

5. bis 8. 10. 2011

Deutscher Schmerz-
kongress 2011CongressCenter
Rosengarten
Mannheim

Schmerz ist multimodal

Michael Pfingsten, Göttingen, & Thomas-Martin Wallasch, St. Gallen

(Chronischer) Schmerz ist ein multimodal determiniertes Geschehen, daher sind monomodale Therapien häufig zur Behandlung nicht ausreichend. Aus diesem Grund sind in den letzten 20 Jahren multimodale Behandlungsprogramme entwickelt worden, von denen mit Fug und Recht behauptet werden kann, dass sie eine der wichtigsten richtungsweisenden Entwicklungen der Schmerztherapie der letzten 25 Jahre darstellen.

Waren diese Programme noch vor Jahren auf die Behandlung von Rückenschmerzen bzw. muskuloskelettaler Beschwerden beschränkt [Neubauer et al. 2006, Hildebrandt & Pfingsten 2009], so findet seit längerer Zeit eine Ausweitung auf die meisten anderen Schmerzkrankungen statt. Auch bei einer Mischung der Diagnosen in den Behandlungsgruppen, lassen sich gute bis sehr gute Erfolge nachweisen [Pöhlmann et al. 2008, Schütze et al. 2009]. Den Schmerztherapeuten ist damit die Umsetzung einer gelebten Interdisziplinarität gelungen, wie sie in anderen medizinischen Bereichen bisher nicht umgesetzt werden konnte. In diesen Konzepten kommt nach Ansicht der Autoren auch ein wesentliches Merkmal der Schmerztherapie selbst zum Ausdruck, das sich z. B. auch in der Mitgliederstruktur der Fachgesellschaften DGSS und DMKG widerspiegelt: ein konstruktives Miteinander von Klinikern und Wissenschaftlern aus verschiedenen ärztlichen Fachbereichen wie auch aus anderen Berufsgruppen wie Psychologie, Physiotherapie und Pflege. Alle leisten dabei ihren Beitrag, der Team-Gedanke rückt in den absoluten Vordergrund des therapeutischen Handelns.

Gleichwohl gibt es aber auch Probleme, die aus einem solchen Ansatz resultieren. Diese Probleme betreffen verschiedene Punkte:

Die bisher nicht vollständig vorliegende Definition der qualitativen Voraussetzungen/Merkmale dieser Behandlungsform.

Mitglieder der DGSS und der DMKG haben sowohl in Arbeitskreisen wie insbesondere auch in der Leitlinien-Mitarbeit dafür gesorgt, dass struktur- und z. T. auch bereits prozessqualitative Merkmale multimodaler Programme nicht nur definiert, sondern auch in die Leitlinien-Empfehlungen aufgenommen wurden (Nationale Versorgungs-Leitlinie Kreuzschmerz 2010). Bisher beschränkt sich die konkrete Definition aber weitgehend auf die Beschreibung der *strukturqualitativen Merkmale*, wie sie von der DGSS Adhoc-Kommission Multimodale Schmerztherapie vorgenommen wurde [Arnold et al. 2009]. Als nächstes wird von dieser Kommission das der Behandlung vorgeschaltete multimodale Assessment beschrieben werden, das konsequent als interdisziplinäre Aufgabe konzipiert ist, die nur von einem qualifizierten Untersuchungs-Team erbracht werden kann. Die Qualität des *multidisziplinären Assessments* mit ausführlicher ärztlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung (qualifizierter Arzt), psychologischer Diagnostik (qualifizierter Psychologe), funktioneller Diagnostik (qualifizierter Moto-/Physio- oder Ergotherapeut) und Sozialanamnese ergibt sich aus der Zusammenschau und gemeinsamen Wertung der Untersuchungsergebnisse der beteiligten Fachdisziplinen in einer gemeinsamen Teamsitzung. Die resultierende gemeinsame Einordnung der individuellen Schmerzstörung ist dann die Basis für das weitere therapeutische Vorgehen. Weitaus schwieriger als die Beschreibung des Assessments wird die Beschreibung der *prozessqualitativen Merkmale*, d. h. der notwendigen Inhalte, ihrer Gewichtung, ihrer zeitlichen Zusammenstellung und Einordnung in den Therapie-Ablauf. Zwar sind übergreifende Kriterien wie „Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit“, „Aktivierung“ und „Verantwortungsübernahme für die eigene Gesundheit“ als wesentliche Ziele definiert, die Wege dahin sind bisher aber nicht einheitlich beschrieben.

Die Kooperation und Interaktion der beteiligten Fachgebiete.

Interdisziplinarität hat als Wort einen unbeschweren Klang, unterscheidet sich aber von den in der Gesundheitsversorgung üblichen Kooperationsformen (multidisziplinär, konsiliarisch, Liaison) hinsichtlich zeitlichem Aufwand, Qualität und Intensität der Kommunikation in z. T. erheblichem Ausmaß. Die alltäglichen Arbeits-



Prof. Dr. Michael Pfingsten, Kongresspräsident DGSS



Priv.-Doz. Dr. Thomas-Martin Wallasch, Kongresspräsident DMKG

FORTSETZUNG AUF SEITE 2



© -Misha - Fotolia.com

ALLGEMEINE HINWEISE

5. bis 8. Oktober 2011

Deutscher Schmerzkongress 2011

Gemeinsame Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V. (DGSS)
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG)

In Zusammenarbeit mit

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)
Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (DSG)
Deutsche Gesellschaft für Psychologische Schmerztherapie und -Forschung (DGPS)
Berufsverband für Schmerz- und Palliativmedizin in Deutschland (BVSD)

TAGUNGSORT

Congress Center Rosengarten Mannheim
Rosengartenplatz 2, 68161 Mannheim

KONGRESSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. Michael Pfingsten
Universitätsmedizin Göttingen
Schmerztagesklinik und -ambulanz
Robert-Koch-Straße 40, 37075 GöttingenPriv.-Doz. Dr. Thomas-Martin Wallasch
MEDAS Ostschweiz
Kornhausstr. 3, CH-9402 St. Gallen

KONGRESSORGANISATION

m:con - mannheim:congress GmbH
Rosengartenplatz 2, 68161 Mannheim
Dr. Manfred Müller
Tel.: 0621 4106 179, Fax: 0621 4106 80179
manfred.mueller@mcon-mannheim.de
Iris Merkel
Tel.: 0621 4106 138, Fax: 0621 4106 80138
iris.merkel@mcon-mannheim.de

www.schmerzkongress2011.de



Wasserturm – Wahrzeichen Mannheims

Foto: Archiv

abläufe in interdisziplinären (multimodalen) Arbeitsgruppen mit Mitgliedern unterschiedlicher Fach- und Berufsgruppen entsprechen nicht den Regeln, wie sie im Gesundheitswesen mit üblicherweise hierarchisch strukturierten Abteilungen und eindeutiger Verantwortungszuordnung bekannt sind. Dass alle gemeinsam für das Ergebnis verantwortlich sind, ist bei erfolgreichen Verläufen weniger ein Problem, (zu erwartende) Behandlungsfehlschläge und die dann notwendige gemeinsame Aufarbeitung der Gründe im Team erfordern allerdings ein hohes Maß an kommunikativer Reife. Insbesondere aus der Nichtbeachtung fachlicher Zuständigkeiten oder der Priorisierung einseitiger Therapiemaßnahmen können schwere und zeitaufwändige teaminterne Konflikte resultieren [Nilges u. Ljutow 1999]. Die Vorgaben der multimodalen Therapie können nur erfüllt werden, wenn formal-strukturelle Voraussetzungen wie etwa eine geeignete Personalstruktur ebenso erfüllt werden wie die Erfordernis nach enger Abstimmung der Therapieinhalte, der Vorgehensweise und der Therapieziele. Grundvoraussetzung für das Einhalten dieser Absprachen ist Respekt gegenüber den anderen Teammitgliedern.

Die Probleme bei spezifischen Gruppen.

Es gibt keine Norm-Patienten, sondern gerade bei Patienten mit (chronischen) Schmerzen besteht für den Einzelfall eine ausgesprochene Heterogenität sowohl im Bezug auf schmerz-assoziierte Merkmale wie aber auch bzgl. der begleitenden personen-spezifischen Charakteristika und der jeweiligen sozialen Rahmenbedingungen. Unter der Voraussetzung des bio-psycho-sozialen Modells können alle diese Faktoren – und in individuell unterschiedlicher Ausprägung – Einfluss auf den Schmerz nehmen oder auch nicht. Dies verdeutlicht u. a. noch einmal die Wichtigkeit des multimodalen Assessments. Bestimmte Patienten-Charakteristika (Migranten, ältere oder ganz junge Patienten, adipöse Patienten) können z. T. erhebliche Adaptationen des gewohnten Vorgehens erfordern, wobei unklar ist, ob diese Adaptationen den Grundprinzipien des Konzeptes nicht zuwiderlaufen.

Der wissenschaftliche Nachweis der medizinischen Wirksamkeit für multimodale Therapieprogramme.

Er erfolgt in zunehmendem Maße [z. B. Wallasch et al. 2009], ist jedoch für viele Ansätze noch unzureichend durchgeführt. Ein Problem besteht z. B. darin, dass die differentielle Effektivität einzelner Behandlungsbausteine aufgrund der Komplexität der Behandlung schwierig zu fassen ist. Zudem gilt es, die Wirtschaftlichkeit multimodaler Programme zu belegen. Weitere Schwierigkeiten der multimodalen Therapie betreffen z. B. die Hindernisse in der Umsetzbarkeit derartiger Programme bzw. entsprechender diagnostischer und therapeutischer Prinzipien in der breiten Versorgungsfläche.

Auf diesem Kongress widmen sich mehrere Symposien diesem Thema der multimodalen Behandlung. Diese sind mit unserer Erwartung verknüpft, dass die nachhaltige Beschäftigung mit diesem Thema uns in der Optimierung dieser Konzepte noch weiter voranbringt.

LITERATUR

- 1 Arnold B, Brinkschmidt T, Casser HR, Gralow I, Irnich D, Klimczyk K, Müller G, Nagel B, Pflingsten M, Schiltenswolf M, Sittl R, Söllner W (2009) Multimodale Schmerztherapie – Konzepte und Indikation. Schmerz 23: 112-120.
- 2 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz – Langfassung. Version 1.0. 2010
URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz>.
- 3 Hildebrandt J, Pflingsten M (2009) Vom GRIP zur multimodalen Schmerztherapie. Orthopäde 38: 885-895.
- 4 Neubauer E, Zahlten-Hinguranage A, Schiltenswolf M, Buchner M (2006) Multimodale Therapie bei chronischem HWS- und LWS-Schmerz. Schmerz 20: 210-218.
- 5 Nilges P, Ljutow A (1999) The role of the Multidisciplinary Pain Management Team in the treatment of low back pain. Rheumatology in Europe 28: 22-24.
- 6 Pöhlmann K, Tonhauser T, Joraschky P, Arnold B (2008) Die Multimodale Schmerztherapie Dachau (MSD) – Daten zur Wirksamkeit eines diagnose-unabhängigen multimodalen Therapieprogramms bei Rückenschmerzen und anderen Schmerzen. Schmerz 23: 40-46.
- 7 Schütze A, Kaiser U, Ettrich U, Grosse K, Gossrau G, Schiller M, Pöhlmann K, Brannasch K, Scharnagel R, Sabatowski R (2009) Evaluation einer multimodalen Schmerztherapie am Universitäts-SchmerzCenter Dresden. Schmerz 6: 609-617.
- 8 Wallasch TM, Chrenko A, Straube A, Felbinger J, Diener H, Gendolla A, Zwarg T, Wollny M (2009) Ergebnisse aus der Integrierten Versorgung Kopfschmerz. Nervenheilkunde 28: 369-372.

ANKÜNDIGUNG

12. bis 15. September 2012 in Berlin

9. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin

KONGRESSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. Michael Ewers
Martina Kern
Prof. Dr. Christof Müller-Busch

www.dgpalliativmedizin.de

Schließen Sie die Schmerzpforte!

Neurophysiologische Mechanismen der Schmerzhemmung

Christian Maihöfner, Erlangen

Der berühmte Philosoph und Wissenschaftler René Descartes entwickelte im 17. Jahrhundert eine einflussreiche Theorie über die Schmerzentstehung. Seine Vorstellung einer einzigen Schmerzleitung von der Haut zum Gehirn prägte für die folgenden 330 Jahre ein rein mechanistisches Bild der Schmerzentstehung. Die Gate-control-Theorie von Melzack und Wall lieferte 1965 ein neues Grundverständnis und beflügelte in den folgenden Jahren die Erforschung von Phänomenen, die mit der kartesischen Vorstellung nicht erklärbar waren: die Schmerzsensibilisierung und die erstaunliche Plastizität des nozizeptiven Nervensystems – beides Grundlagen für die Chronifizierung von Schmerzen.



