

Schmerz rechtzeitig und zielgerichtet behandeln

Auf die Schmerzmechanismen kommt es an

In einem Satellitensymposium der Firma Grünenthal anlässlich der KHM/SwissFamily-Docs-Tagung präsentierte PD Dr. med. Marc Suter, Lausanne, die Rationale für eine zielgerichtete und individuelle Schmerztherapie. Zwar konnten in den vergangenen Jahrzehnten wichtige Erkenntnisse zum besseren Verständnis der Schmerzentstehung gewonnen werden, Einzug in das Schmerzmanagement haben diese Erkenntnisse dagegen noch nicht konsequent gehalten.

Die Definition für Schmerz der «International Association for the Study of Pain» umfasst zwei Dimensionen – die sensorische und die emotionale. Was der Patient als Schmerz empfindet ist das Produkt komplexer Wechselwirkungen biologischer und psychosozialer Faktoren. Dies ist für die Behandlung von Schmerz sehr wichtig und sollte beim Therapieentscheid berücksichtigt werden.

Schmerz ist weitverbreitet. Eine grosse französische Studie (1) konnte zeigen, dass fast ein Drittel der Population unter chronischen Schmerzen leidet, die Prävalenz mit dem Alter ansteigt und Frauen häufiger betroffen waren als Männer. So wiesen ca. 20% der Bevölkerung moderate bis starke chronische Schmerzen und 7% Schmerzen mit neuropathischem Charakter auf. Ähnliche Daten wurden für die Schweizer Bevölkerung aus der CoLaus Kohortenstudie im Rahmen des Satellitensymposiums vorgestellt. Diese sind jedoch noch nicht publiziert.

Schmerz: Ursachen und Mechanismen

Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) – freie periphere Nervenendigungen – werden von qualitativ unterschiedlichen Stimuli (thermische, mechanische oder chemische) aktiviert (2). Über Nervenfasern wird diese Reizinformation aus dem betroffenen Bereich ins Rückenmark und den Cortex geleitet und dann bewusst als Schmerz wahrgenommen.

«Schmerzedächtnis»

Periphere Sensibilisierung oder

Übererregbarkeit der Nozizeptoren (11)

Treten starke Schmerzstimuli, wie Gewebeschädigung mit Entzündungsreaktionen, Sauerstoffmangel oder pH-Wert-Senkung, auf, so können diese zu einer Modulation der Schmerzreaktion

führen. Eine Summierung der Stimulierung verschiedener Rezeptorarten beispielsweise senkt die Reizschwelle und erhöht die Erregbarkeit der Nozizeptoren, so dass bereits ein leichter Stimulus eines weiteren Rezeptors ausreicht, um ein Schmerzempfinden auszulösen. Die Entzündung hält den Teufelskreis zusätzlich aufrecht. Die Folge der erhöhten Sensibilisierung gegenüber schmerzhaften Reizen sind intensiveres und längeres Schmerzempfinden und primäre Hyperalgesie am Ort der Schädigung d.h. anhaltende Ruheschmerzen und Schmerzverstärkung (3).

Zentrale Sensibilisierung: erleichterte synaptische Transmission, Hemmung des inhibitorischen Signalwegs (11)

Verändertes Schmerzempfinden kann ferner durch erhöhte Ansprechbarkeit auf normale oder unterschwellige afferente Signale der nozizeptiven Neurone im ZNS bedingt sein (4). Diese sogenannte zentrale Sensibilisierung wird durch modifizierte Eigenschaften von Neuronen im ZNS verursacht, die dazu führen, dass der periphere Schmerzstimulus nicht mehr – wie bei akutem nozizeptivem Schmerz – direkt mit Schmerzintensität und Schmerzdauer korreliert ist. Die Signale aus den peripheren Geweben werden verstärkt – selbst harmlose Reize können Schmerzempfinden auslösen – und führen zu sekundärer Hyperalgesie (5). Hierbei spielen drei Mechanismen eine Rolle:

