

# Chronische Schmerzen – mögliche Mechanismen beleuchtet

Eine der verschiedenen, jeweils einem spezifischen Thema gewidmeten Sitzungen während des Kongresses der Europäischen Schmerzförderer (EFIC) befasste sich mit chronischen Schmerzen. Dabei wurden auch mögliche Mechanismen angesprochen, die bei der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen eine Rolle spielen könnten.

Therese Schwender

Prof. Dr. med. Henrik Kehlet (Kopenhagen, Dänemark) sprach in seinem Referat über die Bedeutung persistierender postoperativer Schmerzen und über mögliche pathophysiologische Mechanismen. Zu Beginn erinnerte er daran, was unter persistierenden postoperativen Schmerzen verstanden wird (1): «Es geht hier um Schmerzen, die sich nach einem chirurgischen Eingriff entwickeln oder in ihrer Intensität zunehmen, die mindestens über 3 bis 6 Monate andauern und die die Lebensqualität der Betroffenen signifikant beeinträchtigen.» Wie er weiter erklärte, sind insgesamt 10 bis 50 Prozent der Personen mit akuten Schmerzen nach Eingriffen wie einer Herniotomie, Brust- oder Thoraxchirurgie oder einer Amputation von persistierenden Schmerzen betroffen; bei 2 bis 10 Prozent handelt es sich dabei um schwere Schmerzen (2).

## Viele Faktoren involviert

Über welche Mechanismen sich aus einem akuten postoperativen Schmerz ein chronischer entwickelt, ist noch schlecht erforscht. «Grundsätzlich spielen in der Pathogenese dieser Schmerzen sowohl patienten- als auch eingriffbezogene Faktoren eine Rolle», meinte Prof. Kehlet. «Wir wissen mittlerweile, dass die durch einen Eingriff verursachten Nervenläsionen zwar von Bedeutung sind, als Erklärung für persistierende postoperative Schmerzen allein aber nicht ausreichen.» Es müsse noch

weitere relevante Einflussfaktoren geben. Einiges spricht dafür, dass unter den patientenbezogenen Faktoren beispielsweise die präoperative Angst und das Katastrophisieren eine Rolle bei der Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen spielen könnten (3). Aber auch präoperative Schmerzen im Gebiet des späteren Eingriffs und präoperativ bereits bestehende Schmerzsyndrome wie Kopf- oder Rückenschmerzen scheinen mit persistierenden postoperativen Schmerzen zu korrelieren (2, 4). Und schliesslich besteht auch ein Zusammenhang zwischen der Intensität akuter postoperativer Schmerzen und der Entwicklung persistierender Schmerzen, unabhängig von der Art des Eingriffs (2).

## Rolle der Epigenetik wird erforscht

Dr. Franziska Denk (London, Grossbritannien) sprach im Anschluss über die mögliche Rolle der Epigenetik bei der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen. Epigenetische Prozesse wie Histon-Modifikationen und DNA-Methylierungen wurden bisher mit vielen neuronalen Funktionen in Verbindung gebracht, inklusive Lernen und Gedächtnis (6). «Immer mehr häufen sich Hinweise darauf, dass solche Prozesse bei der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen ebenfalls eine Rolle spielen», meinte sie. Damit könnten sich in Zukunft auch neue Wege für die Entwicklung von Analgetika eröffnen.

## Zentrale Schmerzmodulation therapeutisch beeinflussbar

In einem anderen Referat befasste sich Prof. Dr. med. Anthony Dickenson (London, Grossbritannien) mit der Verarbeitung und Modulation von Schmerzreizen. «Bei der Verarbeitung der aus der Peripherie weitergeleiteten Schmerzreize spielt das Rückenmark eine zentrale Rolle. So kann es hier zu Prozessen kommen, welche die Wahrnehmung des Schmerzes beeinflussen. So zum Beispiel zu einer zentralen Sensibilisierung, das heisst zu einer Verstärkung des Schmerzempfindens, das auch dann noch weiterbesteht, wenn die eigentliche Schmerzursache bereits verschwunden beziehungsweise ausgeheilt ist.» Diese zentrale Sensibilisierung spiele beispielsweise bei der Chronifizierung von Schmerzen eine wichtige Rolle, erklärte er.

Im Weiteren werden Schmerzreize auch durch deszendierende Bahnen des zentralen Nervensystems moduliert (7). «Studien sprechen dafür, dass ein Ungleichgewicht in der Aktivität hemmender und verstärkender deszendierender Bahnen an der Entstehung und dem Erhalt verschiedener chronischer Schmerzsyndrome beteiligt ist.» Da verschiedene Neurotransmittersysteme, darunter endogene Opiode, Noradrenalin und Serotonin, für den Effekt der absteigenden Bahnen verantwortlich sind, bieten sich hier auch mögliche therapeutische Angriffspunkte. So ist zum Beispiel mittlerweile bekannt, dass der analgetische Effekt von Tapentadol einerseits durch seine Wirkung als  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonist (MOR) an den aufsteigenden Schmerzbahnen zustande kommt, da dies zu einer prä- und postsynaptischen Hemmung der Schmerzweiterleitung führt (8–10). Andererseits führt das Analgetikum an den deszendierenden, hemmenden Bahnen zu einer Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NRI). Dadurch

wird die natürliche Schmerzhemmung verstärkt. Zudem scheint bei akuten, nozizeptiven Schmerzen eher der MOR-Mechanismus zum Tragen zu kommen, während bei chronischen, neuropathischen Schmerzen der NRI-Mechanismus an Bedeutung gewinnt (11).

### **Ansprechen auf Therapie: entweder früh oder gar nicht**

Bezüglich Faktoren, die über ein Ansprechen auf eine Schmerztherapie entscheiden, ist erst wenig bekannt. Wie Prof. Dr. med. Andrew Moore (Oxford, Grossbritannien) berichtete, gab es in letzter Zeit allerdings eine Reihe interessanter Einsichten, die künftige Schmerztherapien beeinflussen könnten. Zum einen die Erkenntnis, dass Responder bei akuten und chronischen Schmerzen konsistent auf eine Therapie ansprechen. Zum anderen, dass sich Responder meist sehr früh im Therapieverlauf erkennen lassen. «Ein frühes Ansprechen gilt daher als Prädiktor für den längerfristigen Behandlungserfolg, ein Nichtansprechen als verläss-

liches Stoppsignal», meinte Prof. Moore. Anhand einer Analyse von mit Tapentadol PR behandelten Patienten stellte er beispielsweise fest, dass ein Nichterreichen einer mindestens 30-prozentigen Schmerzreduktion nach 6 Wochen ein Signal dafür darstellt, die Behandlung zu stoppen, da kein Ansprechen mehr zu erwarten war. Prof. Moore regte an, die herkömmlichen klinischen Prüfverfahren zur Wirksamkeit von Schmerzmitteln in diesem Sinn zu überarbeiten und Empfehlungen zu entwickeln, die es Ärzten in der Praxis ermöglicht, Responder richtig zu bestimmen. ❖

### **Therese Schwender**

Quellen: Topical Seminar: «Mechanisms of pain vulnerability: Why do only some of us have to suffer?» Symposium der Grünenthal Pharma: «Chronic pain – all the same?», 9<sup>th</sup> Congress of the European Pain Federation EFIC, 2. bis 5. September 2015, Wien.

### **Referenzen:**

1. Werner MU, Kongsgaard UEI: Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br J Anaesth* 2014; 113: 1–4.
2. Kehlet H et al.: Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618–1625.
3. Theunissen M et al.: Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain* 2012; 28: 819–841.
4. Burns LC et al.: Pain catastrophizing as a risk factor for chronic pain after total knee arthroplasty: a systematic review. *J Pain Res* 2015; 8: 21–32.
5. Shipton EA et al.: The transition from acute to chronic post surgical pain. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39(5): 824–836.
6. Denk F et al.: Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci* 2014; 17(2): 192–200.
7. Ossipov MH et al.: Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120: 3779–3787.
8. Kress HG: Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain* 2010; 14: 781–783.
9. Tzschentke TM et al.: Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45: 483–496.
10. Schröder W et al.: Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain* 2010; 14: 814–821.
11. Schröder W et al.: Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 312–320.