Prof. Dr.
Christian Maihöfner

Nach der Gate-control-Theorie steuern primäre Afferenzen ein Tor („gate“), das die nozizeptiven Signale kontrolliert. Die Erregung der empfindlichen, schnell leitenden taktilen Afferenzen schließt das Tor für den Schmerz, während die dünnen marklosen Afferenzen es öffnen. Obwohl diese Vorstellung nicht verifiziert werden konnte, stimulierte die Theorie ganz erheblich die zukünftige Forschung und führte auch zur Entwicklung von neuen therapeutischen Ansätzen, wie beispielsweise TENS und die rückenmarksnahen Elektrostimulation (SCS). Was die Schmerzforscher bis heute beschäftigt, ist die erstaunliche Tatsache, dass ein und derselbe Schmerzreiz unterschiedlich wahrgenommen werden kann.

Neurophysiologische Grundlagen

Es gibt grundsätzlich drei neurophysiologische Hauptmechanismen der endogenen Schmerzmodulation: Erstens können Mechanismen der „Langzeitpotenzierung“ (LTP) und „Langzeitdepression“ (LTD) an den Synapsen im Hinterhorn des Rückenmarkes die Weiterleitung nozizeptiver Signale modifizieren. Zweitens können spinale inhibitorische Interneurone „feed-forward“ und „feed-back“ eine Hemmung auf Projektionsneurone ausüben. Drittens können deszendierende Systeme mit Ursprung im Hirnstamm den nozizeptiven Einstrom aus der Peripherie sowohl inhibieren als auch faszilitieren. Das periaquäduktale Grau (PAG) und die rostroventrale Medulla (RVM) sind die zentralen anatomischen Strukturen [4] der endogenen deszendierenden Schmerzmodulation und projizieren auf spinale Hinterhornneurone (Abb. 1). Daneben zeigen bildgebende Studien, dass auch in der Hirnrinde zahlreiche Gebiete in die Schmerzhemmung eingebunden sind (Abb. 1) [4]. Dazu zählen die

Insel, das Frontallhirn, die Amygdala und der cinguläre Cortex. Diese Hirnareale sind integral in kognitive Netzwerke eingebettet [4]. Dies ist die Grundlage für die bemerkenswerte Modulation der menschlichen Schmerzwahrnehmung durch affektive (z. B. Depression), emotionale (z. B. Liebe, Wut) oder andere Kontextfaktoren.

Noradrenalin oder Serotonin?

Die wichtigsten Neurotransmitter schmerzmodulierender deszendierender Bahnen sind Noradrenalin und Serotonin [2]. Noradrenalin (NA) hemmt die nozizeptive Übertragung im Rückenmark v. a. über präsynaptische α_2 -Rezeptoren auf den primären Afferenzen. Diese Rezeptoren können auch die postsynaptische Hemmung von Projektionsneuronen vermitteln. Über die Wirkung auf α_2 -Rezeptoren erklärt man sich die analgetische Wirkung von α_2 -Agonisten, wie beispielsweise Clonidin. Trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) wirken vermutlich u. a. über die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung und einer erhöhten Verfügbarkeit von NA an den α_2 -Rezeptoren im Rückenmark. Die Wirkung von Serotonin ist erheblich komplexer und wird aktuell weit weniger gut verstanden, da es spinal über verschiedene Serotoninrezeptoren sowohl pro- (z. B. 5-HAT_{2a}, 5-HAT₃-Rezeptor) als auch anti-nozizeptiv (z. B. 5-HAT_{1a}, 5-HAT_{1b}, 5-HAT₇-Rezeptor) wirken kann. Tatsächlich ist die number-needed-to-treat von reinen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen vergleichsweise hoch.

Fehlerhafte Schmerzhemmung beim chronischen Schmerz?

Eine ungenügende Schmerzhemmung könnte eine Rolle in der Patho-

physiologie chronischer Schmerzsyndrome spielen. Unsere eigene Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Aktivität endogener Schmerzhemmsysteme bei Patienten mit komplex-regionalen Schmerzsyndromen (CRPS) substantiell verändert ist [6]. Wir fanden bei CRPS eine verminderte Adaptation an schmerzhafte elektrische Reize an der betroffenen und der unbetroffenen Hand im Vergleich mit gesunden Kontrollen sowie vergrößerte Hyperalgesieareale an der betroffenen Hand im Vergleich mit der nicht betroffenen Hand und gesunden Kontrollen. Die Unterschiede waren nicht korreliert mit der Krankheitsdauer, der Schmerzintensität, dem Ausmaß autonomer und motorischer Symptome und dem Vorhandensein oder Ausmaß evozierbarer Schmerzen. Eine signifikante Korrelation bestand zwischen dem Ausmaß der Adaptation und der Hyperalgesie der betroffenen und der unbetroffenen Hand. Damit könnte ein fehlerhaftes endogenes Schmerzhemmsystem nicht nur eine Folge des CRPS, sondern ein potentieller Risikofaktor für das Entstehen sein. Ähnliche Befunde einer verminderten Schmerzhemmung findet man beispielsweise auch bei chronischen Rückenschmerzen oder Fibromyalgie. Durch moderne bildgebende Verfahren gelang mittlerweile auch der Nachweis einer Verminderung von grauer Substanz im Gehirn von Patienten mit chronischen Schmerz-erkrankungen. Diese Substanzminderung war insbesondere in den oben dargestellten Hirnarealen der endogenen Schmerzhemmung (Stirn- hirn, cingulärer Cortex) akzentuiert und könnte ein morphologisches Korrelat einer gestörten Schmerzhemmung sein.

Kognition und „Schmerzpforte“

In den letzten Jahren war es faszinierend zu beobachten, wie unglaublich dynamisch die Schmerzhemmung durch kognitive Aspekte moduliert werden kann. Bekanntestes Beispiel ist hier der Placeboeffekt, der wesentlich durch die Aktivierung des endogenen Schmerzhemmsystems vermittelt wird [3]. Aber auch der Kontext einer Intervention ist entscheidend. Studien zeigen, dass die subjektive Überzeugung des Arztes gegenüber der eingesetzten Therapie ein wesentlicher Prädiktor für die

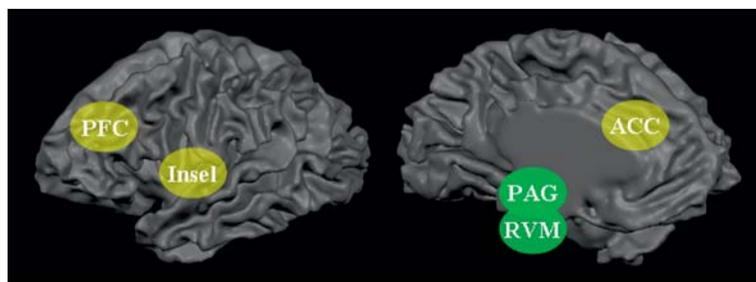


Abb. 1: Das System der Schmerzhemmung im menschlichen Gehirn. Neben dem Hirnstamm (grün: periaquäduktales Grau, PAG; rostroventrale Medulla, RVM) sind mehrere Strukturen der Hirnrinde (gelb) beteiligt: Insel, präfrontaler Cortex (PFC), anteriorer cingulärer Cortex (ACC).

Wirkung einer Schmerztherapie ist. Die vorherige Erfahrung des Patienten gegenüber Schmerzmedikamenten beeinflusst das Ansprechen einer Therapie. Viele chronische Schmerzpatienten haben aber „gelernt“, dass Schmerzmedikamente nicht helfen. Auch der Einfluss des Geschlechts auf die wahrgenommene Schmerzintensität wurde untersucht. Für Frauen gibt es keinen Unterschied, ob ihnen in einem Experiment ein Schmerzreiz von einem Mann oder einer Frau appliziert wird. Männer sind dagegen deutlich *schmerzunempfindlicher*, wenn der Schmerzreiz von einer Frau aufgebracht wird [1]. Dies sind nur wenige Beispiele, die eindrucksvoll zeigen, dass der Kontext sowohl bei der Schmerzexposition als auch Schmerztherapie ganz entscheidend für einen Behandlungserfolg sind.

Ausblick: Aktivierung der „Schmerzpforte“

Wie kann man nun Schmerzhemmmechanismen sinnvoll in eine Therapie einbauen? Rein *neurophysiologische Ansätze* wären hier beispielsweise TENS, SCS und die Motorkortex-Stimulation. Auch rTMS und die transkranielle Stromstimulation wirken teilweise über eine Beeinflussung des Schmerzhemmsystems. Neuere Verfahren versuchen gezielt die Mechanismen der Langzeitpotenzierung zu beeinflussen, wobei diese Methoden sicherlich noch im experimentellen Stadium sind [5]. *Pharmakologisch* können die Systeme der Schmerzhemmung im Wesentlichen durch trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) beeinflusst werden.

Schließlich zeigt die nachhaltige Modulation der Schmerzhemmung durch *kognitive Effekte*, dass es sicherlich gerade beim chronischen Schmerz falsch wäre, exklusiv auf neurophysiologische und pharmakologische Ansätze zu vertrauen. Viele Bausteine, die in einer multimodalen Therapie eingesetzt werden, wirken vermutlich durch die Aktivierung der Schmerzhemmung. Dazu zählen beispielsweise die medizinische Trainingstherapie, Entspannungsverfahren, Achtsamkeit, Selbstfürsorge und verhaltenstherapeutische Maßnahmen. Gerade die Implementierung der dargestellten faszinierenden neurobiologischen Erkenntnisse wird eine der (spannenden) Herausforderungen für die zukünftige Weiterentwicklung von multimodalen Therapieprogrammen beim chronischen Schmerz sein.

Mit Unterstützung durch die STAEDTLER-Stiftung, den Deutschen Forschungsvorhaben „Neuropathischer Schmerz“ (BMBF) und die Klinische Forschergruppe „KFO 130“ der DFG.

LITERATUR

- 1 Aslaksen PM, Myrbakk IN, Høifødt RS, Flaten MA. The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. *Pain*. 2007;129:260-8.
- 2 Benarroch EE. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*. 2008; 71:217-21.
- 3 Carlino E, Pollo A, Benedetti F. Placebo analgesia and beyond: a melting pot of concepts and ideas for neuroscience. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011 Jul 21, im Druck..
- 4 Maihöfner C, Nickel FT, Seifert F. Neuropathische Schmerzsyndrome und Neuroplastizität in der funktionellen Bildgebung. *Schmerz*. 2010;24:137-45.
- 5 Nickel FT, DeCol R, Jud S, Fasching PA, Seifert F, Maihöfner C. Inhibition of hyperalgesia by conditioning electrical stimulation in a human pain model. *Pain*. 2011;152:1298-303.
- 6 Seifert F, Kiefer G, DeCol R, Schmelz M, Maihöfner C. Differential endogenous pain modulation in complex-regional pain syndrome. *Brain*. 2009;132:788-800.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Christian Maihöfner
 Friedrich Alexander Univ. Erlangen-Nürnberg, Neurologische Klinik und Schmerzzentrum Erlangen
 Schwabachanlage 6
 91054 Erlangen
 christian.maihofner@uk-erlangen.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 6. Oktober 2011
 8.30–10.00 Uhr
 Arnold Schönberg

TRANSFER VON DER GRUNDLAGENFORSCHUNG IN DIE KLINIK
Mechanismen der Schmerz-
hemmung: neue Aspekte

INFO

**Das umfangreiche
 MedReport-Archiv
 im Internet:**

www.medreports.de

Pharmakogenetik

Welche Patienten sind besonders gefährdet für Nebenwirkungen?

Ulrike Stamer, Bern, Schweiz

Neben ihren substanzspezifischen erwünschten Wirkungen vermitteln Analgetika auch weitere unerwünschte Effekte und Nebenwirkungen, die unter Umständen den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen und ggf. sogar zu einer Gefährdung des Patienten führen können. So zeigten verschiedene Studien, dass durch individuell sehr unterschiedliche Metabolisierung von Analgetika bestimmte Patienten besonders gefährdet für Nebenwirkungen von Opioiden, NSAIDs oder Koanalgetika sein können.

Die unterschiedliche Metabolisierung kann durch angeborene genetische Varianten z. B. von metabolisierenden Enzymen aber auch durch Komedikation, die die Metabolisierung inhibieren oder induzieren kann, beeinflusst werden.

Viele traditionelle NSAR, aber auch Coxibe werden über die Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme CYP2C9 oder auch CYP2C8 verstoffwechselt. Die Blutspiegel dieser Analgetika werden entscheidend von der Aktivität dieser polymorphen Cytochrome bestimmt, mit einer bis zu 4,5-fach verlängerten Halbwertszeit (z. B. für Ibuprofen) bei Patienten mit einer genetisch bedingten niedrigen Enzymaktivität. Diese so genannten „Poor Metabolizer“ zeichnen sich durch eine sehr niedrige Metabolisierungsrate aus. Dieses kann einerseits durch lang anhaltende hohe Blutspiegel des NSAR eine längere, evtl.

auch bessere Wirksamkeit bedeuten, andererseits aber auch das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen. So werden vermehrt akute gastrointestinale Blutungen unter einer Therapie mit NSAR bei CYP2C9-Poor-Metabolizern gefunden. Vom CYP2C9-Genotyp wird über ein bis zu 11-fach erhöhtes Risiko für Blutungen, die unter Umständen lebensgefährlich sein können, berichtet, wenn Patienten eine Kombination von NSAR und Kumarinen einnehmen [3,4]. Auch die Kombination von Paracetamol und Warfarin kann vermehrt Blutungskomplikationen hervorrufen. Finnische Daten verstorbener Patienten zeigten, dass es unter dieser Medikamentenkombination zu einer 2,7-fach erhöhten Inzidenz an Blutungskomplikationen kam im Vergleich zu Patienten mit einer alleinigen Medikation von Warfarin. Paracetamol ist ein Substrat mehre-

rer Cytochrom-P450-Enzyme (u. a. CYP2E1, CYP3A4, CYP2A2). Normalerweise wird nur ein Bruchteil des Paracetamols zu lebertoxischen Metaboliten (NAPQI) verstoffwechselt. Ihre Detoxifikation erfolgt rasch durch Konjugation an Glutathion unter Einwirkung der Glutathion-S-Transferase. Eine kritische Anhäufung von NAPQI kann einerseits durch eine vermehrte Produktion, aber auch durch eine reduzierte Entgiftung erfolgen. Für beide Schritte können sowohl exogene (Morbidität, Komedikation) als auch endogene Faktoren, vermutlich meist wohl eine Kombination aus beiden eine Rolle spielen [4]. Todesfälle im Rahmen von Paracetamolüberdosierungen, aber auch unter normalen Dosierungen sind beschrieben. Gefährdet sind Individuen mit deutlich eingeschränkter Leberfunktion, Alkohol-erkrankung und Mangelernährung.



Prof. Dr. Ulrike Stamer

Die geringe therapeutische Breite dieses Medikaments sollte vor allem auch bei leichtgewichtigen Erwachsenen beachtet werden. Hier kann die übliche Erwachsenenendosis von 4 g/Tag schon zu hoch sein.

Patienten mit einer erhöhten CYP2D6-Enzymaktivität sind eine spezifische Risikogruppe für eine Opioid-induzierte Atemdepression unter der Medikation von Tramadol und Codein. In mehreren Case Reports wird u. a. von Todesfällen vor allem bei Säuglingen und kleinen Kindern berichtet, die unter Codein (bei uns in Kombinationspräparaten z. B. zusammen mit Paracetamol enthalten) eine Atemdepression erlitten haben. Auch eine Atemdepression unter codeinhaltigem Hustensaft bei einem Erwachsenen ist beschrieben. Bei diesen für eine durch Opioid-induzierte Atemdepression besonders gefährdeten Patienten handelt es sich um sog. CYP2D6-„Ultraprapid-Metabolizer“, die Codein oder auch Tramadol sehr schnell und intensiv in ihre am μ -Opioidrezeptor aktiven Metabolite Morphin bzw. O-Demethyltramadol umwandeln. Somit ist Vorsicht geboten mit diesen Medikamenten, vor allem auch bei Patienten, die aus bestimmten geographischen Regionen der Erde stammen, da abhängig von der Ethnizität des untersuchten Kollektivs die Häufigkeit von genetischen Varianten erheblich variiert. CYP2D6-Ultraprapid-Metabolizer findet man beispielsweise in Mitteleuropa mit einer Häufigkeit von 3–4 %, im Mittelmeerraum mit bis zu 10 %, in Saudi-Arabien und Äthiopien mit einer Häufigkeit von bis zu 30 %. Weitere opioidtypische zentralnervöse Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen oder auch Müdigkeit oder Verwirrtheit wurden assoziiert mit genetischen Varianten des

ORMR1-Gens (μ -Opioidrezeptor), des ABCB1-Gens (P-Glykoprotein, Medikamententransporter) und des COMT-Gens (Catechol-O-Methyltransferase).

LITERATUR

- 1 Stamer UM, Zhang L, Stüber F. Personalized Therapy in Pain Management: Where do we stand? Pharmacogenomics 2010, 11(6): 843-864.
- 2 Kleine-Brüggeny M, Mußhoff F, Stüber F, Stamer UM. Pharmacogenetics in palliative care. Forensic Science Int 2010, 203: 63-70.
- 3 Zahn P, Sabatowski R, Schug S, Stamer UM, Pogatzki-Zahn EM. Paracetamol für die perioperative Analgesie – Alte Substanz – Neue Erkenntnisse. Anaesthesist 2010, 59(10): 940-952.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Ulrike Stamer
Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie
Inselspital, Universität Bern
Freiburgstraße
CH-3010 Bern
ulrike.stamer@dkf.unibe.ch

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 6. Oktober 2011
15.00–16.30 Uhr
Alban Berg

**PHARMAKOLOGISCHE VERFAHREN
Zu Risiken und
Nebenwirkungen...**

ANKÜNDIGUNG

17. bis 20. Oktober 2012

Deutscher Schmerzkongress 2012

VERANSTALTUNGSORT
Congress Center Rosengarten
Rosengartenplatz 2
68161 Mannheim

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Ein Jahr Palexia® retard in Deutschland

Synergistische Schmerzhemmung nach körpereigenem Vorbild

Der Wirkstoff Tapentadol vereint zwei Wirkmechanismen in einem Molekül: μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus (MOR) und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung (NRI). Beide tragen synergistisch zur Analgesie bei. Dies ist eine wichtige Neuentwicklung für die Praxis, denn viele chronische Schmerzsyndrome sind durch eine Kombination von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen gekennzeichnet: Genau dort setzt Tapentadol an. Durch die synergistische Wirkung zweier Wirkmechanismen kann Palexia® retard bei allen chronischen Schmerzarten (nozizeptiv, neuropatisch und gemischt) eingesetzt werden [1,2,3]. Auf Grund der geringen μ -Aktivität im Vergleich zu klassischen Opioiden entstehen unter Tapentadol weniger opioidtypische Nebenwirkungen wie z. B. Übelkeit, Erbrechen oder Verstopfung [4]. Durch die ergänzende NRI-Komponente ist das Wirkpotenzial von Tapentadol mit dem der starken Opioiden, wie Oxycodon, vergleichbar [1,2,3]. Seit Oktober 2010 ist mit Palexia® retard der erste Vertreter der vorgeschlagenen neuen Substanzklasse der MOR-NRI in Deutschland auf dem Markt.

Bei der körpereigenen Schmerzhemmung spielen zwei Wege eine bedeutende Rolle. Über die aufsteigenden Bahnen wird die Schmerzweiterleitung vom Rückenmark zum Gehirn gehemmt. Der zweite Weg verläuft über die absteigenden Bahnen, wo Botenstoffe wie Noradrenalin ausgeschüttet werden. Die Aktivierung der deszendierenden Bahnen hat ebenfalls zur Folge, dass die Schmerzweiterleitung gehemmt wird. Man geht heute inzwischen davon aus, dass die deszendierenden schmerzhemmenden Systeme immer dann aktiviert werden, wenn der Körper dieser Systeme besonders bedarf: Zum Beispiel um ungestörten Schlaf zu ermöglichen oder wenn der Körper sich in einem Stresszustand bzw. in einer lebensbedrohlichen Situation befindet. Tapentadol greift auf beide körpereigene Mechanismen zurück.

MOR und NRI tragen synergistisch zur Schmerzhemmung bei

Gerade die Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung in Tapentadol unterstützt auf der absteigenden Bahn wichtige körpereigene schmerzhemmende Mechanismen. Sie verhindert die Rückresorption von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt ins Axoplasma präsynaptischer noradrenerger Neurone. Durch die erhöhte Noradrenalin-Konzentration werden die schmerzhemmenden Systeme aktiviert bzw. verstärkt. Verglichen mit Oxycodon zeigte Tapentadol in äquianalgetischen Dosierungen eine deutlich bessere Verträglichkeit in Bezug auf opioid-typische Nebenwirkungen. Dies führte in Studien zu einer geringeren Rate an Behandlungsabbrüchen [5]. Aufgrund der ergänzenden

Schmerzhemmung durch die NRI-Komponente, kommt Tapentadol mit einer vergleichsweise geringen Affinität am μ -Rezeptor aus und ist trotzdem genauso stark wirksam wie ein vergleichbares Opioid, beispielsweise Oxycodon [6,7,8].

Quellen:

- 1 Afilalo M et al. Clin Drug Invest. 2010; 30(8):489–505.
- 2 Buynak R et al. Expert Opin. Pharmacother. 2010;11(11):1787–1804.
- 3 Schwarz S et al. Curr Med Res. Opin. 2011;27:151–162.
- 4 Lange B et al. Adv Ther 2010, 27(6): 381–399.
- 5 Schröder et al. EurJPain 2010;14:814–821.
- 6 Tzschentke et al. 2006 Drugs Fut 2006, 31 (12):1053–1061.
- 7 Tzschentke et al. Drugs of today 2009, 45(7):483–496.
- 8 Kress H. Eur J Pain 2010, 781–783.

Kontakt:

Grünenthal GmbH
christina.obertanner@grunenthal.com

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 6. Oktober 2011
12.30–14.00 Uhr
Mozartsaal

LUNCH-SYMPOSIUM

Warum benötigt die Schmerztherapie einen neuen Schlüssel? Neue Erkenntnisse und Erfahrungen mit Tapentadol

Neues zur körpereigenen Schmerzabwehr
Prof. MD PhD Jürgen Sandkühler

Neue Daten zu Tapentadol: Bestätigen aktuelle Ergebnisse eine überlegene Verträglichkeit der Substanz?
Prof. Dr. med. Leopold Eberhart

365 Tage Palexia: Erfahrungen aus dem schmerztherapeutischen Alltag
Dr. med. Kai-Uwe Kern

Mit freundlicher Unterstützung der
Grünenthal GmbH



Opioidverfügbarkeit – weltweite Perspektive

Andreas Kopf, Berlin

In den letzten Jahrzehnten haben sich die Kenntnisse über Physiologie und Pathophysiologie von Schmerzen vervielfacht, das „Recht auf Schmerztherapie“ wird inzwischen als selbstverständlich angesehen und Schmerzspezialisten stehen in wachsender Zahl zur Verfügung, um Patienten auch mit komplexen Schmerzsyndromen adäquat behandeln zu können. Vor allem die westeuropäischen und nordamerikanischen Länder sind bei der Entwicklung, Verbreitung und Anwendung schmerztherapeutischer Erkenntnisse führend.

Andere Regionen in der Welt haben diese Entwicklung jedoch vollständig verpasst, beispielsweise ist das subsaharische Afrika nur mit zwei „Chapters“ in der IASP vertreten (Republik Südafrika, Kenia). Sir Michael Bond, Sprecher der „Taskforce on Pain Management in Developing Countries“ der IASP stellte dazu fest: „In developing countries available resources for health care understandably focus on the prevention and treatment of „killer“ diseases. Yet most such conditions are accompanied by unrelieved pain which is why pain control matters in the developing world.“

In Anbetracht der Tatsache, dass insbesondere Tumor- und HIV/AIDS-Patienten in den meisten Entwicklungsländern mindestens mittelfristig keine adäquaten kausalen Therapieangebote erhalten werden und schon in 20 Jahren Dreiviertel

aller neudiagnostizierten Tumorerkrankten weltweit in Ländern mit begrenzten diagnostischen und therapeutischen Ressourcen leben werden, ist es notwendig, zumindest palliative Therapieansätze der Schmerzkontrolle, insbesondere Opiode, zur Verfügung zu stellen. Dass dies möglich ist, konnte in Indien (Rajagopal) und Uganda (Jagwe und Merriman) gezeigt werden (Abb. 1). Es handelt sich aber leider um positive Ausnahmen. Dabei haben sich die meisten Ländern weltweit in der „Single Convention on Narcotic Drugs“ schon 1961 zur Verfügbarkeit von Opioiden verpflichtet („Governments are responsible for assuring the availability of opioid analgesics for medical purposes in their own countries.“). Die EAPC stellte 2010 fest, dass „50 years on from the Single Convention there is

evidence, that in most countries including European countries, particularly in Eastern Europe, patient access to the opioid medicines recommended by the WHO to relief cancer pain is profoundly restricted by inadequate formularies, excessive regulations and attitudes and misconceptions both by clinicians and patients“ (Tab. 1).

Als Barrieren für eine angemessene Verfügbarkeit von Opioiden wurden im Einzelnen folgende Gründe identifiziert (INCB Survey): Angst vor Sucht und „Drug Trafficking“, mangelnde Aus- und Weiterbildung, restriktive Gesetzgebung und administrative Einschränkungen, unzureichender Import bzw. Produktion von Opioiden, Opioidkosten, sowie fehlende medizinische Strukturen und nationale Leitlinien. In einem „Opioid Availability Workshop“ in Nairobi, Kenia [Schmerz 2007; 21: 160], wurden folgende Hauptproblembereiche identifiziert:

1. fehlendes Problembewusstsein (palliativmedizinische Therapieansätze sind im Ausbildungs- und



Dr. Andreas Kopf

2. niedrige Verschreibungsrate für Opiode, wofür die Opioidverfügbarkeit nur teilweise verantwortlich ist (der Opioidverbrauch beträgt nur ca. ein Drittel des kenianischen Opioidkontingents des INCB),
3. insuffiziente Organisationsstrukturen und fehlende Kommunikation zwischen den Verantwortlichen, Therapeuten und ausbildenden Institutionen.