- In der akuten Phase führt die erhöhte Membran-Erregbarkeit («synaptic efficacy») zu verstärkter Übertragung der Schmerzinformation an den zentralen Nozizeptor-Nervenendigungen im Rückenmark und Schmerzüberempfindlichkeit.
- In der verzögerten Phase (wenige Tage) wird durch Modifizierung der Genex-



PD Dr. med. Marc Suter

pression und Transkription mit prä- und postsynaptischen Veränderungen diffuse Schmerz-Sensitivität entwickelt. Diese Übererregung ist in der Regel reversibel.

- In der chronischen Phase ist die Konzentration inhibitorischer Transmitter reduziert mit gleichzeitigem Verlust inhibitorischer Interneurone. Die zusätzlich veränderte vom Gehirn absteigende Schmerzverarbeitung induziert ebenfalls Schmerz-Überempfindlichkeit (4).

Worauf muss bei der Schmerztherapie geachtet werden?

Bei der Therapie des Schmerzes steht traditionell noch die Ätiologie des Schmerzes und nicht der zugrundeliegende Mechanismus im Vordergrund. Dies könnte die wenig erfolgreiche Therapie chronischer Schmerzen erklären. Sinnvoll wäre es, nicht verschiedene Schmerztypen z.B. «Schmerz nach Operation», «Diabetes assoziierter neuropathischer Schmerz» oder «Krebs-assoziiertes neuropathisches Schmerz», zu therapieren, sondern den Mechanismus zu diagnostizieren, der dem Schmerz zugrunde liegt. Für jeden Patienten setzt sich der Schmerz individuell aus verschiedenen Komponenten, wie periphere Aktivität, zentrale Sensibilisierung und neuroimmunologische Einflüsse, zusammen. Der Schmerzmechanismus kann durch physische Untersuchung des Patienten, Fragebögen und verschiedene Tests identifiziert werden, um dann die für diesen Patienten geeignete Therapieoption zu definieren und anzuwenden.

Das Schmerzmanagement erfolgt in drei Schritten (8) (Tab. 1):

- Bestimmung des Schmerzphänotyps d.h. der klinischen Symptome, der Dauer des Schmerzes und eventuell der Schmerzursache
- Bestimmung des Schmerzmechanismus d.h. handelt es sich um nozizeptive Transmission, periphere Sensibilisierung, Schmerz durch ektope Aktivität oder um Hemmung des zentralen inhibitorischen Signalwegs
- gezielte Behandlung

Eine Placebo-kontrollierte zweiarmige Studie (6) konnte die Abhängigkeit des Ansprechens auf eine Schmerztherapie vom Schmerzphänotyp nachweisen. Hierfür wurde die Wirkung von Oxacarbazepin auf die Intensität peripherer neuropathischer Schmerzen untersucht. In beiden Studienarmen erwies sich Oxacarbazepin Placebo überlegen und zeigte zusätzlich eine vom Phänotyp des Schmerzes abhängige Wirkung. Die NNT (number needed to treat), um eine Halbierung der Schmerzintensität zu erreichen, betrug im Studienarm mit dem Phänotyp «reizbarer Nozizeptor» 3.9 und 13 für den Studienarm ohne einen solchen Phänotyp. Die Entwicklung eines «Schmerzgedächtnis» konnte bei Mäusen gezeigt werden. Durch Erhöhung der Frequenz der peripheren Stimuli konnte eine erleichterte synaptische Transmission («Wind-up») bereits durch 10 (kurz hintereinander erfolgte) Reizungen erreicht werden. Die Antwort auf die elektrischen Impulse, die das Neuron überträgt, wird verstärkt und das zentrale Neuron sozusagen dauerstimuliert. Diese Signalweiterleitung hält ohne weiteren Stimulus noch ca. 30 sec. an und ist reversibel. Dauert Schmerz sehr

