hier nur wenige aufgeführt. Morphin, die Muttersubstanz der Opiate, gehört zu den stark wirkenden Opioiden, während die Wirksamkeit des chemisch sehr ähnlichen Codeins deutlich schwächer ist. Als Schmerzmittel wird Codein meist in Kombination mit Nicht-Opioid-Analgetika eingesetzt. Gleichzeitig ist es ein viel verwendetes *hustenhemmendes Medikament*. Wie Tramadol fällt Codein nicht unter das Betäubungsmittel-Gesetz. Fentanyl, ebenfalls ein synthetisches Opioid, ist eines der stärksten Analgetika. Es ist etwa 125-mal wirksamer als Morphin. Wegen seiner relativ kurzen Wirkdauer von etwa 30 Minuten wird es oft zur Betäubung bzw. zur Narkose bei kleineren chirurgische Eingriffen und zur akuten Schmerzbehandlung in Notfallsituationen eingesetzt (s. Kap. 2).

Licht und Schatten

Neben ihrer schmerzstillenden Wirkung haben Opioid-Analgetika viele weitere – meist unerwünschte – Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Nebenwirkungen der Opioid-Analgetika

Zentrale Nebenwirkung	Erklärung
Sedative Wirkung	Beruhigung
Tranquilisierende Wirkung	Beseitigung von Angstgefühlen
Euphorisierende Wirkung	Verbesserung der Stimmungslage
Antitussive Wirkung	Hemmung des Hustenreflexes
Atemdepressiver Effekt	Hemmung der Atmung
Obstipation	Hemmung der Darmbewegung, Verstopfung

Eine wichtige, besonders wenig erwünschte Nebenwirkung ist der *atemdepressive Effekt*: Das Atmungszentrum im Gehirn spricht nicht mehr normal auf die Signale an, die sonst die Atmung kontrollieren. Patienten mit Lungenerkrankungen und Kinder reagieren hier besonders empfindlich.

Die gefürchtete psychische und physische Abhängigkeit sowie eine Toleranzentwicklung sind bei der Anwendung von Opioiden als Analgetika nur bei Missbrauch zu befürchten (s. Kap. 21). Bei kontrollierter und korrekter Anwendung unter der Aufsicht des Arztes ist die Gefahr dieser Nebenwirkungen sehr gering. Aus oft übertriebener Angst vor Missbrauch und Abhängigkeit und dem großen bürokratischen Aufwand bei der Verschreibung von Betäubungsmitteln werden diese hochwirksamen Medikamente im Vergleich zum europäischen Ausland von deutschen Ärzten leider auch heute noch zu selten verschrieben.

Die Qual der Wahl

Bei der Behandlung von Schmerzzuständen gibt es für den Arzt einiges zu bedenken. Mittel der Wahl zur Linderung *leichter bis mittlerstarker Schmerzen* (Kopf-, Zahn- und Gliederschmerzen, postoperativer Schmerzen) sind die Nicht-Opioid-Analgetika, d. h. die NSARs. Ihre kurzfristige Anwendung ist in der Regel unproblematisch. Dies gilt auch für eine *Fieber senkende* Therapie. Dabei sollte aber immer beachtet werden, dass Fieber keine Krankheit ist, sondern eine kör-

pereigene Reaktion, die der Infektabwehr dient und deshalb nicht in jedem Fall beseitigt werden muss.

Bei der Behandlung von *Kopfschmerzen* ist zu bedenken, dass eine lange andauernde Einnahme von Schmerzmitteln zum *medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz* führen kann. Bundesweit werden jährlich 30 000 Menschen wegen solcher Schmerzen stationär behandelt. Die Ursache ist, dass die ständige Einnahme ungünstig zusammengesetzter Schmerzmittel schnell dazu führen kann, dass der Körper als Gegenreaktion die Schmerzempfindlichkeit immer mehr steigert. Ein sorgfältig durchdachter Einsatz von Schmerzmitteln und der Verzicht auf Wirkstoffkombinationen ist deshalb von entscheidender Bedeutung.

Zur Behandlung von schwerer Migräne wurde kürzlich eine neue Wirkstoffgruppe eingeführt, die Triptane (z. B. Sumatriptan). Diese Substanzen leiten sich von der Aminosäure Tryptophan ab und beeinflussen Serotonin-Rezeptoren im Zentralnervensystem. Triptane normalisieren die im Migräneanfall erweiterten Gefäße und hemmen die Freisetzung von Entzündungsmediatoren.

Die chronische Einnahme von NSARs, unter Umständen über Jahre, ist wegen der bereits behandelten Wirkungen auf verschiedene Organe (Magen-Darm-Trakt, Leber, Niere) nicht ohne Risiko. Außerdem ist beim Einsatz von NSARs immer zu bedenken, dass die Medikamente generell nur Symptome – Schmerz, Fieber, Entzündung – verhindern oder vermindern können; die Krankheit selbst können sie nicht heilen. So sind sie beispielweise nicht in der Lage, das Fortschreiten von Gewebsveränderungen zu unterdrücken. Neben der symptomatischen Behandlung bedarf es deshalb stets einer ursächlichen Therapie.

Bei der Anwendung von Opioid-Analgetika ist ein besonders sorgfältiges Abwägen von Nutzen und Risiko geboten, wobei auf jeden Fall zwischen akuten und chronischen Schmerzen differenziert werden muss. So lindern die Opioid-Analgetika zwar symptomatisch Schmerzen, Husten und auch Durchfallerkrankungen, beseitigen aber genauso wenig wie die NSARs die bestehende Grunderkrankung. Die tägliche Einnahme von Opioiden birgt zudem immer die Gefahr der Toleranzentwicklung (s. Kap. 21), auch das Suchtpotenzial darf nicht außer Acht gelassen werden. Aus diesem Grund sollte bei schwachen bis mäßigen Schmerzen auf die Einnahme von Opioid-Analgetika verzichtet werden. Bei sehr starken chronischen Schmerzen (z. B.

Phantomschmerzen oder Neuralgien), die die Lebensqualität massiv beeinträchtigen, sollte allerdings die Anwendung eines Opioids in Betracht gezogen werden. Auch sehr starke akute Schmerzen und Tumorschmerzen sind eindeutige Indikationen zur Anwendung von Opioid-Analgetika. Im Operationssaal und bei schmerzhaften Eingriffen haben die Opioide als Schmerzmittel erheblich an Bedeutung gewonnen, sie können auch bei Kindern sicher angewendet werden.

Wirkstoffe und Handelsnamen

Wirkstoff	Handelsname	Bemerkungen
Acetylsalicylsäure (ASS)	Aspirin®	NSAR, analgetisch, antiphlogistisch, antipyretisch, gerinnungshemmend
Celecoxib	Celebrex®	selektiver Cyclooxygenase-Hemmer
Codein	Codicaps®, Codipront®	natürliches Opiat, v. a. gegen Husten eingesetzt
Diclofenac	Voltaren®	NSAR, hemmt vorwiegend Cox-2
Fentanyl	Fentanyl-Janssen®	synthetisches Opioid, meist zur Narkose eingesetzt
Ibuprofen	Aktren®, Brufen®, Tabalon®	NSAR
Metamizol	Baralgin®, Novalgin®	NSAR, v. a.
Morphin	Morphin Merck®, MST-Mundipharma®	natürliches Opiat
Noscapin	Capval®	Opioid
Paracetamol	ben-u-ron®	–
Sumatriptan	Imigran®	Triptan, gegen Migräne
Tramadol	Tramal®	synthetisches Opioid