Nach Identifizierung der Hauptursachen haben die Workshop-Teilnehmer die Hauptziele zukünftiger Arbeit definiert:

1. Angesichts auf unabsehbare Zeit fehlender kausaler Therapiemöglichkeiten für Tumor- und HIV/AIDS-Patienten muss den verantwortlichen Gesundheitsbehörden vermittelt werden, dass Schmerztherapie ein öffentliches Gesundheitsproblem ist, dem Priorität eingeräumt werden muss. Rechtliche Restriktionen der Opioidverschreibung sind daher den Bedürfnissen einer ausreichenden Opioidversorgung der Patienten anzupassen und auch nichtärztliches medizinisches Personal muss – aufgrund der unterschiedlichen Arztdichte von Stadt und Land – durch ein Lizenzierungsverfahren an der Opioidtherapie beteiligt werden.
2. Orale Morphine sollte in die „Essential Drug List“ aufgenommen werden.
3. Der ungenügende Opioidverbrauch ist durch Unwissenheit und Vorurteile („Opioid Myths“) bedingt, was durch entsprechende

Aus- und Fortbildungsmaßnahmen der Universitäten und nationalen Fachgesellschaften korrigiert werden muss.

4. Der Prozess zur Sensibilisierung für eine verbesserte Opioidversorgung der kenianischen Patienten kann nur durch eine gemeinsame Plattform von Universitäten, medizinischen und pharmazeutischen Fachgesellschaften, sowie Gesundheitsbehörden erfolgreich vorangebracht werden.

Die Erfahrungen aus Uganda und Indien sprechen dafür, dass wesentliche Erfolge nur mittelfristig erreicht werden können. Der Enthusiasmus der Kollegen in „Low Resource Countries“, sowie die vermehrte Aufmerksamkeit internationaler Schmerztherapie- und Palliativmedizin-Gesellschaften für die Nöte und Bedürfnisse von Patienten außerhalb der OECD-Länder stimmen jedoch hoffnungsvoll, dass die einfache und kostengünstige Intervention „verbesserte Opioidverfügbarkeit“ – die Wochentherapiekosten mit oralem Morphinsirup entsprechen den Kosten eines Brotleibes – erfolgreich sein kann!

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Andreas Kopf
Schmerz- und Palliativzentrum / Anästhesieambulanz
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Visiting Professor, Dept. of Medical Physiology, University of Nairobi, Kenya
andreas.kopf@charite.de



Abb. 1: Herstellung von Morphinsirup im Kampala, Uganda (Quelle: Hospice Africa Uganda, mit freundlicher Genehmigung).

Tab. 1: Opioidverfügbarkeit weltweit (Quelle: INCB Estimate 2009).

Region (ausgewähltes Beispielland)	jährliche Todesfälle Tumoren	jährliche Todesfälle AIDS/HIV	Patienten mit ausreichender Opioidversorgung (%)
subsaharisches Afrika (Kenia)	51.000	150.000	4
Naher Osten (Ägypten)	62.000	k. A.	3
Lateinamerika (Mexiko)	93.000	6.500	38
Südostasien (Philippinen)	78.500	k. A.	8
Osteuropa (Russland)	93.000	k. A.	15

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 7. Oktober 2011
15.00–16.30 Uhr
Alban Berg

**AUS- UND WEITERBILDUNG
Schmerztherapie – nur in Westeuropa?**

Das Nachwuchsnetzwerk der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Charly Gaul, Essen

Seit zwölf Jahren trifft man sich einmal jährlich für vier Tage: Bei den Mitgliedern des Netzwerkes handelt es sich um jüngere Kollegen aus neurologischen Kliniken, die sich klinisch und wissenschaftlich mit Kopfschmerzerkrankungen befassen sowie Studenten und Doktoranden. Das Treffen ist durch die regelmäßige Teilnahme von Zahnärzten und Psychologen mit einem Schwerpunkt in der Gesichts- und Kopfschmerztherapie interdisziplinär ausgerichtet. Zum ersten Mal traf sich das Netzwerk dieses Jahr gemeinsam mit der Nachwuchsakademie der Deutschen

Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS). Ziel war es, näher miteinander in Kontakt zu kommen, voneinander zu lernen und den Netzwerkgedanken in Schmerzforschung und Schmerztherapie zu stärken. Wie in den vergangenen Jahren nahmen auch Kollegen aus der Schweiz und Österreich teil (Basel, Zürich und Linz). Hier konnten auf dem Gebiet der Kopfschmerzforschung auch bereits gemeinsame Projekte verwirklicht werden.

Auf dem Schmerzkongress stellt das Netzwerk eine Auswahl herausragender Vorträge und Projekte vor,

die von der neuroanatomischen Grundlagenforschung bis zur Therapieforschung reichen. Zwei Vortragende aus Erlangen – Julia Nakajima und Markus Schüler aus der Arbeitsgruppe von Professor Messlinger – stellen ihre Befunde zum Verlauf der trigeminalen Fasern bei der Ratte und beim Menschen vor. Gezeigt werden konnte, dass trigeminale Nervenfasern, die die parietale Dura innervieren durch die Schädelnähte treten und nach extrakraniell reichen. Esther Kubel (München) berichtet über die Regulation von Signalstoffen im trigeminalen Zellkulturmodell des



Dr. Charly Gaul

Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerzes (MOH). Sie untersuchte, ob eine langanhaltende Stimulation von trigeminalen Ganglienzellen mit Sumatriptan die Expression von Neurotransmittern verändert. Lars Neeb (Berlin) berichtet über den Einfluss einer intravenösen Methylprednisolon-Therapie auf CGRP- und Melatoninspiegel bei Clusterkopfschmerzpatienten. Die Therapie mit Glukokortikoiden ist eine etablierte effektive Therapie zur Kurzzeitprophylaxe des Clusterkopfschmerzes, der Wirkmechanismus jedoch noch nicht geklärt. Er konnte zeigen, dass die intravenöse Gabe von Methylprednisolon zu einer Erniedrigung des CGRP-Plasmaspiegels und zu einer Erhöhung des Melatoninspiegels bei Clusterkopfschmerzpatienten in einer Cluster-Episode führt. Das Symposium gibt einen Überblick über die aktuelle Kopfschmerzfor-

schung in Deutschland und präsentiert Projekte, deren Ergebnisse zum Verständnis der Erkrankungen und zur Verbesserung der Therapie beitragen können.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Charly Gaul
Universitätsklinikum Essen
Neurologische Klinik
Westdeutsches Kopfschmerz Zentrum
Hufelandstr. 26
45147 Essen
Charly.Gaul@gmx.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 8. Oktober 2011
8.30–10.00 Uhr
Arnold Schönberg

**NACHWUCHSSYMPOSIUM DER DMKG
Neues aus der Kopfschmerzfor-**
schung: das DMKG-Netzwerk

Ist assistierter Suizid bei unerträglichem Schmerz eine ärztliche Aufgabe?

H. Christof Müller-Busch, Berlin

Unerträgliche Schmerzen bzw. die Angst davor gelten als einer der Hauptgründe für Euthanasiewünsche und nach assistiertem Suizid, Möglichkeiten der Lebensbeendigung, die z. B. in Belgien, den Niederlanden und der Schweiz oder in Oregon (USA) legal praktiziert werden. Auch in diesen Ländern ist allerdings in den letzten Jahren „unerträglicher Schmerz“ als Begründung für Tötungs- oder Selbsttötungswünsche, zurückgegangen. Körperlicher Schmerz steht zwar ganz oben, wenn die Gründe für die Akzeptanz von Suizidwünschen untersucht wurden, allerdings zeigte eine jährlich in Oregon erstellte Statistik zum ärztlich begleiteten Suizid im Jahre 2010, dass nur in 15 % der Fälle die Anträge nach Beihilfe zum Suizid mit dem Vorhandensein von oder der Angst vor Schmerzen begründet wurden, in über 90 % jedoch mit dem Verlust von Autonomie bzw. der verminderten Fähigkeit, das Leben lebenswert und selbst gestalten zu können. 38 % der Ärzte sind in Deutschland der Ansicht, dass eine „Liberalisierung“ der ärztlichen Suizidbeihilfe wünschenswert sei. Der 114. Deutsche Ärztetag in Kiel hat jedoch im Juni 2011 eine Änderung des § 16 (Beistand für Sterbende) der Berufsordnung verabschiedet, nach der es Ärzten auch künftig untersagt ist, Hilfe zur Selbsttötung zu leisten: „Ärztinnen und Ärzte haben Sterbenden unter Achtung ihres Willens beizu-



stehen. Es ist ihnen verboten, Patienten auf deren Verlangen zu töten. Sie dürfen keine Hilfe zur Selbsttötung leisten.“ Dennoch werden ca. 10 bis 15 % der Ärzte von ihren Patienten um Hilfe zum Suizid gebeten. Ca. 50 % aller Menschen, die im höheren Lebensalter einen Suizid begingen, haben in den letzten 4 Wochen davor einen Arzt aufgesucht, ohne dass die suizidale Gefährdung wahrgenommen wurde.

Der Umgang mit Wünschen zur Suizidbeihilfe bei Patienten, die ihre Lebenssituation als unerträglich empfinden, stellt eine besondere kommunikative und ethische Herausforderung dar, da solche Wünsche immer eine große individuelle Not aber auch hohe Erwartungen an Ärzte zum Ausdruck bringen. Wenn aber unerträgliche Schmerzen der Grund für Suizidwünsche sind, stellt sich zudem ein medizinischer Behandlungsauftrag, den es nochmals besonders zu beachten gilt. Solche

„Problemsituationen“ sollten niemals alleine gelöst werden. Schmerzen bei Patienten mit Tumorerkrankungen können in mehr als 90 % aller Fälle befriedigend gelindert werden, so dass die Optimierung der Schmerztherapie ganz oben steht. Welche Alternativen können Ärzte anbieten, wenn im Extremfall der Wunsch nach Tötung oder nach Beihilfe zum Suizid weiter im Raum steht?

Die Bereitstellung und Gabe von tödlich wirkenden Medikamenten ist zwar eine medizinische Handlung, jedoch keine therapeutische Maßnahme, die im Grundverständnis ärztlichen Handelns normativ begründet bzw. moralisch gerechtfertigt werden kann. Nicht die Abschaffung des Leidenden, sondern die Linderung des Leides ist die Aufgabe des Arztes. Auch wenn die Beihilfe zum Suizid keine normativ begründbare ärztliche Aufgabe darstellt, geht es immer darum, den hinter dem Wunsch nach Hilfe zur Selbsttötung



Prof. Dr. H. Christof Müller-Busch

liegenden Grund zu suchen. In den allermeisten Fällen liegt eine – in der Regel ebenso wie der Schmerz – behandelbare Depression zugrunde. Wenn wir an eine Erkenntnisgrenze gelangen, die den Tod nicht als rational bewertbares Therapieziel einbeziehen kann, geht es doch darum, Lebensperspektiven aufzuzeigen, wobei im Extremfall auch die palliative Sedierung als therapeutische Option in Betracht gezogen werden kann. Erfahrungen in der Palliativmedizin mit dieser Methode zeigen immer wieder, dass nach einem guten, therapeutischen Schlaf die Welt wieder ganz anders aussehen kann. Die Beihilfe zur Selbsttötung dagegen beendet einen Konflikt, ohne das zugrunde liegende Problem einer am Leben orientierten Leidenslinderung zu lösen.

Bei der Konfrontation mit Suizidbeihilfe geht es immer auch darum, die eigene Position nicht nur nach rechtlichen bzw. berufsrechtlichen Kriterien zu hinterfragen, sondern auch sich in eine Beziehung zu begeben, die zwar den anderen respektiert und zu verstehen versucht, aber ihm – trotz aller moralischen Bedenken – auch gerecht zu werden versucht. Es kann ein Dilemma auftreten, für deren Behandlung medizinische, rechtliche und philosophisch-religiöse Aspekte differenziert miteinander in Beziehung gesetzt werden müssen. Fachliche Unterstützung u. U. auch durch eine Ethikberatung kann hier hilfreich sein. Auch durch die klaren Festlegungen in den Grundsätzen und der Musterberufsordnung der Ärzte gibt es für Dilemmata keine Königsempfehlungen, die das Ringen um individuelle Verantwortung ersetzen könnten – eine verantwortungsvolle und transparente Behandlung von solchen Grenzsituationen wird sicherlich nicht den Verlust der Approbation zur Folge haben.

Von allen Todesarten ist der Suizid sicherlich diejenige, welche die größte Betroffenheit und die meisten Fragen hervorruft. Auch die ärztliche Beihilfe Suizid ist kein Garant für ein würdiges Sterben.

Schmerz sollte allerdings kein Grund für Beihilfe zum Suizid sein. Insofern ist es vielleicht wichtiger über Suizidprävention zu diskutieren als über Suizidbeihilfe. Suizidprävention ist allerdings nicht nur eine medizinische, sondern vor allem auch eine gesellschaftliche und soziale Aufgabe.

LITERATUR

- 1 Bundesärztekammer (Hrsg.) Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung 2011 www.bundesaerztekammer.de/downloads/Sterbebegleitung_17022011.pdf.
- 2 Lipp V, Simon A. Beihilfe zum Suizid: Keine ärztliche Aufgabe Dtsch Arztebl 2011; 108 (5): A 212–6.
- 3 Neitzke G, Oehmichen F, Schliep HJ und Wördehoff D. Sedierung am Lebensende – Empfehlungen der AG Ethik am Lebensende in der Akademie für Ethik in der Medizin (AEM) Ethik in der Medizin 2010;22,2:139-147.
- 4 Oduncu F Hohendorf G. Die ethische Verantwortung des Arztes, Dtsch Arztebl 2011; 108 (7): A 346–8 2.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. H. Christof Müller-Busch
Universität Witten/Herdecke
Ltd. Arzt i.R. Gemeinschaftskrankenhaus
Havelhöhe, Berlin
Rüsternallee 45, 14050 Berlin
muebu@t-online.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 6. Oktober 2011
15.00–16.30 Uhr
Arnold Schönberg

PALLIATIVMEDIZIN

Todeswunsch bei unerträglichem Schmerz – ethisches Dilemma und kommunikative Herausforderung

Vermeidungslernen oder Konfrontationsbehandlung

Evidenz für neue Zugänge in der Migräneprophylaxe

Peter Kropp & Britta Müller, Rostock

Verfahren aus der kognitiven Verhaltenstherapie sind bei der Behandlung von Kopfschmerzen effektiv und gut einsetzbar. Dazu gehört neben Entspannungsverfahren auch die Biofeedbacktherapie. Diese Therapieverfahren stellen zum großen Teil eine Alternative zur medikamentösen Prophylaxe dar. Zukünftig sollte mehr auf die Desensibilisierung der Triggerfaktoren bei der Auslösung von Kopfschmerzen geachtet werden im Gegensatz zur früher empfohlenen Maßnahme des Vermeidens. Es stellt sich nämlich zunehmend als Irrtum heraus, Migräneanfälle durch Vermeiden von Auslösern zu reduzieren – das Gegenteil scheint der Fall zu sein.

Deswegen sollten zukünftig zur Bewältigung von Migräneanfällen vermehrt Desensibilisierungstechniken eingesetzt werden.

Nach den neuen Leitlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft [www.dmkg.de] gelten psychologische Verfahren, die der Verhaltenstherapie entstammen, als evidenzbasiert und hoch effektiv in der Behandlung der Migräneerkrankung. Auch bei der Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp sind diese Verfahren wirksam und können unter bestimmten Voraussetzungen als Alternative zur medikamentösen Therapie eingesetzt werden [Evers et al., 2008, Straube et al., 2008]. Als effektive Verfahren gelten



Prof. Dr. Peter Kropp Dr. Britta Müller

Entspannungsmethoden, Biofeedback und kognitiv-verhaltenstherapeutische Verfahren. Ziel der Verfahren ist es, die individuellen Migräneauslöser zu identifizieren. Mit dieser Kenntnis können mittlerweile zwei Wege beschrieben werden. So wird seit langem verordnet, dass ein identifizierter individueller Migräneauslöser vom Patienten gemieden werden soll. Bei Genuss von Rotwein oder bestimmten Käsesorten ist dies bekannt und wurde in der Vergangenheit auch experimentell untersucht [Blau, 1992, Wöber et al., 2006]. Ein zweiter Weg kann aber auch sein, sich dem identifizierten Trigger „anzunähern“. Früher nahm man an, dass durch das aktive Mei-

den bestimmter identifizierter Auslöser die Migränehäufigkeit reduziert werden könnte – dies stellt sich in neueren Studien jedoch als Irrtum heraus. Es muss sogar davon ausgegangen werden, dass das intensive Meiden von Migräne-Auslösern die Migränesymptomatik noch verstärkt, und die Auslöser dadurch generalisieren. Die Folge ist eine Zunahme der Migräneanfälle. Diese Zunahme kann in anderem Zusammenhang beim Meiden von Angstauslösern ebenfalls beobachtet werden. Bei der Angstvermeidung ist bekannt, dass durch die dann einsetzende „negative Verstärkung“ der Angstauslöser generalisiert. Deswegen sollten Patienten lernen, mit diesen Triggerfaktoren umzugehen, damit eine zentrale Sensibilisierung (und möglicherweise Generalisierung der Migränetrigger) verhindert wird [Martin et al., 2006]. Dies könnte bedeuten, dass Migräneauslöser zukünftig in Form von Desensibilisierungstechniken ähnlich wie bei der Behandlung von Angst- und Panikzuständen abgestuft dargeboten werden, um beim Patienten Habituationseffekte auszulösen. Diese Erkenntnis wird in speziellen Thera-

pieprogrammen in Form eines „Reizverarbeitungstrainings“ bereits angewandt [Gerber, 2005].

Eine ausführliche Fassung dieses Themas wird im MedReview über den Deutschen Schmerzkongress 2011 enthalten sein, der im November 2011 erscheint.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Peter Kropp
Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie
Zentrum für Nervenheilkunde
Med. Fakultät der Universität Rostock
Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock
peter.kropp@med.uni-rostock.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 8. Oktober 2011
8.30–10.00 Uhr
Gustav Mahler V

KOPFSCHMERZ

Meiden oder Desensibilisieren – Vom Umgang mit Kopfschmerzen und Migräneauslösern

Integrierte Versorgung Kopfschmerz

Thomas-Martin Wallasch, St.Gallen/Schweiz

Chronische Kopfschmerzen sind ein häufiges Gesundheitsproblem mit erheblicher sozio-ökonomischer Relevanz. Die Prävalenz von Kopfschmerzen in Deutschland beträgt gemäss epidemiologischer Studien 60–70 % [1–3]. Bereits Jugendliche leiden unter wiederholten Kopfschmerzen: Jedes zweite Mädchen und ein Viertel der Jungen zwischen 12 und 15 Jahren sind betroffen [4]. Nach Untersuchungen des Euro-light-Projektes werden allein die Kosten für Migränepatienten in Europa auf jährlich 27 Milliarden Euro geschätzt [Quelle: Jahrestagung der Europäischen Neurologengesellschaft 2007]. In Deutschland sind pro Jahr Fehltag durch Migräne der Jahresarbeitszeit von 185.000 Vollerwerbstätigen äquivalent. Für den Kopfschmerz vom Spannungstyp und andere primäre und sekundäre Kopfschmerzarten muss zudem von einer deutlich höheren Prävalenz ausgegangen werden [Quelle: Erhebungen des Instituts für Gesundheitsökonomik, München 2004]. Während in der Behandlung des chronischen Rückenschmerzes multimodale interdisziplinäre Therapieprogramme zunehmend etabliert sind und nachhaltige Behandlungseffekte sowie eine Kosteneffektivität wissenschaftlich belegt wurden [5–6], steht die multimodale Schmerztherapie in der Behandlung von chronischen Kopfschmerzen noch am Anfang ihrer Entwicklung. Auf den Vorgaben des § 140 a–d SGB V basierend wurde die *Integrierte Versorgung (IV) Kopfschmerz* ab 2004 in den Kopfschmerzzentren Essen, Berlin, München und Jena entwickelt. Ausschlaggebend für die Etablierung des Versorgungsangebots war die bestehende Versorgungsrealität von Kopfschmerzpatienten in Deutschland, die durch eine Unter- und Fehlversorgung geprägt ist mit nicht leitliniengerechter Behandlung, einer hohen Anzahl von Arbeitsunfähigkeitstagen und Krankenhausaufenthalten der Betroffenen [7]. Evidenz-basierte Leitlinien

stehen Reglementierungen und Restriktionen im Gesundheitssystem gegenüber. Ziele der IV Kopfschmerz sind zum einen Kopfschmerzpatienten ein besseres Behandlungsangebot unter Umsetzung evidenz-basierter Therapieleitlinien und neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen anzubieten, zum anderen den Leistungserbringern einen angemessenen Rahmen bezüglich der Vergütung bereitzustellen und aus Sicht der Kostenträger die zur Verfügung stehenden Mittel für ein qualitätsgesichertes Behandlungsprogramm aufzuwenden.

Die IV Kopfschmerz vernetzt ambulante, teilstationäre und stationäre Strukturen des Gesundheitssystems und ist modular gegliedert. Sie ermöglicht eine effiziente Vernetzung von Leistungserbringern im Gesundheitswesen und bedient sich eines interdisziplinären Behandlungsteams unter Einsatz von Ärzten, Psychologen und Physiotherapeuten. Die Behandlung erfolgt basierend auf der Anzahl der Kopfschmerztage/Monat und dem Screening der Patienten nach psychischer Komorbidität in einem modularen System, das nach den Erfordernissen der Patienten eine ambulante neurologische (Modul 0), eine ergänzende verhaltenspsychologische und physiotherapeutische (Modul 1), sowie eine tagesklinische (Modul 2) und stationäre Behandlung (Modul 3) beinhaltet. In die Nachbetreuung sind sektorenübergreifend niedergelassene Neurologen und Schmerztherapeuten eingebunden (Abb. 1). Zur Dokumentation, wissenschaftlichen Datensammlung und der sektorenübergreifenden Kommunikation der an der Versorgung beteiligten Fachgruppen sowie zum Risikomanagement der Patienten wird eine speziell zu diesem Zwecke entwickelte Software (AC-STB, Akkaya Consulting GmbH, Köln) eingesetzt [8, 9]. Eine klinische Erfolgskontrolle und wissenschaftliche Auswertung zur Programmoptimierung erfolgt in allen Zentren fortlaufend.

Patienten

Im Zeitraum 6/2008 bis 5/2009 wurden im Kopfschmerzzentrum Berlin 545 chronische Kopfschmerzpatienten behandelt. Das Patientenkontingent (Alter: 43,1 ± 12,9 Jahre, 89,7 % weiblich, BMI 24,1 ± 4,6, Dauer der Kopfschmerzkrankung 240,4 ± 153,5 Monate) bestand überwiegend aus Patienten, die primär an einer episodischen Migräne litten und die eine „Transformation“ in eine chronische Migräne mit oder ohne begleitenden Medikamentenübergebrauch durchmachten (53,8 %). Am zweit häufigsten bestand eine episodische Migräne ohne/mit Kopfschmerz vom Spannungstyp (30,3 %) und in 8,3 % lag ein alleiniger chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp vor. Weitere Kopfschmerzkrankungen waren episodischer/chronischer Clusterkopfschmerz oder seltene primäre Kopfschmerzsyndrome (7,6 %). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 20,7 ± 12,7 Jahre. Der MIDAS-Score lag bei Eingang in die IV Kopfschmerz bei 52,4 ± 57,7 Punkten. Im Chronifizierungsstadium 3 nach v. Korff befanden sich 38,9 % der Patienten, 25,3 % waren im Stadium 1, 22,4 % im Stadium 2 und 13,4 % im Stadium 4. Eine Depression, definiert als pathologischer Wert auf der HADS-D-Subskala von ≥ 11 hatten 12,3 % der Betroffenen und eine Angststörung 20,9 %.

Ergebnisse

Ein Jahr nach Aufnahme in die IV Kopfschmerz zeigten sich in allen Ergebnisparametern hoch signifikante Verbesserungen. Die Anzahl der Kopfschmerztage/Monat sank von durchschnittlich 14,5 ± 8,2 auf 7,6 ± 8,3 Tage; 62,7 % der Teilnehmer erreichten eine Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit um mindestens 50 %. Der Medikamentenkonsum zur Attackenkupierung sank von durchschnittlich 16,3 ± 19,5 Präparaten/Monat innerhalb der Jahresfrist auf eine Anzahl von 4,5 ± 7,2 Medikamenteneinnahmen/Monat. Die



Priv.-Doz. Dr. Thomas-Martin Wallasch

Zufriedenheit mit der Akutmedikation stieg von Schulnote 4,5 auf 2,6 (NSAR) und 2,4 auf 1,7 (Triptane). In 61,2 % wurde eine Empfehlung zur Änderung der Akutmedikation ausgesprochen. Eine Prophylaxemedikation erhielten bei Eingang in die IV 19,6 % der Patienten. Im Verlauf wurden 58,8 % der Betroffenen medikamentös prophylaktisch behandelt. Die Werte auf der HADS-Skala für Depression verbesserten sich von 7,4 ± 4,3 auf 6,4 ± 4,2; p < 0,003 und für Angst von 7,1 ± 4,4 auf 6,7 ± 4,0; p < 0,001. Nicht mal jeder fünfte (17,6 %) chronische Kopfschmerzpatient hatte zu Beginn der Behandlung Erfahrung mit einer Entspannungstechnik (z. B. PMR). Nach einem Jahr waren es hingegen 86,9 % der Teilnehmer, wobei 74,3 % die PMR nun regelmäßig anwendeten. Die Fehltag bei der Arbeit/Schule pro Quartal sanken von 24,3 ± 32,1 auf 16,8 ± 30,7 Tage. Der MIDAS-Score reduzierte sich hoch signifikant um ca. 18 Punkte während des Behandlungszeitraumes. Den subjektiven Behandlungserfolg bewerteten 76 % der Patienten als sehr gut und über ihren Erwartungen liegend und 23 % sogar als ausgezeichnet.

Fazit

Die interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie hat eine sehr gute Wirksamkeit in Bezug auf die Kopfschmerzhäufigkeit, den Medikamentenkonsum, die schmerzbedingte Beeinträchtigung und die Arbeitsfähigkeit. Die verhaltenstherapeutisch ausgerichtete Behandlung ändert nachhaltig den Behandlungsstil der Patienten mit Abkehr von der passiven medikamentösen Therapie hin zu einem aktiven Bewältigungsstil unter Einsatz von Entspannungstechniken. Die IV Kopfschmerz ist kosteneffektiv [10].

LITERATUR

- Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D: Die Prävalenz von Kopfschmerzen in Deutschland. *Der Schmerz* 1993; 7:287-297.

- Pfaffenrath V, Fendrich K, Vennemann M et al.: Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria – the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia* 2009; 29: 48-57.
- Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig K-H et al.: Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany – the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2010; 30: 207-213.
- Fendrich K, Vennemann M, Pfaffenrath V et al.: Headache prevalence among adolescents – the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2007; 27:347-354.
- Jensen IB, Bergström G, Ljungquist T et al.: A 3 year follow-up of a multidisciplinary rehabilitation programme for back and neck pain. *Pain* 2005; 115: 273-283.
- Pfingsten M, Hildebrandt J, Lucan S et al.: Interdisziplinäre Konzepte – Functional Restoration. Das Göttinger Rücken-Intensiv-Programm (GRIP). In Hildebrandt J, Müller G, Pfingsten M (Hrsg.) *Lendenwirbelsäule Elsevier*, München, S 524-540.
- Evers S, Wallasch T-M: Die Versorgungssituation von Kopfschmerzpatienten in Deutschland. *Nervenheilkunde* 2009; 28: 350-355.
- Wallasch T-M, Bek J, Pabel R, Modahl M, Demir M, Straube A: AC-STB: dedicated software for managed healthcare of chronic headache patients. *Der Schmerz* 2009; 23: 145-153.
- Wallasch T-M, Chrenko A, Pabel R, Modahl M, Demir M, Straube A: Elektronische Patientenakten in der Integrierten Versorgung Kopfschmerz. *Nervenheilkunde* 2009; 28: 365-368.
- Wollny M: Integrierte Versorgung Kopfschmerz aus Sicht der Krankenkassen. Warum und wem hilft's? *Nervenheilkunde* 2009; 28: 347-349.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Thomas-Martin Wallasch
MEDAS Ostschweiz
Kornhausstr. 3
CH 9000 St. Gallen
wallasch@medas-ostschweiz.ch

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 6. Oktober 2011
15.00–16.30 Uhr
Musensaal

KOPFSCHMERZ
Integrierte Versorgung
Kopfschmerz: Struktur,
Patientenkontingent und
Behandlungsergebnisse

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 7. Oktober 2011
12.30–14.00 Uhr
Gustav Mahler I

LUNCH-SYMPOSIUM

Der ältere Schmerzpatient – Chance oder Risiko?

Schmerz und Demenz – eine diagnostische Herausforderung
Dr. Matthias Schuler, Mannheim

Für mehr Lebensqualität im Alter – multimodal gegen den Schmerz
Dr. Norbert Griebinger, Erlangen

Funktionalität des alten Menschen – offene Flanke der Medizin?
Dr. Not-Ruprecht Siegel, Neuburg an der Donau



Abb. 1: Workflow in der Integrierten Versorgung Kopfschmerz.

Mit freundlicher Unterstützung der
Grünenthal GmbH



Migräne

Von der trigeminalen Afferenz über das Ganglion zur zentralen Kontrolle

Karl Messlinger¹, Nürnberg, Thorsten Bartsch², Kiel, Roberto De Col¹, Nürnberg

Die moderne Grundlagenforschung lässt in der Zusammenschau mit Befunden am Menschen zunehmend deutlich erkennen, dass der Migräne pathophysiologische Veränderungen des peripheren und zentralen trigeminalen Nervensystems zu Grunde liegen. Bezüglich des peripheren trigeminalen Systems ist die Innervation der großen intrazerebralen Blutgefäße und der harten Hirnhaut (Dura mater encephali) für die Kopfschmerzforchung interessant, weil die Stimulation dieser intrakraniellen Strukturen Kopfschmerzen auslöst. Doch wurden vor allem im Rahmen der vaskulären Migränehypothese bis heute immer auch extrakranielle Einflüsse auf die Kopfschmerzentsstehung diskutiert. Schon länger ist bekannt, dass zum Beispiel aus dem Innervationsgebiet des Nervus occipitalis ein erheblicher Zustrom nozizeptiver (Schmerz erzeugender) Information zu den zentralen Neuronen im trigemino-zervikalen Hirnstammkomplex geleitet wird. Neueste anatomische und funktionelle Untersuchungen am trigeminalen System von Ratte und Mensch zeigen nun aber einen weit komplexeren Aufbau als bisher bekannt war und eröffnen damit neue Erklärungsansätze für den Einfluss nozizeptiver Vorgänge an extra-

kraniellen Strukturen auf die Entstehung und Lokalisation von primären und sekundären Kopfschmerzen. Experimente mit transportierten Farbstoffen (postmortales neuronales Tracing) zeigen, dass trigeminale Fasern der Dura mater von Ratte und Mensch durch den Schädelknochen ziehen und extrakranielle Gewebe innervieren können. Dass es sich dabei tatsächlich um Verzweigungen derselben Nervenfasern handelt, wurde durch elektrophysiologische Ableitungen an Nervenfasern der Dura mater in einem Gewebepreparat der Ratte mit gleichzeitiger extra- und intrakranieller Stimulation nachgewiesen. Bei Stimulation der perikraniellen Muskulatur durch Injektion von Capsaicin wurde eine verstärkte Freisetzung des Neuropeptids Calcitonin gene-related peptide (CGRP) im Schädelinneren gemessen, ein zuverlässiger Parameter für nozizeptive Aktivierung, der auch bei Migräneanfällen erhöht sein kann. Auch führte bei der Ratte die intramuskuläre Injektion der Schmerz auslösenden Substanz Capsaicin zum Blutflussanstieg in der Dura mater encephali, ebenfalls ein deutlicher Hinweis auf die funktionelle Verbindung extra- und intrakranieller Nervenfasern. Damit wird klar, auf welche direkte Weise die

Stimulation perikranieller Gewebe zur Verstärkung intrakranieller nozizeptiver Vorgänge beitragen kann. Umgekehrt kann man sich leicht vorstellen, auf welchem Weg extrakranielle therapeutische Eingriffe hemmend auf Kopfschmerz erzeugende Vorgänge in den Meningen wirken könnten.

Die meisten primären afferenten Fasern des Trigemini entspringen aus ihren Zellkörpern im Ganglion trigeminale, die spinalen Afferenzen aus den Spinalganglien im Zervikalbereich. Im Allgemeinen wird angenommen, dass die Ganglienzellen lediglich metabolische Aufgaben für die afferenten Fasern erfüllen und selbst keine Signalfunktion haben. Das muss aber keineswegs so sein, denn es finden sich auf den Zellkörpern zum Beispiel Serotonin- und CGRP-Rezeptoren, die wegen hier fehlender Blut-Hirnschranke leicht von Triptanen oder CGRP-Rezeptorantagonisten, potentiellen Migränetherapeutika, erreicht werden. Zudem sind die Neurone von Gliazellen, den Satellitenzellen, umgeben, die ihrerseits mit CGRP-Rezeptoren besetzt sein können und enge funktionelle Beziehungen mit den Neuronen haben. Die Satellitenzellen können z. B. durch CGRP, welches von den Neuronen sezerniert wird, die

Produktion und Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus den Satellitenzellen fördern, welches rückwirkend die Genexpression in den Ganglienzellen beeinflussen kann. Die in der Regel aus Untersuchungen an Zellkulturen stammenden Ergebnisse wurden nun durch direkte Injektion von Agonisten und Antagonisten in das Ganglion trigeminale an einem Tiermodell der meningealen Nozizeption ergänzt. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass bei den nozizeptiven Vorgängen, die vermutlich der Entstehung von Migräneanfällen und anderen primären Kopfschmerzen zu Grunde liegen, auch langsame sensibilisierende neuronale Veränderungen im Ganglion trigeminale eine Rolle spielen können. Somit könnten die Ganglien als Regulationszentren der trigeminalen Aktivität auch Zielgebiete für eine pharmakotherapeutische Beeinflussung von Kopfschmerzen sein. Sekundäre afferente Neurone im trigemino-zervikalen Komplex des Hirnstamms sind die Schaltstellen für den nozizeptiven Eingang von meningealen und zervikalen Afferenzen und verarbeiten die neuronale Information für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen bei primären Kopfschmerzerkrankungen. Diese afferenten Eingänge spielen eine wichtige Rolle für zentrale Sensibilisierungsvorgänge, welche zu einer Verstärkung anderer konvergenter Eingänge führen können und für klinische Phänomene bei Kopfschmerzpatienten wie Schmerzübertragung, Hypersensitivität und Allodynie verantwortlich gemacht werden. Neurone im trigemino-zerv-

vikalen Komplex unterliegen aber auch einer ausgeprägten Modulation durch deszendierende hemmende Bahnsysteme. Bei der Entstehung von Migräneanfällen ist möglicherweise eine vorübergehende Schwächung der absteigenden Systeme beteiligt. Die Mechanismen der absteigenden Hemmung spielen vermutlich aber auch eine zentrale Rolle bei neueren schmerzmodulierenden Verfahren wie der tiefen Hirnstimulation oder peripherer und ganglionärer Stimulationsverfahren. Neben solchen neuronalen Systemeigenschaften werden auch potentielle zentrale Wirkungen neuer pharmakologischer Therapieansätze diskutiert.

¹ Institut für Physiologie & Pathophysiologie, Universität Erlangen-Nürnberg

² Neurologische Klinik, Universität Kiel

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Karl Messlinger
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Universitätsstraße 17
91054 Erlangen
messlinger.physiologie1.uni-erlangen.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 8. Oktober 2011
10.30–12.00 Uhr
Mozartsaal

KOPFSCHMERZ

Migräne: von der trigeminalen Afferenz über das Ganglion zur zentralen Kontrolle

Kopfschmerz bei vaskulären Erkrankungen

Stefanie Förderreuther, München

Innerhalb der sekundären Kopfschmerzerkrankungen fasst die Untergruppe 6 der Internationalen Kopfschmerzklassifikation Syndrome zusammen, die auf Gefäßstörungen im Bereich des Kopfes und Halses zurückgeführt werden. Hierzu zählen Kopfschmerzen in der Folge einer zerebralen Ischämie oder Venenthrombose und Kopfschmerzen ausgelöst durch eine nicht traumatische Hirnblutung, eine Gefäßverletzung (Dissektion) oder Arteriitis.

Ischämien im hinteren Stromgebiet, gehen insgesamt häufiger mit akut bis subakut einsetzenden Kopfschmerzen einher als im Carotisstromgebiet. Gerade der Posteriorinfarkt kann Anlass zur Verwechslung mit einer Migräne mit visueller Aura liefern oder ohne Untersuchung des Gesichtsfeldes bei (noch) unauffälligem CT leicht übersehen werden. Die Schmerzlokalisierung bei Posteriorinfarkt wird meist ipsilateral zum Infarkt mit punctum maximum im Bereich der Augenpartie angegeben. Blutungen stellen meist keine diagnostische Herausforderung dar, da sie häufig zu neurologischen Herdsymptomen oder Meningismus führen und in CT bzw. MRT leicht nachzuweisen sind. Da viele Patienten mit gesichert primären Kopfschmerzerkrankungen die Sorge haben, der Schmerz weise auf einen drohenden

Schlaganfall hin, möchte ich vor der Fehlinterpretation zweier kürzlich publizierter Arbeiten warnen: Zwei Arbeitsgruppen berichten, dass die Behandlung von nicht rupturierten zerebralen Aneurysmen zu einer Besserung vorbestehender Kopfschmerzen geführt habe. Bemerkenswert ist, dass die Besserung sowohl bei operativ als auch bei endovaskulär behandelten Patienten in gleicher Weise zu verzeichnen war und dass die Lokalisation der Schmerzen nicht mit der des Aneurysmas in Beziehung gebracht werden konnte. Auch wenn diese Daten den Anschein erwecken, dass primäre Kopfschmerzerkrankungen wie Migräne und Spannungskopfschmerz durch das Ausschalten eines Aneurysmas gebessert werden könnten, heißt dies sicher nicht im Umkehrschluss, dass für alle primären Kopfschmerzerkrankun-

gen Bildgebung zu fordern ist. Große Untersuchungen haben an großen Patientenzahlen überzeugend gezeigt, dass bei primären Kopfschmerzesyndromen – vorausgesetzt die klinischen Symptome sind typisch und der neurologische Befund normal – keine erhöhte Inzidenz von Gefäßmissbildungen besteht.

Diffizil ist der Nachweis einer zerebralen Vasculitis oder von Gefäßspasmen. In der Literatur findet man derzeit viele Artikel zum Reversiblen Zerebralen Vasokonstriktionssyndrom (RZV) – einer Angiopathie mit Perlschnur-artigen arteriellen Spasmen, die zu rezidivierenden Kopfschmerzattacken (typischerweise Thunderclap-Kopfschmerz) führt. Durch die verbesserte Auflösung der Gefäße in der MRA an Geräten mit hoher Feldstärke können Gefäßspas-



Priv.-Doz. Dr. Stefanie Förderreuther

men zunehmend besser dargestellt werden – allerdings sind oft Mehrfachuntersuchungen notwendig, da die Spasmen offensichtlich in ihrer Ausprägung stark fluktuieren. Bei diversen Patienten, mit zunächst als „primär“ eingeordneten Kopfschmerzesyndromen, wie z. B. dem Kopfschmerz bei sexueller Aktivität wurden inzwischen bildgebend Gefäßspasmen nachgewiesen. Andere Auslöser für die Spasmen sind die Postpartalphase, oder vasoaktive Substanzen wie abschwellende Nasentropfen, Triptane oder Antidepressiva, aber auch Drogen (Cocain). Der Verlauf des RZV ist oft gutartig mit spontanem Sistieren der Attacken. Es kann jedoch auch zu schwerwiegenden Komplikationen mit Entwicklung eines fokalen Hirnödems, zerebraler Ischämien oder kortikaler Subarachnoidalblutungen kommen. Diagnostisch stellt die Abgrenzung von der primären zerebralen Angiopathie – auch im Hinblick auf die Therapie – die größte Herausforderung dar. Wiederholt einsetzende Vernichtungskopfschmerzen ohne Nachweis einer Subarachnoidalblutung sollten an Gefäßspasmen denken lassen. Nur so kann zwischen einem primären Kopfschmerzesyndrom der Gruppe 4 (Internationale Kopfschmerzklassifikation) und einem sekundären Kopfschmerzesyndrom unterschieden werden. Zusammenfassend sind vaskuläre

Kopfschmerzen in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ätiologie sehr unterschiedlich. Die zeitliche Dynamik bei der Entwicklung der Schmerzen kann hochakut (z. B. Subarachnoidalblutung) oder auch langsam progredient (z. B. chronisches Subduralhämatom) sein. Die Lokalisation ist klar abgrenzbar oder diffus, der Schmerzcharakter drückend und dumpf oder pochend und stechend. Wegweisend ist in aller Regel, dass der Schmerz auf Grund seiner Charakteristik oder seines Verlaufs nicht eindeutig als primäres Syndrom klassifiziert werden kann und dass der neurologische Befund Auffälligkeiten zeigt.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Stefanie Förderreuther
Neurologische Klinik der Universität München
Ziemssenstr. 1
80336 München
steffi.foerderreuther@med.uni-muenchen.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 6. Oktober 2011
8.30–10.00 Uhr
Gustav Mahler V

KOPFSCHMERZ

Update Kopfschmerz

Klassifikation neuropathischer Schmerzen

Rolf-Detlef Treede, Mannheim



Prof. Dr. Rolf-Detlef Treede

Nach langer Diskussion in der einschlägigen Literatur [zusammengefasst in Treede et al. 2008] hat die IASP jetzt ihre Definition des neuropathischen Schmerzes präzisiert.

Neuropathischer Schmerz: Schmerz verursacht durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems

Die Klassifikation eines Schmerzes als neuropathisch erfordert den Nachweis einer Läsion oder Erkrankung nach den üblichen diagnostischen Kriterien der Neurologie. Läsionen sind entweder durch ein offensichtliches Trauma bedingt oder durch apparative Untersuchung nachweisbar (MRI, Elektrophysiologie, Biopsie). Der Begriff Krankheit bedeutet, dass die Ursache der Schädigung bekannt ist (Schlaganfall, Vaskulitis, Diabetes mellitus, genetische Varianten...). Das somatosensorische Nervensystem liefert Informationen über den Zustand des Körpers (Interozeption) einschließlich der inneren Organe, im Unterschied zu anderen Sinnesmodalitäten, die über die Außenwelt informieren (Exterozeption). Für den „normalen“ Schmerz wird zur Abgrenzung der Begriff „nozizeptiver Schmerz“ empfohlen.

Nozizeptiver Schmerz: Schmerz aufgrund tatsächlicher oder drohender Schädigung von nicht-neuronalem Gewebe und durch Aktivierung von Nozizeptoren.

Der Unterschied besteht also darin, ob die Ursache des Schmerzes in einer Schädigung von Körpergewebe liegt, oder ob das Warnsystem des Körpers geschädigt ist und quasi einen Fehlalarm generiert. Insofern ist neuropathischer Schmerz eine Sinnestäuschung, bei der dem Gehirn vorgespiegelt wird, es läge eine Schädigung eines Körperteils vor, obwohl

dieser vollkommen intakt und auch nicht von Schädigung bedroht ist. Im klinischen Alltag können beide Schmerzursachen auch kombiniert vorkommen (so bei einigen Rückenschmerzen); man spricht dann vom gemischten Schmerz. Bei anderen Patienten wiederum kann man weder eine Schädigung eines Körperteils noch des somatosensorischen Systems nachweisen; für diese Patienten ist der Begriff „dysfunktionaler Schmerz“ in der Diskussion, aber noch nicht von der IASP akzeptiert. Unabhängig von der Ursache ist jede Art von Schmerz für den Betroffenen gleichermaßen real. Dies kann nicht oft genug betont werden. Der Behandlungsbedarf richtet sich nur nach Schmerzstärke und der damit verbundenen Beeinträchtigung. Die Wahl der adäquaten Behandlung ist jedoch von der Schmerzursache abhängig, und das ist der Grund, warum zwischen nozizeptivem, neuropathischem und dysfunktionalem Schmerz differenzialdiagnostisch unterschieden werden sollte. In vielen Fällen ist die Identifizierung eines neuropathischen Schmerzes bereits anhand der Anamnese nahe liegend (z. B. bei Nervenverletzung, Abb. 1). Es gibt jedoch noch keinen Standardtest, der diese Entscheidung in jedem Einzelfall ermöglichen würde [Haanpää et al. 2011]. Für die

vielen Zweifelsfälle hat NeuPSIG daher einen diagnostischen Algorithmus vorgeschlagen (Abb. 2). Dabei werden Nachweise für das Vorliegen einer relevanten Läsion oder Erkrankung und für den Bezug der Schmerzausbreitung zum Versorgungsgebiet einer Struktur des somatosensorischen Systems verlangt. Liegen Nachweise für beides vor, gilt neuropathischer Schmerz als sicher, bei nur einem Nachweis als wahrscheinlich. Liegen lediglich anamnestische Hinweise aber keine klinischen Befunde vor, so ist neuropathischer Schmerz zwar möglich aber nicht nachgewiesen. Dieses Schema wird oft missverstanden. Die diagnostische Stufe „definite neuropathic pain“ ist nicht das Minimal Kriterium, um von neuropathischem Schmerz zu sprechen. Liegt bei einer Trigeminalneuralgie mit typischer Schmerzsymptomatik keine Sensibilitätsstörung vor, so gilt die Stufe „probable neuropathic pain“, und somit gilt der Schmerz bei diesem Patienten als neuropathisch. Das gleiche gilt für Patienten mit Schmerzen und Sensibilitätsstörungen in

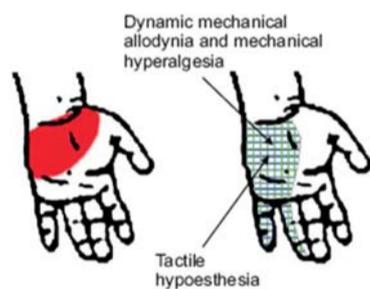


Abb. 1: Patient mit einer Läsion des N. ulnaris in der Loge de Guyon durch eine Bohrmaschine. Schmerzausbreitung und Sensibilitätsstörung passen zum Innervationsgebiet des lädierten Nerven [aus Geber et al. 2009].

einem neuroanatomisch plausiblen Areal (z. B. peripherer Nerv oder Wurzel) auch ohne klaren Nachweis der Ätiologie.

Was ist der Sinn dieses Stufenschemas?

In den letzten Jahren kam es zu einem inflationären Gebrauch des Begriffes „neuropathischer Schmerz“ für alle möglichen unklaren Schmerzzustände. Somit wurde zunehmend undefiniert, welche Patientengruppen mit diesem Begriff beschrieben werden sollen, was sowohl die Bestimmung der Sensitivität diagnostischer Tests als auch der Spezifität von Therapieansätzen nahezu unmöglich machte. Wenn jetzt für einige Jahre in allen Publikationen sorgfältig zwischen definite, probable und possible unterschieden wird, werden wir sowohl zur Diagnostik als auch zur spezifischen Therapie neuropathischer Schmerzen wesentlich genauere Aussagen machen können. Dieses Stufenschema ist primär für die klinische Forschung gedacht. Aber auch im klinischen Alltag ist es sinnvoll, sich selbst für jeden Patienten Rechenschaft abzulegen, auf welcher Basis ein Schmerz als neuropathisch bezeichnet wird. Dafür ist es nötig, den Patienten klinisch-neurologisch zu untersuchen. Apparative Untersuchungen sind meistens verzichtbar, aber nur anhand der Anamnese oder mittels Fragebogen ist der neuropathische Schmerz nicht diagnostizierbar.

LITERATUR

- 1 Geber C, Baumgartner U, Schwab R, Müller H, Stoeter P, Dieterich M, Sommer C, Birkenle F, Treede RD (2009) Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. *Am J Med* 122:S3-12.
- 2 Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD (2011) NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 152:14-27.
- 3 Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70:1630-1635.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Rolf-Detlef Treede
Lehrstuhl für Neurophysiologie
Zentrum für Biomedizin und
Medizintechnik Mannheim (CBTM)
Medizinische Fakultät Mannheim
der Univ. Heidelberg
Ludolf-Krehl-Straße 13-17
68167 Mannheim
rolf-detlef.treede
@med.ma.uni-heidelberg.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 6. Oktober 2011
8.30–10.00 Uhr
Mozartsaal

NEUROPATHISCHER SCHMERZ
Aktuelles aus dem
Forschungsverbund
neuropathischer Schmerz

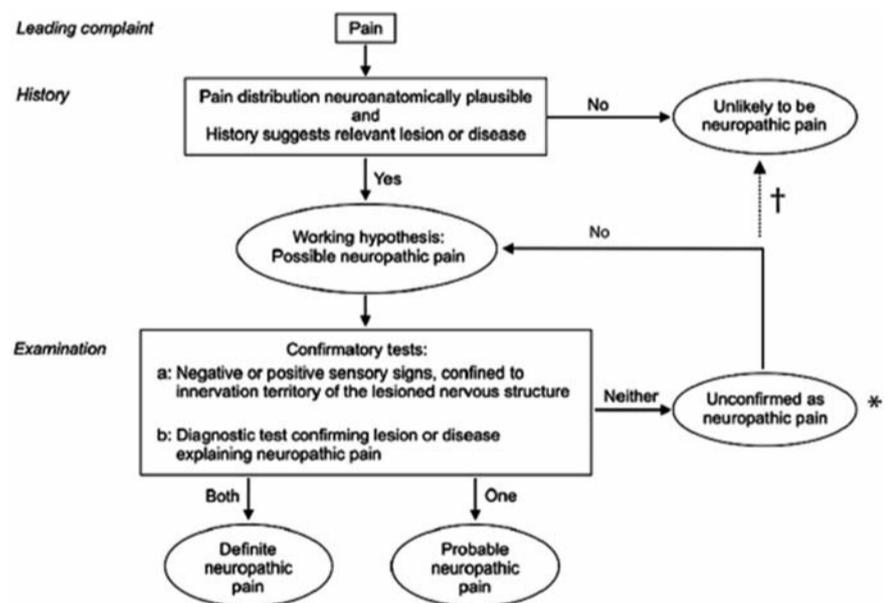


Abb. 2: Diagnostischer Algorithmus zum neuropathischen Schmerz [aus Geber et al. 2009].

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Topische Therapie mit hochdosiertem Capsaicin bei peripheren neuropathischen Schmerzen

In der Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen steht neben den systemisch wirkenden Analgetika seit kurzem mit QUTENZA™ eine neue topische Therapieoption zur Verfügung. QUTENZA™ ist ein neuartiges, kutanes Applikationssystem mit hochdosiertem Capsaicin (8% w/w), optimiert zur schnellen dermalen Freisetzung, welches in der EU seit 2010 für die Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen, die nicht an Diabetes leiden, zugelassen ist. QUTENZA™ kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Analgetika eingesetzt werden.

Capsaicin ist ein hochselektiver Agonist für den TRPV1-Rezeptor (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), der insbesondere auf C- und Aδ-Fasern exprimiert wird. Die Applikation von topischem Capsaicin führt zunächst zur Erregung der primär sensorischen TRPV1-exprimierenden Neuronen und der Weiterleitung des Schmerzsignals. Eine langanhaltende

Exposition gegenüber einer hohen Capsaicin-Konzentration, wie sie durch eine einmalige 30- oder 60minütige Applikation von QUTENZA™ erreicht wird, führt jedoch zu einem langfristigen aber reversiblen Funktionsverlust der nozizeptiven sensorischen Axone. Dies ist wahrscheinlich die Ursache der bis zur 12 Wochen anhaltenden

Schmerzlinderung der neuropathischen Schmerzen, die im gesamten klinischen Studienprogramm (14 Studien mit über 2000 Patienten) mit QUTENZA™ nachgewiesen wurde. Die topische Therapie mit QUTENZA™ bewirkt eine Schmerzlinderung unter Vermeidung von möglichen systemischen Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit

anderen Arzneimitteln oder einer eventuellen Abhängigkeit. In allen Studien traten die häufigsten Nebenwirkungen wie Schmerzen oder Erythem an der Applikationsstelle auf, waren vorübergehend und von leichter bis mäßiger Intensität. Ein negativer Einfluss einer möglichen Begleitmedikation mit systemisch wirkenden Analgetika oder einer Potenzierung der Nebenwirkungen wurde nicht beobachtet. Diese Ergebnisse führten dazu, dass QUTENZA™ in den neusten Leitlinien der EFNS in den Evidenzlevel A bei der Behandlung von postzosterischer Neuralgie und HIV-assoziiierter Neuropathie eingestuft wurde.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 7. Oktober 2011
12.30–14.00 Uhr
Gustav Mahler V

LUNCH-SYMPOSIUM

Lokale Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen

Vorsitz: R. Baron (Kiel)
Referenten: R. Baron (Kiel)
G. Arendt (Düsseldorf)
K.-U. Kern (Wiesbaden)

Mit freundlicher Unterstützung der
Astellas Pharma GmbH



Pathophysiologiemechanismen der Schmerzentstehung bei Endometriose

Sylvia Mechsner, Berlin

Endometriose ist eine benigne, proliferative Erkrankung der Frau im reproduktiven Alter, bei der es zur Ansiedlung von Endometrium-artigen Gewebe ausserhalb des Cavum uteri kommt. Die Prävalenz der Endometriose wird mit 2–20 % aller Frauen im o. g. Alter angegeben und stellt somit eine der häufigsten benignen gynäkologischen Erkrankungen dar.

Endometriose-assoziierte Symptome

Die Leitsymptome Dysmenorrhoe, zyklische und/oder azyklische Unterbauchschmerzen (UBS), Dyspareunie, Dyschezie, sowie Dysurie und Fertilitätsbeeinträchtigung führen zu extremen menschlichen, klinischen und volkswirtschaftlichen Problemen. Äußerst problematisch ist, dass das Zeitintervall vom Auftreten der Symptome bis zur Diagnosestellung im Mittel 6–8 Jahre beträgt. Die häufig „unauffälligen“ körperlichen Untersuchungsbefunde erschweren die Diagnose. Daher ist die ausführliche Anamnese oftmals ausschlaggebend. Da ein Großteil der betroffenen Patientinnen über Schmerzen klagt, die die Lebensqualität signifikant einschränken [1], sind insbesondere Kenntnisse in diesem Bereich von essentieller Bedeutung für die Diagnostik und die Therapie. Nach wie vor ist aber die Schmerzentstehung bei Endometriose ein in weiten Bereichen unverstandenes Gebiet. Die Symptome sind komplex, können isoliert oder in Kombination auftreten und scheinen multifaktoriell bedingt zu sein.

Im Schmerzprofil zeigt sich, dass 84,3 % der Patientinnen sowohl UBS als auch Dysmenorrhoe angeben, in 72 % der Fälle wird noch ein weiteres Symptom (wie Dyspareunie, Dysurie oder Dyschezie) angegeben. Über 70 % der Patientinnen sind von einer Dyspareunie betroffen und 50 % geben eine Dyschezie an [2].

Die Endometriose zeigt sich in vielfältigen unterschiedlichen Manife-

stationsformen, die isoliert oder in Kombination auftreten können. Das ektope, ortsfremde Endometrium-ähnliche Gewebe verursacht eine lokale chronische Entzündungsreaktion, wodurch die Ausbildung von Adhäsionen begünstigt wird, die mit Fortschreiten der Erkrankung zu weiteren sekundären Veränderungen des inneren Genitale mit entsprechenden Funktionseinschränkungen führen. Aufgrund dieser Faktoren ist die Endometriose oftmals mit einem komplexen Beschwerdebild assoziiert, wobei aber die Ausprägung der Schmerzen in keiner Korrelation zum Stadium der Erkrankung steht. Es können zwar Rückschlüsse hinsichtlich der Art der Schmerzen auf die Endometriose-Manifestation gezogen werden, doch überlappen sich die Symptome der einzelnen Formen auch (Tab. 1).

Komplexität der Endometriose-assoziierten Schmerzen

Je nach Endometriosemanifestation können sowohl somatische als auch viszerale Schmerzen vorliegen. Häufig sind sie auch mit Übelkeit und Erbrechen assoziiert. Es bestehen weiterhin komplexe Interaktionen zwischen den reproduktiven Organen, dem Urogenitaltrakt und dem Darm, so dass eine Differenzierung oft sehr schwer ist, vor allem, wenn der Schmerz chronifiziert ist. Weiterhin erschwerend können im Verlauf der Erkrankung Adhäsions-bedingte Schmerzen hinzukommen, die oftmals durch einen Übergang der zunächst zyklischen in azyklische UBS charakterisiert sind. Aufgrund der chronischen Schmerzen entwickeln die Patientinnen nicht selten eine reaktive Depression sowie somatoforme Schmerzstörungen, die das Krankheitsbild noch komplexer erscheinen lassen. Als wichtigste Differentialdiagnosen der chronischen UBS sind neben der Endometriose postoperative Adhäsionen (nicht-Endometriose-bedingt), pelvic in-

flammatory disease (PID), pelvine Varikosis, interstitielle Cystitis, unspezifische Darmfunktionsstörungen, das Colon irritabile, sowie auch eine sexuelle Missbrauchsanamnese zu nennen.

Pathogenesemechanismen der beiden Hauptsymptome: Dysmenorrhoe und UBS

Sehr häufig liegt eine Dysmenorrhoe (intermittierende krampfartige, blutungsassoziierte UBS, oftmals mit vegetativer Begleitsymptomatik und Ausstrahlung der Schmerzen in den Rücken und in die Beine) vor. Durch eine uterine Hyperaktivität mit reduziertem uterinen Blutfluss kommt es zu ischämischen Schmerzempfindungen. Uterotone Substanzen wie Oxytocin, Vasopressin und Prostaglandin F_{2α}, die an der Koordination der uterinen Kontraktionsabläufe involviert sind, werden für die Mechanismen der myometrialen Hyperaktivität mit verantwortlich gemacht. In aktuellen Studien konnte belegt werden, dass das Vorkommen von ektopen myometrialen Endometrioseinseln (Adenomyosis uteri) sehr viel häufiger ist als bislang angenommen und sehr wahrscheinlich als Hauptursache der Endometriose-assoziierten Dysmenorrhoe angesehen werden muss. Insbesondere myometriale Adenomyose-assoziierte myometriale Architekturstörungen scheinen zur pathologischen Kontraktilitätsstörungen mit resultierender Hyper- und Dysperistaltik zu führen. Die Pathogenese der Endometriose-assoziierten chronischen UBS ist komplex und vielfältig. Oftmals treten sie zunächst zyklisch, in einem immer wiederkehrenden Muster, z. B. immer in Assoziation zur Menstruationsblutung, davor oder danach auf. Oftmals verändert sich aber das Schmerzprofil im Verlauf der Erkrankung und wechselt zu einem kontinuierlichen oder intermittierenden, azyklischen Schmerz. Ursächlich für diese Schmerzen

kommen die peritonealen Läsionen, Adhäsionen aber auch der Uterus als solches in Frage.

Peritoneale Läsionen führen über lokale inflammatorische Prozesse zu Schmerzen. Weitere Faktoren wie Aktivität und Lokalisation der Herde, Synthese von Schmerz- und Entzündungsmediatoren, aber auch Nerveninsprossung und möglicherweise Kontraktionen von im Peritoneum lokalisierten Muskelfasern werden ursächlich diskutiert. Aktuelle Untersuchungen belegen weiterhin neuromodulierende Eigenschaften der Endometriose und konnten zeigen, dass es zu einer Einsprossung von Nervenfasern in die Läsionen kommt. Weitere Veränderungen in der Douglasflüssigkeit, wie erhöhte Expression von Nervenwachstumsfaktoren, fördern die neurotrophen Vorgänge. So werden komplexe Zusammenhänge durch die Interaktionen von Endometrioseläsionen, Nervenfasern und Zytokin-freisetzenden Immunzellen wie Mastzellen vermutet, die neurogenen inflammatorischen Prozesse in Gang setzen oder diese unterhalten [3] (Abb.1).

Fazit

Dringend sind weitere Erklärungsmechanismen gefragt, insbesondere, da ein Teil der Patientinnen weder von operativen und/oder hormonellen Therapien noch rein analgetischer Therapie profitieren und chronische Unterbauchschmerzen aufweisen, auf der anderen Seite aber ein Großteil der Patientinnen komplett asymptomatisch ist.

LITERATUR

- 1 Sepulcri Rde, V. F. do Amaral: Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;142:53–6.
- 2 Kaiser A, Kopf A, Gericke C, Bartley J, Mechsner S.: The influence of peritoneal endometriotic lesions on the generation of endometriosis-related pain and pain reduction after surgical excision. Arch Gynecol Obstet. 2009 Sep;280(3):369–73. Epub 2009 Jan 16.
- 3 Barcena de Arellano ML, Fiebitz A, Arnold J, Schneider A, Mechsner S. (2010). „Endometriose und Nervenfasern – Ist Endometriose durch den Nachweis von Nervenfasern im Endometrium diagnostizierbar?“ Gynäkologe. 43:901–909.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Sylvia Mechsner
Endometriosezentrum Charité
Klinik für Gynäkologie, Charité
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
sylvia.mechsner@charite.de

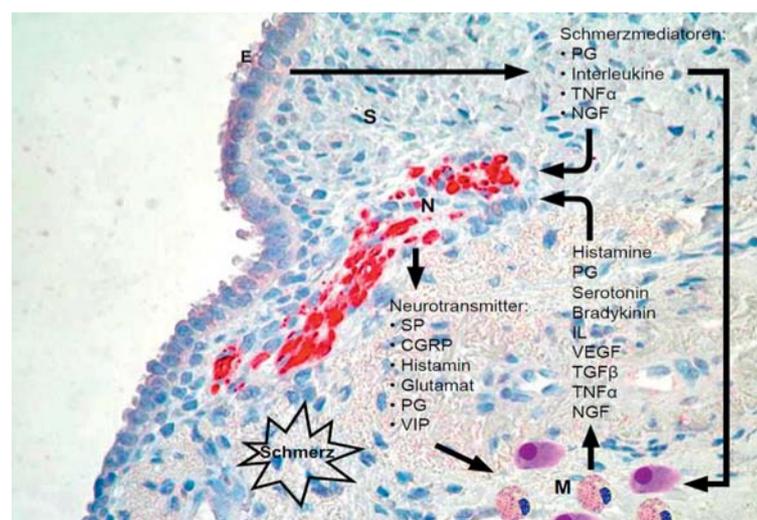


Abb. 1: Schematische Darstellung der neurogenen inflammatorischen Reaktion. (E: Epithel, S: Stroma, N: Nervenfasern, M: Makrophagen und Mastzellen) [aus Barcena et al., Der Gynäkologe, 2010;43:901–909].

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 6. Oktober 2011
15.00–16.30 Uhr
Stammnitsaal

ANDERE SCHMERZSYNDROME
Integrierte Versorgung
Endometriose – ein eigenständiges Schmerzsyndrom?

IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG
WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
A company of John Wiley & Sons, Inc.
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 0 31-432
Fax: 030 / 47 0 31-444
medreports@wiley.com
www.blackwell.de

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG
Prof. Dr. Michael Pfingsten
Priv.-Doz. Dr. Thomas-Martin Wallasch

CHEFREDAKTION
Alexandra Pearl (-432)
apearl@wiley.com

REDAKTION
Dr. Beata Dümde

ANZEIGENLEITUNG
Rita Mattutat (-430)
rita.mattutat@wiley.com

SONDERDRUCKE
Barbara Beyer (-467)
barbara.beyer@wiley.com

PRODUKTION
Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige
Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. Mwst.
Abonnement: € 238,- zzgl. Mwst.
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 28/35. Jahrgang
Berlin, im September 2011

ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

WILEY-BLACKWELL

Tab. 1: Endometriose-assoziierte Symptome.

Symptome	Lokalisation der EM
Dysmenorrhoe	Adenomyose Peritoneale Läsionen Rektovaginale Endometriose
Unterbauchschmerzen	Peritoneale und ovarielle Läsionen Adhäsionen Adenomyose
Dyspareunie	Rektovaginale Endometriose Douglas Sacrouterin Ligamente
Dyschezie/Dysurie Hämatochezie/Hämatourie	Organbefall von Darm u/o Blase
Sterilität	Adenomyose/Endometriose Endometriome Adhäsionen Verschluss der Tuben