Schmerzmechanismus	Klinische Symptome/ Schmerzphänotyp	Gezielte Therapie
Nozizeptor-Aktivierung	Schmerzreiz identifizierbar mit angemessener Schmerzreaktion	Entfernung des Stimulus
Periphere Sensibilisierung	Primäre Hyperalgesie infolge Senkung der Reizschwelle des Nozizeptor-Terminals	Entzündungshemmer; Immunsuppressoren
Ektope Aktivität	Spontanschmerz ohne offensichtlichen Auslöser, Linderung durch lokale Nervenblockade	Na-Kanal-Blocker
Zentrale Sensibilisierung	Sekundäre Hyperalgesie; temporäre Aufsummierung, Allodynie	Antagonisten der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren
Zentrale Inhibition der Hemmung (der negativen Rückkopplung)	Sekundäre Hyperalgesie; Allodynie	Inhibitorische Neurotransmitter z.B. γ -Aminobuttersäure (GABA)-A Untereinheit-Agonisten

Tab. 1: Gezieltes Schmerzmanagement in drei Schritten (modifiziert nach Ref. 8)

lange z.B. über Jahre an, so könnte es auch Jahre dauern bis die Plastizität des «Schmerzgedächtnisses» wieder normal ist (5). Da Schmerzzustände für den Körper erlernbar sind, ist eine frühzeitige und ausreichende Schmerzbehandlung sehr wichtig.

Neben dem Schmerz-Phänotyp beeinflusst das Geschlecht des Schmerzpatienten das Schmerzempfinden und die Schmerztherapie. Zusätzlich konnten geschlechtsspezifisches Ansprechen auf medikamentöse und nicht-medikamentöse Schmerztherapien beobachtet werden (7). Psychosoziale Prozesse bei der Schmerzbewältigung, frühe Exposition gegenüber Stress und soziokulturelle Geschlechterrollen beeinflussen neben biologischen Faktoren die Schmerzexpression (7). Auch in Bezug auf die Schmerzmechanismen gibt es Geschlechtsunterschiede, z.B. beim Signalweg zwischen Microglia und den Nervenzellen im Rückenmark, so dass

eine Schmerztherapie bei Männern und Frauen unterschiedliche Wirkungen erzielen kann (9–11).

Eine schnelle zielgerichtete und individuelle Schmerztherapie basierend auf dem jeweiligen Schmerzphänotyp und diesem zugrundeliegenden Schmerzmechanismus könnte zu einer erfolgreicherer Schmerztherapie führen

Fazit

- Schmerz sollte so früh wie möglich therapiert werden, um eine Sensibilisierung mit Gedächtnisbildung für Schmerz zu verhindern
- Nicht das Symptom Schmerz, sondern der zugrundeliegende Schmerzmechanismus sollte behandelt werden

Literatur:

1. Bouhassira D et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008;136 :380-7
2. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. Neuron 2007;55:353-64
3. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. Nature 2001;413:203-10
4. Woolf CJ. Anesthesiology 2007
5. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. J Pain 2009;10: 895–926
6. Demant DT et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-

7. Bartley EJ et al. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. Br J Anaesthesia 2013;111:52-8
8. Vardeh D et al. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. J Pain 2016;17(Suppl):T50-69
9. Mapplebeck JC et al. Sex differences in pain: a tale of two immune cells. Pain 2016;157 Suppl 1:S2-6
10. Sorge RE et al. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. Nat Neurosci 2015;18:1081–108
11. Baron R et al. Chronic pain: genes, plasticity, and phenotypes. Lancet Neurology 2012;11:19-21

IMPRESSUM

Berichterstattung und Redaktion: Dr. Heidrun Ding
Quelle: Satellitensymposium «De la douleur aiguë à la chronicisation» der Firma Grünenthal Pharma AG anlässlich des CMPR/SFD in Montreux, 9.9.16
 Unterstützt von **Grünenthal Pharma AG, Mitlödi**
 © Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach