

## 6 Nozizeptives System

6.1	Physiologische Grundlagen . . . . .	223
6.2	Opioid-Analgetika und andere Opioidrezeptor-Agonisten . . . . .	228
6.3	Opioidrezeptor-Antagonisten . . . . .	239
6.4	Antitussiva . . . . .	240
6.5	Nichtopioid-Analgetika: Antipyretische Analgetika . . . . .	241
6.6	Nichtopioid-Analgetika: Andere Substanzen . . . . .	255
6.7	Adjuvante Schmerztherapeutika . . . . .	257
6.8	Pharmakotherapie ausgewählter Schmerzsyndrome. . . . .	258



© creativ collection

### 6.1 Physiologische Grundlagen

#### 6.1 Physiologische Grundlagen

► **Definition.** Unter **Nozizeption** versteht man die Aufnahme von Reizen, die den Organismus potenziell oder tatsächlich schädigen (lat. nocere = schaden). Die zugehörige Sinnesempfindung wird als **Schmerz** bezeichnet.

► **Definition.**

**Akuter Schmerz** hat eine wichtige biologische Warnfunktion und weist auf eine drohende oder bereits eingetretene Gewebeschädigung hin. Er ist zeitlich limitiert und klingt nach Beseitigung der auslösenden Ursache meist rasch ab. Von **chronischem Schmerz** spricht man, wenn der Schmerz länger als drei Monate anhält oder intermittierend auftritt. Ursache hierfür können schwere chronische Erkrankungen wie zum Beispiel bösartige Tumoren oder die rheumatoide Arthritis sein. Oft ist jedoch kein Zusammenhang mehr zwischen dem Schmerz und der ihn ursprünglich auslösenden Schädigung bzw. Erkrankung erkennbar. Der Schmerz hat dann seine Warnfunktion verloren und ist zu einem eigenständigen Krankheitsbild geworden.

**Akuter Schmerz** tritt als Warnung bei drohender oder stattgehabter Schädigung auf und klingt nach Beseitigung des Auslösers rasch ab. Von **chronischem Schmerz** spricht man bei einer Dauer von über drei Monaten. Der Schmerz kann dann auch zu einem eigenständigen Krankheitsbild werden.

#### 6.1.1 Mechanismen der Schmerzentstehung und -verarbeitung

#### 6.1.1 Mechanismen der Schmerzentstehung und -verarbeitung

Schmerz entsteht durch mechanische, thermische oder chemische (Schmerzmediatoren) Reizung spezieller Schmerzrezeptoren (**Nozizeptoren**). Dabei handelt es sich um die nicht myelinisierten peripheren Nervenendigungen der primär afferenten A $\delta$ - und C-Fasern, deren Erregung über die hintere Spinalwurzel zum Hinterhorn des Rückenmarks fortgeleitet wird. Von dort gelangt die Schmerzinformation über entsprechende Nervenbahnen in höhere Abschnitte des ZNS und wird dort verbreitet. Die Gesamtheit der an diesem Prozess beteiligten Neurone bildet das **aufsteigende nozizeptive Neuronensystem** (Abb. B-6.1). Zudem gibt es auch ein **absteigendes antinozizeptives Neuronensystem** (Abb. B-6.1), das die Ausbreitung nozizeptiver Reize über das aufsteigende nozizeptive System kontrolliert und begrenzt (endogene Schmerzhemmung).

Schmerz entsteht durch Reizung von peripheren Nervenendigungen der A $\delta$ - und C-Fasern, den **Nozizeptoren**. Die Schmerzinformation gelangt über das **aufsteigende nozizeptive Neuronensystem** (Abb. B-6.1) ins ZNS. Das **absteigende antinozizeptive Neuronensystem** (Abb. B-6.1) dient der endogenen Schmerzhemmung.

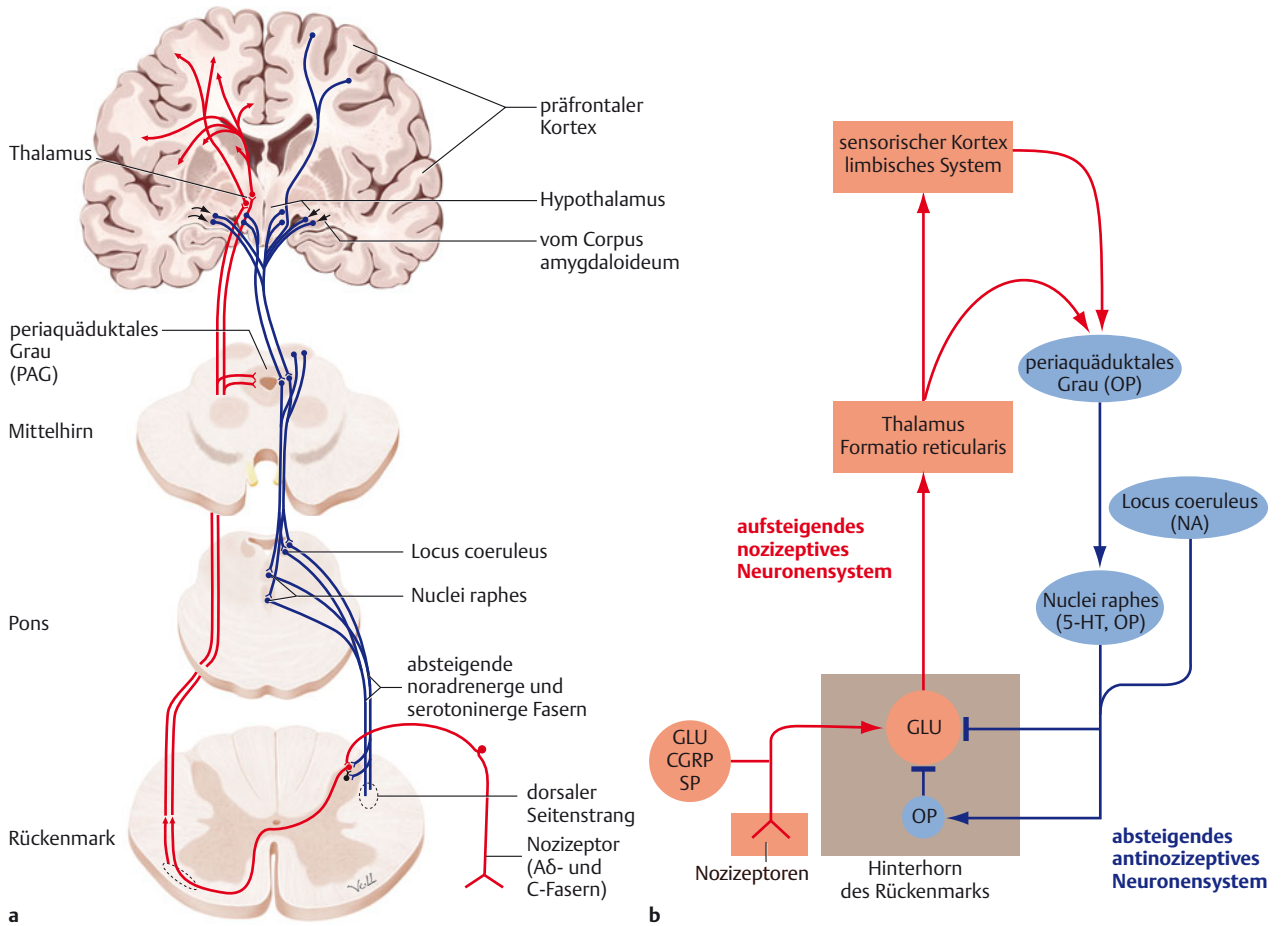
#### Aufsteigendes nozizeptives Neuronensystem

#### Aufsteigendes nozizeptives Neuronensystem

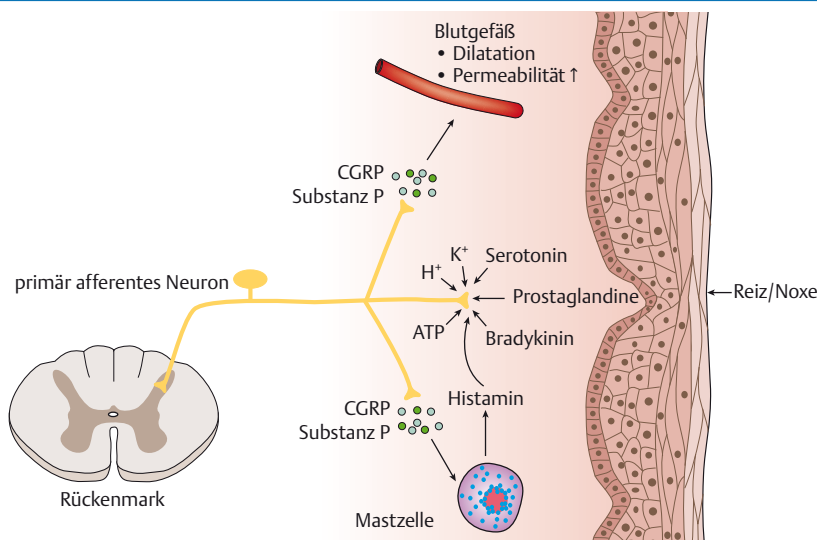
Die **Transmitter** der Nozizeptoren (A $\delta$ - und C-Fasern) sind **Substanz P**, **CGRP** (calcitonin gene-related peptide) und/oder **Glutamat**. Sie werden aus den nozizeptiven Nervenendigungen freigesetzt und sorgen im Hinterhorn des Rückenmarks für die synaptische Transmission der Schmerzinformation zu den Zellkörpern der glutamatergen Bahnen, die zur Formatio reticularis und zum Thalamus ziehen (Abb. B-6.1). Als **Schmerzmediatoren** fungieren z.B. H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Bradykinin, Histamin, Serotonin und Prostaglandine. Sie werden im Rahmen eines noxischen Reizes (v.a. Gewebsschädigung) freigesetzt oder gebildet und steigern die elektrische Aktivität der Nozizeptoren (Abb. B-6.2). Unter den Prostaglandinen ist **PGE<sub>2</sub>** ein besonders wichtiger Schmerzmediator (S. 141). Es fördert die Schmerzwahrnehmung, indem es zum einen Nozizeptoren sensibilisiert und dadurch deren Erregbarkeit steigert und zum anderen die spinale Reizweiterleitung erleichtert (s. Tab. B-2.7).

Die **Transmitter Substanz P**, **CGRP** oder **Glutamat** werden aus den nozizeptiven Nervenendigungen freigesetzt und sorgen für die Weiterleitung der Schmerzinformation über das Rückenmark zum Thalamus (Abb. B-6.1). **Schmerzmediatoren** werden bei Gewebeschädigungen freigesetzt und steigern die Aktivität der Nozizeptoren (Abb. B-6.2). **PGE<sub>2</sub>** (S. 141) ist ein wichtiger Mediator für die Schmerzwahrnehmung und -weiterleitung (s. Tab. B-2.7).

B-6.1 Aufsteigendes nozепtives (rot) und absteigendes antinozепtives (blau) Neuronensystem



B-6.2 Aktivierung von Nozепtoren durch Schmerzmediatoren



## Absteigendes antinozizeptives Neuronensystem

Es dient der **endogenen Schmerzhemmung**. Die wichtigsten Neurotransmitter des antinozizeptiven Neuronensystems sind **Noradrenalin** (das hier über  $\alpha_2$ -Rezeptoren wirkt), **Serotonin** (das in diesem System über 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren wirkt) und v. a. **Opioidpeptide** (Abb. B-6.1). Letztere entfalten ihre Wirkung über Opioidrezeptoren, die aufgrund ihrer therapeutischen Beeinflussbarkeit (durch Opioid-Analgetika) pharmakologisch von besonderem Interesse sind.

### Opioidpeptide

**Nomenklatur:** Opioidpeptide sind körpereigene Neuropeptide, die in erster Linie Transmitterfunktionen haben und für die endogene Schmerzhemmung über das absteigende antinozizeptive System von entscheidender Bedeutung sind. Die Bezeichnung Opioidpeptide geht zurück auf das Hauptalkaloid des Opiums, das Morphin (S. 228), das pharmakodynamische Eigenschaften hat, die denen der Opioidpeptide sehr ähnlich sind. Da die Opioidpeptide vom Organismus gebildet werden, werden sie auch **endogene Opiode** genannt. Demgegenüber bezeichnet man die Morphin-abkömmlinge, die in therapeutischer oder missbräuchlicher Absicht eingenommen werden, als exogene Opiode.

**Vorkommen, Einteilung und Eigenschaften:** Opioidpeptide, zu denen die Enkephaline, Endorphine und Dynorphine gehören, entstehen durch posttranslationale Prozessierung aus großen **Vorläuferpeptiden** (Tab. B-6.1). Sie werden nicht nur in Neuronen des ZNS und des PNS (Nebennierenmark, Darmnervensystem), sondern unter bestimmten Bedingungen (Entzündung, Trauma) auch in Lymphozyten, Makrophagen und peripheren nozizeptiven Nervenendigungen gebildet. Die **Enkephaline** sind als Pentapeptide die kürzesten Opioidpeptide. Die 5 Aminosäuren des Met- oder Leu-Enkephalins finden sich bei allen anderen Opioidpeptiden am N-terminalen Ende wieder (Tab. B-6.1). Diese N-terminale Sequenz von Aminosäuren ist für die Wirkungen dieser Stoffe verantwortlich, die von Opioidrezeptoren vermittelt werden.

B-6.1 Vorstufen und Primärstruktur der Opioidpeptide			
Vorläuferpeptide	Opioidpeptide	Primärstruktur	Rezeptor-Affinität
<b>Proenkephalin</b>	Met-Enkephalin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	$\delta > \mu$
	Leu-Enkephalin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu	$\delta > \mu$
<b>Proopiomelanocortin</b>	$\beta$ -Endorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-(+ 26 weitere Aminosäuren [AS])	$\mu = \delta$
<b>Prodynorphin</b>	Dynorphin A	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-(+ 12 weitere AS)	$\kappa > \mu$
	Dynorphin B	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-(+ 8 weitere AS)	$\kappa > \mu = \delta$
	$\alpha$ -Neoendorphin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-(+ 5 weitere AS)	$\kappa > \mu = \delta$

### Opioidrezeptoren

**Rezeptortypen und vermittelte Wirkungen:** Es gibt drei Typen von Opioidrezeptoren:  **$\mu$  (Mü)-**,  **$\delta$  (Delta)-** und  **$\kappa$  (Kappa)-Rezeptoren**. Sie binden die verschiedenen Opioidpeptide mit unterschiedlicher Affinität (Tab. B-6.1). Alle drei Rezeptortypen sind über das **inhibitorische G-Protein** ( $G_{i/o}$ ) mit den gleichen Effektorsystemen gekoppelt: Die Adenylatcyclase wird gehemmt ( $cAMP \downarrow$ ), einwärtsgerichtete  $K^+$ -Kanäle werden geöffnet (zelluläre Erregbarkeit  $\downarrow$ ) und spannungsabhängige  $Ca^{2+}$ -Kanäle vom N-Typ werden geschlossen (Transmitterfreisetzung  $\downarrow$ ). Demzufolge vermitteln Opioidrezeptoren auf zellulärer Ebene nur inhibitorische Wirkungen. Im Gesamtorganismus können sie allerdings auch aktivierende Wirkungen vermitteln, indem sie z. B. die Aktivität inhibitorischer GABAerger Interneurone hemmen und dadurch GABAerg innervierte Neuronensysteme enthemmen. Die Wirkungen, die durch Opioidrezeptoren vermittelt werden, sind in Tab. B-6.2 zusammengestellt.

## Absteigendes antinozizeptives Neuronensystem

Die wichtigsten an der **endogenen Schmerzhemmung** beteiligten Neurotransmitter sind **Noradrenalin**, **Serotonin** und v. a. **Opioidpeptide** (Abb. B-6.1).

### Opioidpeptide

**Nomenklatur:** Opioidpeptide sind **endogene Opiode**, die als Transmitter wichtig für die endogene Schmerzhemmung sind. Ihre Pharmakodynamik ist der des Morphins (S. 228) sehr ähnlich. Davon abzugrenzen sind die exogenen Opiode.

**Vorkommen, Einteilung und Eigenschaften:** Opioidpeptide (Enkephaline, Endorphine, Dynorphine) entstehen aus **Vorläuferpeptiden** (Tab. B-6.1). Sie werden in Neuronen des ZNS und PNS, bei Entzündung und Trauma auch in Lymphozyten und Makrophagen gebildet.

### B-6.1

### Opioidrezeptoren

**Rezeptortypen und vermittelte Wirkungen:** Die Opioidrezeptoren  **$\mu$** ,  **$\delta$**  und  **$\kappa$**  (Tab. B-6.1) wirken über das **inhibitorische G-Protein**. Auf zellulärer Ebene wirken sie inhibitorisch:  $cAMP \downarrow$ ; zelluläre Erregbarkeit  $\downarrow$ ; Transmitterfreisetzung  $\downarrow$ . Im Gesamtorganismus ist auch eine aktivierende Wirkung möglich. Eine Übersicht der Wirkungen gibt Tab. B-6.2.

**Vorkommen:**

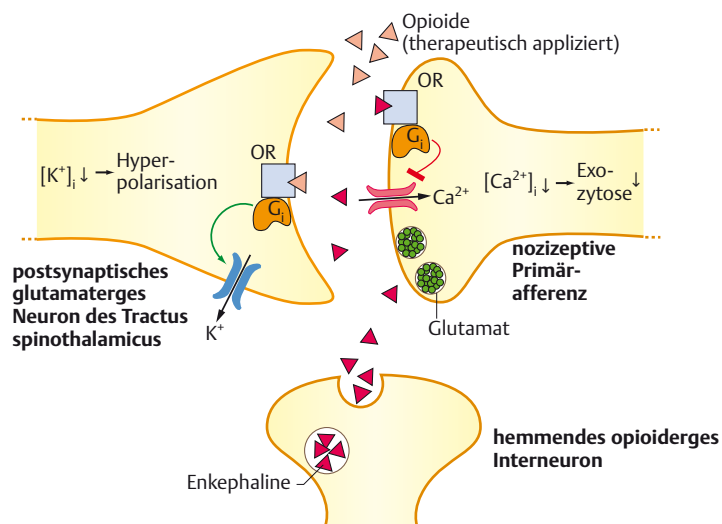
- **ZNS:** Opioidrezeptoren finden sich im nozizeptiven und antinozizeptiven System. Abb. B-6.3 zeigt Rezeptoren im **Hinterhorn des Rückenmarks**. Präsynaptisch hemmen sie die Transmitterfreisetzung und postsynaptisch die neuronale Erregbarkeit.
- **Peripherie:** An den **Nozizeptoren** (Abb. B-6.1) hemmen sie die Schmerzperzeption. Auf den **postganglionären Neuronen des autonomen Nervensystems** vermitteln sie eine Hemmung der Transmitterfreisetzung. **Lymphozyten** und **Makrophagen** können bei Entzündungen und Gewebstraumen Opioidpeptide bilden.

**Vorkommen:**

- **ZNS:** Opioidrezeptoren finden sich hier hauptsächlich (aber nicht nur) und in hoher Dichte in spinalen und supraspinalen Synapsen des aufsteigenden nozizeptiven und des absteigenden antinozizeptiven Systems. Am besten ist ihre Lokalisation und funktionelle Bedeutung im **Hinterhorn des Rückenmarks** untersucht (Abb. B-6.3). Hier bilden die Axone der A $\delta$ - und C-Fasern synaptische Kontakte mit den glutamatergen Neuronen der Tractus spinothalamicus und spinoreticularis. Opioidrezeptoren kommen hier prä- und postsynaptisch vor. Präsynaptisch vermitteln sie eine Hemmung der Transmitterfreisetzung und postsynaptisch eine Abnahme der neuronalen Erregbarkeit. Das Ergebnis ist eine Hemmung der Transmission in der ersten Synapse des aufsteigenden nozizeptiven Systems.
- **Peripherie:** An den **Nozizeptoren** (Abb. B-6.1) vermitteln sie eine Reduktion der Entladungsfrequenz und hemmen damit die Schmerzperzeption. Auf den **postganglionären Neuronen des autonomen Nervensystems** vermitteln sie eine Hemmung der Transmitterfreisetzung. **Lymphozyten** und **Makrophagen** können bei Entzündungen und Gewebstraumen Opioidpeptide bilden und exprimieren dann auch Opioidrezeptoren. Welche physiologische Rolle diese Rezeptoren spielen, ist nicht bekannt.

## B-6.3

## B-6.3 Opioidrezeptoren im Hinterhorn des Rückenmarks



Dargestellt ist die erste Synapse des aufsteigenden nozizeptiven Systems, die unter dem Einfluss eines hemmenden Interneurons des absteigenden antinozizeptiven Systems steht. Hemmende Interneurone setzen als Transmitter u. a. **Enkephaline (Opioidpeptide)** frei. Diese hemmen, wie auch therapeutisch applizierte Opioid-Analgetika, die synaptische Übertragung zwischen der nozizeptiven Primärafferenz und dem postsynaptischen Neuron. Sie wirken über G $_i$ -Protein-gekoppelte prä- und postsynaptische Opioidrezeptoren (OR) hemmend auf spannungsabhängige Ca $^{2+}$ -Kanäle (präsynaptisch) und aktivierend auf einwärtsgerichtete K $^{+}$ -Kanäle (postsynaptisch).

(nach Behrends et al., Duale Reihe Physiologie, Thieme, 2012)

## 6.1.2 Schmerzformen

**Zwei Formen** werden unterschieden:

- Der **Nozizeptorschmerz** ist Folge der Erregung von Nozizeptoren. Abhängig von deren Lokalisation wird er als **somatischer** oder **viszeraler Schmerz** bezeichnet.
- Der **neuropathische (neuralgische) Schmerz** entsteht durch Verletzung, Entzündung oder metabolische Schädigung schmerzleitender Neurone oder durch einen Funktionsverlust antinozizeptiver Neurone.

## 6.1.2 Schmerzformen

Je nach Art der Entstehung unterscheidet man **zwei Schmerzformen**:

- Der **Nozizeptorschmerz** ist Folge der Erregung von Nozizeptoren z. B. durch Trauma, Entzündung, Ischämie oder thermische Reize. Abhängig von der Lokalisation der betroffenen Nozizeptoren wird weiter unterteilt in **somatische** (Knochen, Bänder, Gelenke) und **viszerale Schmerzen** (innere Organe).
- Der **neuropathische (neuralgische) Schmerz** entsteht durch Verletzung (Quetschung, Durchtrennung), Entzündung (Herpes zoster; Polyradikuloneuritis beim Guillain-Barré-Syndrom); Meningoradikulitis beim Bannwarth-Syndrom im Rahmen der Borreliose) oder metabolische Schädigung (Diabetes mellitus, Alkohol) peripherer oder zentraler schmerzleitender Neurone. Auch ein Funktionsverlust absteigender antinozizeptiver Neurone kann zentrale neuropathische Schmerzen hervorrufen.

► **Klinischer Bezug.** Die beiden Schmerzformen äußern sich bei den Patienten in subjektiv sehr unterschiedlich empfundenen Schmerzsymptomen (Schmerzcharakter), die ganz verschiedene therapeutische Maßnahmen erfordern (S.258). Aus diesem Grund ist eine genaue Analyse des Schmerzcharakters im Rahmen der Anamnese von großer Bedeutung.

► **Klinischer Bezug.**

### 6.1.3 Möglichkeiten der Pharmakotherapie von Schmerzen

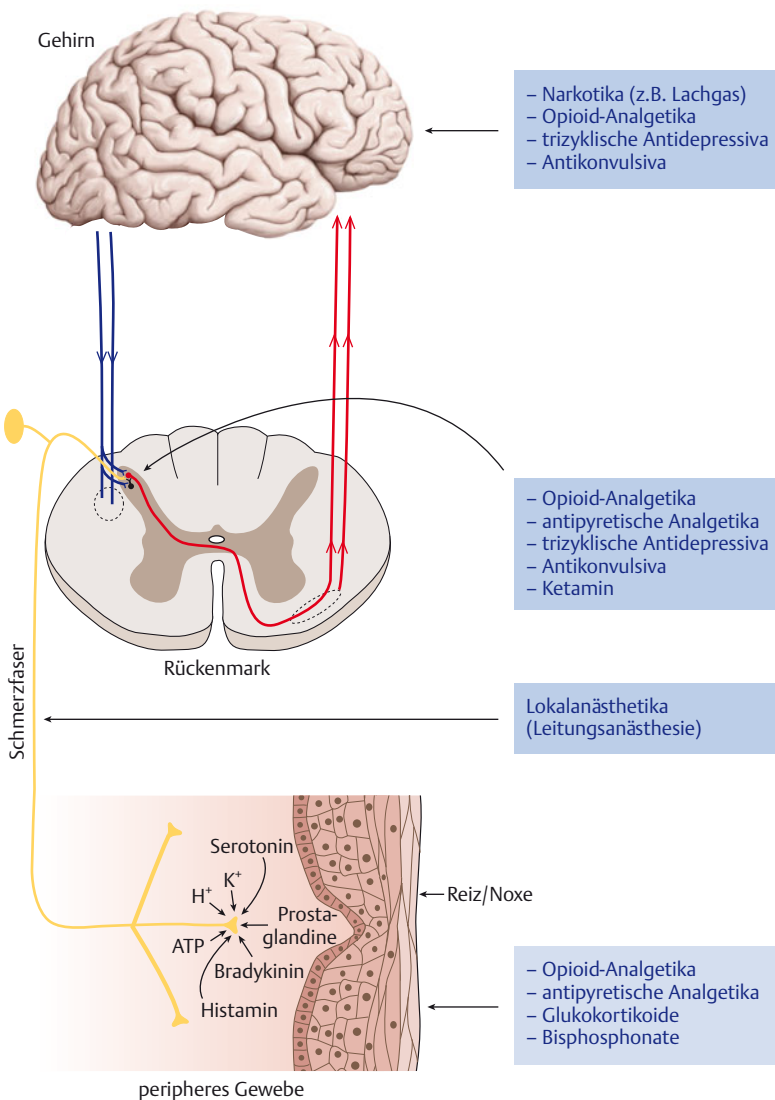
Die synoptische Abb. B-6.4 zeigt die Angriffspunkte analgetisch wirksamer Pharmaka. Die medikamentöse Schmerzlinderung ist auf ganz unterschiedlichen Ebenen der schmerzleitenden und -verarbeitenden neuronalen Bahnen möglich. Neben den Hauptgruppen der Analgetika (Opioid-Analgetika, antipyretische Analgetika) und den Lokalanästhetika (S. 149) gibt es viele andere Arzneistoffe, die primär andersartige Wirkungen haben, zusätzlich aber auch analgetisch wirken. Dazu gehören z. B. trizyklische Antidepressiva (S. 257), Antiepileptika (S. 295), Ketamin (S. 256), Glukokortikoide (S. 375) und Bisphosphonate (S. 437).

#### 6.1.3 Möglichkeiten der Pharmakotherapie von Schmerzen

Abb. B-6.4 zeigt die Angriffspunkte analgetischer Pharmaka. Neben den Lokalanästhetika (S. 149) wirken noch weitere Arzneigruppen analgetisch, wie z. B. trizyklische Antidepressiva (S. 257), Antiepileptika (S. 295), Ketamin (S. 256), Glukokortikoide (S. 375) und Bisphosphonate (S. 437).

#### B-6.4 Prinzipielle Möglichkeiten der Schmerztherapie

#### B-6.4



Für die wichtigsten analgetisch wirkenden Arzneistoffe ist hier gezeigt, an welchem Ort des Nervensystems sie in erster Linie ihre Wirkung entfalten.

## 6.2 Opioid-Analgetika und andere Opioidrezeptor-Agonisten

### 6.2.1 Nomenklatur und Einteilung

„**Opioide**“ sind natürliche oder synthetische Stoffe mit morphinartigen Wirkungen. Morphin ist der wichtigste Inhaltsstoff des Opiums (Abb. **B-6.5**). Morphin und alle anderen natürlich im Opium vorkommenden morphinartigen Stoffe werden auch als „**Opiate**“ bezeichnet.

Neben den **endogenen** (S. 225) gibt es auch **exogene Opioide**, die in therapeutischer oder missbräuchlicher Absicht zugeführt werden. Dazu gehören z. B. **Opioid-Analgetika**, **Loperamid** und **Methadon**.

#### B-6.5

## 6.2 Opioid-Analgetika und andere Opioidrezeptor-Agonisten

### 6.2.1 Nomenklatur und Einteilung

„**Opioide**“ ist ein Sammelbegriff für natürliche oder synthetische Stoffe mit morphinartigen Wirkungen. Morphin ist mit einem Anteil von 10% der wichtigste Inhaltsstoff des Opiums, dem getrockneten, milchigen Saft des Schlafmohns (Abb. **B-6.5**). Morphin selbst und alle anderen natürlich im Opium vorkommenden Stoffe mit morphinartigen Wirkungen (wie z. B. Codein und Noscapin) werden auch unter dem Begriff „**Opiate**“ zusammengefasst. Dieser wird fälschlicherweise häufig synonym mit dem Begriff „Opioide“ verwendet und rückt zunehmend in den Hintergrund.

Den **endogenen Opioiden** (S. 225), sog. Opioidpeptide, werden die **exogenen Opioide** gegenübergestellt, die dem Körper in therapeutischer oder missbräuchlicher Absicht zugeführt werden. Eine wichtige Untergruppe der exogenen Opioide sind die **Opioid-Analgetika**. Dabei handelt es sich um Opioidrezeptor-Agonisten, die pharmakotherapeutisch zur Schmerzlinderung verwendet werden. Andere Opioidrezeptor-Agonisten, bei denen die analgetische Wirkung nicht im Vordergrund steht, werden hier ebenfalls besprochen. Beispiele sind **Loperamid**, das wegen seiner obstipierenden Wirkung als Antidiarrhoikum verwendet wird, und **Methadon**, das einen festen Platz in der Entzugs- und Substitutionstherapie bei Heroinsüchtigen hat.

#### B-6.5 Schlafmohn (Papaver somniferum)



Zentral in der Blüte erkennt man eine unreife Kapsel, aus der durch Anritzen der Milchsaft, das sog. Opium, gewonnen wird. Dieser enthält viele verschiedene Alkaloide, u. a. Morphin, das als Prototyp der Opioid-Analgetika gilt.

(© Fotolia)

### 6.2.2 Struktur und Wirkungsmechanismus

Abb. **B-6.6** zeigt die wichtigsten Substanzen für die **vier Gruppen** der Opioid-Analgetika, die alle **Opioidrezeptor-Agonisten** sind. Für die **hohe Affinität** zu den Opioid-Rezeptoren ist die rot markierte Struktur in Abb. **B-6.6** verantwortlich (s. a. Tab. **B-6.1**).

### 6.2.2 Struktur und Wirkungsmechanismus

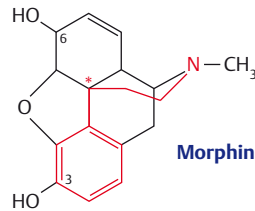
Nach der chemischen Struktur unterscheidet man bei den Opioid-Analgetika **vier Wirkstoffgruppen**. Abb. **B-6.6** zeigt die wichtigsten Gruppenvertreter zusammen mit der Strukturformel von jeweils einer prototypischen Substanz. Wichtige gemeinsame Strukturelemente aller Substanzen sind die rot markierten Molekülabschnitte sowie das asymmetrische Kohlenstoffatom. Da es sich um **Opioidrezeptor-Agonisten** handelt, werden ihre Wirkungen von Opioidrezeptoren vermittelt. Für die **hohe Affinität** zu diesen Rezeptoren ist die dreidimensionale Struktur der in Abb. **B-6.6** rot markierten Teile der Moleküle verantwortlich, die derjenigen der aminoterminalen Aminosäuresequenz der Opioidpeptide (betrifft insbesondere das N-terminale Tyrosin) sehr ähnlich ist (Tab. **B-6.1**).

### B-6.6 Die vier Gruppen von Opioid-Analgetika und die Struktur von jeweils einem prototypischen Vertreter

#### 1. Morphin-Derivate

##### Morphin

Hydromorphin  
Heroin (3,6-Diacetylmorphin)  
Buprenorphin

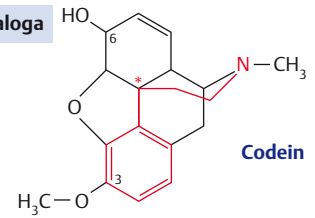


Morphin

#### 2. Codein-Derivate und Struktur-Analoga

##### Codein

Dihydrocodein  
Oxycodon  
Tramadol

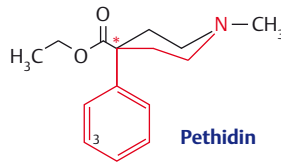


Codein

#### 3. Phenylpiperidine und Struktur-Analoga

##### Pethidin

Loperamid  
Fentanyl  
Tilidin

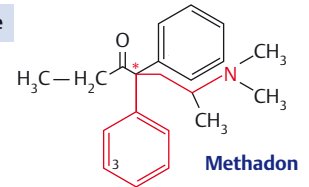


Pethidin

#### 4. Diphenylalkylamine

##### Methadon

Piritramid



Methadon

Die chemische Struktur der gezeigten Verbindungen entfernt sich von Gruppe 1 bis 4 zunehmend von der des Morphins. Die rot markierten Abschnitte der Morphinstruktur finden sich jedoch bei allen Gruppen wieder. Ein weiteres wichtiges Strukturmerkmal ist das asymmetrische Kohlenstoffatom (mit rotem Stern markiert), das in den wirksamen Molekülen in der S(-)-Konfiguration vorliegt.

## 6.2.3 Wirkungen

Eine Übersicht über die durch Aktivierung der verschiedenen Opioidrezeptoren vermittelten Wirkungen gibt Tab. B-6.2. Prinzipiell kann zwischen zentralen und peripheren Wirkungen unterschieden werden.

## 6.2.3 Wirkungen

Eine Übersicht über die Opioidrezeptor-vermittelten Wirkungen gibt Tab. B-6.2.

### B-6.2 Synopsis der von Opioidrezeptoren vermittelten Wirkungen der Opioid-Analgetika

μ-Rezeptoren	δ-Rezeptoren	κ-Rezeptoren
Analgesie (hauptsächlich)	Anxiolyse	Dysphorie
Anxiolyse	Sedierung	Miosis
Sedierung	Euphorie	Diurese
Euphorie	Obstipation	Analgesie (untergeordnet)
Atemdepression	Analgesie (untergeordnet)	
Miosis		
Prolaktinspiegel im Plasma ↑		
Antidiurese		
Obstipation		

### B-6.2

## Zentrale Wirkungen

**Analgetische Wirkung:** Sie geht hauptsächlich auf die Aktivierung von **μ-Rezeptoren** im Thalamus, den Amygdalae und in den spinalen Synapsen des aufsteigenden nozizeptiven Neuronensystems zurück. Auch κ- und δ-Rezeptoren vermitteln analgetische Wirkungen.

► **Merke.** Opiode sind die einzigen Analgetika, die auch bei sehr starken Schmerzen noch ausreichend wirksam sind.

Opiode vermindern die Schmerzintensität und unterdrücken auch die emotionale Bewertung der Schmerzempfindung. Der Schmerz wird zwar noch wahrgenommen, verliert aber seinen bedrohlichen Charakter. Diese Effekte sind Folge der Hemmung der Fortleitung nozizeptiver Reize im Hinterhorn des Rückenmarks, der Hemmung der supraspinalen Schmerzverarbeitung sowie der Aktivierung des absteigenden antinozizeptiven Neuronensystems.

Nach der Art ihrer agonistischen Eigenschaften (S.25) unterscheidet man **drei Gruppen von Opioid-Analgetika**:

- **Volle Agonisten:** Sie gleichen in ihrer analgetischen Maximalwirkung, ablesbar am Maximum der Dosis-Wirkungs-Kurve auf der y-Achse (Abb. B-6.7), der Referenzsubstanz Morphin. Zu den vollen Agonisten gehören Morphin, Fentanyl, Oxycodon, Methadon und Pethidin.

## Zentrale Wirkungen

**Analgetische Wirkung:** Sie beruht v. a. auf der Aktivierung von **μ-Rezeptoren**.

► **Merke.**

Opiode vermindern die Schmerzintensität und verändern zudem die emotionale Bewertung der Schmerzempfindung.

Abhängig von ihren agonistischen Eigenschaften (S. 25) unterscheidet man **drei Gruppen von Opioid-Analgetika**:

- **Volle Agonisten:** Sie gleichen in ihrer analgetischen Maximalwirkung (Abb. B-6.7) dem Morphin. Beispiele sind Morphin, Fentanyl, Oxycodon, Methadon und Pethidin.
- **Partielle Agonisten:** Sie haben eine geringere analgetische Maximalwirkung als Morphin (Abb. B-6.7). Beispiele sind Buprenor-

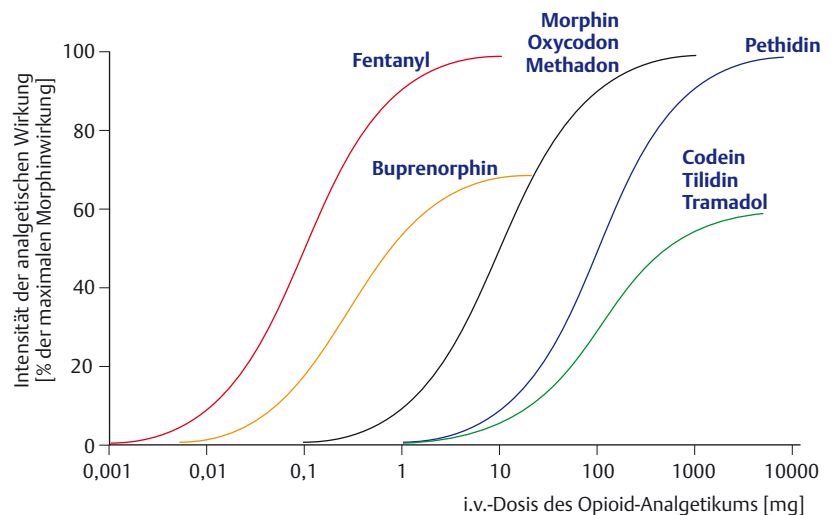
phin, Codein, Tilidin und Tramadol. Bei ihnen beobachtet man den sog. **Ceiling-Effekt**, der auch die atemdepressive Wirkung betrifft.

- **Gemischter Agonist-Antagonist:** Busprenorphin wirkt agonistisch und antagonistisch an verschiedenen Opiodrezeptoren.

Die Potenz (S. 28) eines Opioid-Analgetikums (Abb. B-6.7) ergibt sich aus dem Vergleich äquianalgetischer Dosierungen – man sucht z. B. die Dosis eines Opioids, die die gleiche analgetische Wirkung hat wie 10 mg Morphin. Die **relative Potenz (RP)** des Opioids entspricht dann dem Verhältnis der beiden Dosierungen (RP von Morphin = 1).

• B-6.7

• B-6.7 Schematische Dosis-Wirkungs-Kurven für die analgetische Wirkung einiger Opioid-Analgetika



Gezeigt sind drei Dosis-Wirkungs-Kurven für volle Agonisten (Fentanyl, Morphin/Oxycodon/Methadon und Pethidin) sowie zwei Dosis-Wirkungs-Kurven für partielle Agonisten (Buprenorphin und Codein/Tilidin/Tramadol). Aus der Lage der Dosis-Wirkungs-Kurven auf der **Dosisachse** (x-Achse) lässt sich die **Potenz** dieser Stoffe als Analgetika ablesen: Fentanyl ist hochpotent, Tramadol ist niedrigpotent. Die **analgetische Wirksamkeit** zeigt sich in der Höhe des Maximums der Kurve auf der **Wirkungsachse** (y-Achse): volle Agonisten haben eine hohe und partielle Agonisten eine geringe Maximalwirkung.

► Merke.

► Merke. Grundsätzlich gilt: Je größer die relative Potenz, desto niedriger ist die Dosis, die für einen definierten analgetischen Effekt notwendig ist.

Die Zahlen für die relative Potenz (Tab. B-6.3) der Opioid-Analgetika gelten nur für die i. v.-Applikation. Für die orale Gabe sind nur Werte für Oxycodon (RP = 2) und für Hydromorphon (RP = 7,5) bekannt.

Tab. B-6.3 bietet eine Übersicht über **stark** und **schwach wirksame Opioid-Analgetika**.

Bezogen auf die Potenz von Morphin können Opioid-Analgetika entweder hochpotent (RP > 1), äquipotent (RP = 1) oder niedrigpotent (RP < 1) sein (Tab. B-6.3). Die Zahlen für die relative Potenz der Opioid-Analgetika gelten nur für die i. v.-Applikation. Leider wurden sie für oral applizierte Opioid-Analgetika nur unvollständig ermittelt. Bekannt ist, dass die RP für orales Oxycodon 2 und für orales Hydromorphon 7,5 beträgt.



Gemäß einer klinischen Einteilung unterscheidet man zwischen **zwei Gruppen von Opioid-Analgetika** (Tab. B-6.3):

- **Stark wirksame Opioid-Analgetika:** In diese Gruppe gehören alle vollen Agonisten am  $\mu$ -Rezeptor sowie der hochpotente partielle Agonist Buprenorphin.
- **Schwach wirksame Opioid-Analgetika:** Hierher gehören die partiellen Agonisten Codein, Dihydrocodein, Tilidin und Tramadol.

≡ B-6.3 Klassifikation und wesentliche Eigenschaften der wichtigsten Opioid-Analgetika

≡ B-6.3

Substanz	Potenz (relativ zu Morphin)	voller/partieller Agonist	unterliegt der BtMVV <sup>1)</sup>
<b>stark wirksame Opioid-Analgetika</b>			
Sufentanil	1000	voller Agonist	ja
Remifentanil	300	voller Agonist	ja
Fentanyl	100	voller Agonist	ja
Alfentanil	10	voller Agonist	ja
Buprenorphin	25	partieller Agonist	ja
Hydromorphon	5	voller Agonist	ja
Oxycodon	1	voller Agonist	ja
Methadon	1	voller Agonist	ja
Morphin	1	voller Agonist	ja
Piritramid	0,7	voller Agonist	ja
Pethidin	0,1	voller Agonist	ja
<b>schwach wirksame Opioid-Analgetika</b>			
Tilidin	~ 0,1	partieller Agonist	nein
Dihydrocodein	~ 0,1	partieller Agonist	nein
Codein	0,1	partieller Agonist	nein
Tramadol	0,1	partieller Agonist	nein

<sup>1)</sup> Betäubungsmittelverschreibungsverordnung

**Sedativ-hypnotische und anxiolytische Wirkung:** Die Aktivierung von  $\mu$ -Rezeptoren verursacht eine Hemmung der Impulsausbreitung in der Formatio reticularis. Wachheit und Aufmerksamkeit werden dadurch vermindert. Eine Überdosierung von Opioiden führt zum Koma. Die Kombination mit Sedativa oder Narkotika verstärkt diese Wirkung. Dieser synergistische Effekt wird in der Anästhesiologie ausgenutzt. Pethidin kann auch zentral erregend wirken, weil es selbst (und ganz besonders sein Metabolit Norpethidin) atropinähnliche Effekte hat und Muskarinrezeptoren antagonisiert.

**Euphorisierende Wirkung:** Sie äußert sich in Wohlbefinden verbunden mit einem Lust- und Glücksgefühl, gehobener Stimmung und starkem Selbstwertgefühl. Für solche Effekte sind höhere Opioid-Plasmaspiegel als für die analgetische Wirkung erforderlich. Sie gehen auf die **Aktivierung der mesolimbischen dopaminergen Belohnungsbahn** (S.269) zurück. Diese Bahn steht im Mittelhirn unter dem tonisch hemmenden Einfluss GABAerger Interneurone, deren Zellkörper  $\mu$ - und  $\delta$ -Rezeptoren tragen. Die Erregung dieser Rezeptoren enthemmt die Belohnungsbahn, wodurch in ihrem Innervationsgebiet (Nucleus accumbens) vermehrt Dopamin freigesetzt wird. Die **Dopaminfreisetzung im N. accumbens** ist also das neurochemische Korrelat der Euphorie. Sie wird für das Abhängigkeitspotenzial (S.350) der Opiode verantwortlich gemacht.

Eine **dysphorisierende Wirkung** spielt heute keine große Rolle mehr, da sie in relevantem Maße nur bei Anwendung des inzwischen nicht mehr zugelassenen  **$\kappa$ -Agonisten Pentazocin** auftrat. Die Aktivierung von  $\kappa$ -Rezeptoren auf Nervenfasern der Belohnungsbahn hemmt die Dopaminfreisetzung im N. accumbens und führt so zu einer **Hemmung des mesolimbischen Belohnungssystems**. Alle übrigen Opioid-Analgetika sind nur sehr schwache  $\kappa$ -Agonisten.

**Sedativ-hypnotische und anxiolytische Wirkung:** Die Aktivierung von  $\mu$ -Rezeptoren führt zu einem Absinken der Wachheit und Aufmerksamkeit bis hin zum Koma. Pethidin kann auch zentral erregend wirken.

**Euphorisierende Wirkung:** Für eine euphorisierende Wirkung sind höhere Opioid-Plasmaspiegel als für eine analgetische Wirkung erforderlich. Die Euphorie entsteht durch die **Aktivierung der mesolimbischen dopaminergen Belohnungsbahn** (S.269), die zu einer **Dopaminfreisetzung im N. accumbens** führt. Sie ist wohl für das Abhängigkeitspotenzial (S.350) der Opiode verantwortlich.

Eine **dysphorisierende Wirkung** entsteht durch die **Hemmung des mesolimbischen Belohnungssystems**. Sie tritt nur bei dem nicht mehr zugelassenen  **$\kappa$ -Agonisten Pentazocin** auf.

**Atemdepressive Wirkung:** Die Erregung von  $\mu$ -Rezeptoren in der Medulla oblongata vermindert die Empfindlichkeit des Atemzentrums für die Stimulation durch  $\text{CO}_2$ . Bei partiellen Agonisten ist die Atemdepression geringer als bei vollen Agonisten (S. 229).

**Antitussive Wirkung:** Bei dieser Wirkung ist die Beteiligung von Opioidrezeptoren unsicher. Näheres zu den antitussiv wirkenden Opioiden (S. 240).

**Miotische Wirkung (Abb. B-6.8b):** Die Engstellung der Pupillen ist  $\mu$ - und  $\kappa$ -Rezeptorvermittelt.

► Klinischer Bezug.

⊙ B-6.8

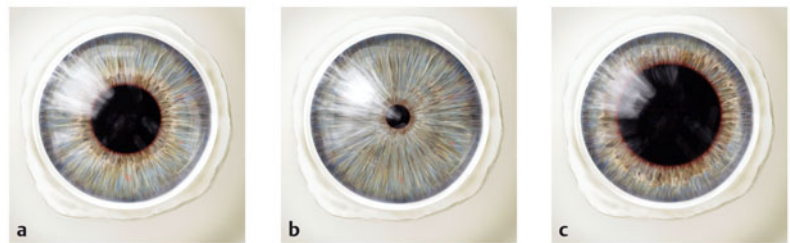
**Atemdepressive Wirkung:** Die Erregung von  $\mu$ -Rezeptoren in der Medulla oblongata vermindert die Empfindlichkeit des Atemzentrums für die stimulierende Wirkung von  $\text{CO}_2$ . Die Atemfrequenz und das Atemzugvolumen nehmen ab und der  $\text{pCO}_2$ -Wert im Blut steigt. Die Atemdepression kann bei Opioid-Intoxikationen tödlich sein. Bei partiellen Agonisten ist das Maximum der Atemdepression geringer als bei vollen Agonisten (S. 229), da ihr partiell-agonistischer Effekt nicht nur auf die analgetische Wirkung beschränkt ist.

**Antitussive Wirkung:** Bei dieser Wirkung ist die Beteiligung von Opioidrezeptoren unsicher. Morphin ist im gleichen Dosisbereich analgetisch und antitussiv wirksam. Pethidin hat auch in hohen Dosierungen kaum antitussive Wirkungen. Codein hemmt den Hustenreflex in niedrigeren Dosierungen (20–30 mg) als die Schmerzwahrnehmung (60–120 mg). Dextromethorphan (ein Codein-Analogon) wirkt antitussiv, ohne mit Opioidrezeptoren zu interagieren. Näheres zu den antitussiv wirkenden Opioiden (S. 240).

**Miotische Wirkung (Abb. B-6.8b):** Die Engstellung der Pupillen ist  $\mu$ - und  $\kappa$ -Rezeptorvermittelt und geht auf die Aktivierung des parasympathischen Kerngebiets des N. oculomotorius (Edinger-Westphal-Kern) mit konsekutiver Kontraktion des M. sphincter pupillae zurück.

► Klinischer Bezug. Die **stecknadelkopfgroße Pupille** ist pathognomonisch für eine Morphin- oder Heroingiftung.

⊙ B-6.8 Opioidbedingte Miosis



a Normale Pupillenweite

b Miosis

c Mydriasis

(aus Prometheus, LernAtlas der Anatomie; Kopf, Hals und Neuroanatomie, Thieme, 2015)

**Emetische Wirkung:** Übelkeit und Erbrechen entstehen durch Stimulation der **chemorezeptiven Triggerzone** in der **Area postrema** der Rautengrube. Durch Dopamin- $\text{D}_2$ -Rezeptor-Antagonisten können sie unterdrückt werden.

**Endokrinologische Wirkungen:**  $\mu$ -Rezeptoren-Agonisten hemmen die Dopaminfreisetzung im Hypothalamus und verursachen damit eine **Erhöhung der Prolaktinspiegel im Plasma**.  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten steigern auch die **ADH-Freisetzung**, während  $\kappa$ -Rezeptor-Agonisten das Gegenteil bewirken. Morphin senkt die Ausschüttung von **CRH** und **GRH**.

**Kardiovaskuläre Wirkungen:** Opiode verursachen eine **Bradykardie** und über verschiedene Mechanismen eine **Hypotonie**.

**Emetische Wirkung:** Übelkeit und Erbrechen kommen durch direkte Stimulation der **chemorezeptiven Triggerzone** in der **Area postrema** der Rautengrube zustande. Die Art der beteiligten Rezeptoren ist unklar. Das morphininduzierte Erbrechen kann durch Gabe von Dopamin- $\text{D}_2$ -Rezeptor-Antagonisten (S. 560), z. B. Metoclopramid, unterdrückt werden.

**Endokrinologische Wirkungen:** Agonisten von  $\mu$ -Rezeptoren hemmen die Dopaminfreisetzung im Hypothalamus (Eminentia mediana). Da die Prolaktinsekretion in der Hypophyse durch hypothalamisch gebildetes Dopamin gehemmt wird, führen Stoffe wie Morphin zu einer Enthemmung dieses Systems und schließlich zu einer **Erhöhung der Prolaktinspiegel im Plasma**. Klinische Folgen einer solchen Hyperprolaktinämie können bei der Frau ein Ausbleiben des Eisprungs und der Menstruation sowie eine Galaktorrhö sein. Beim Mann kann es zu Libido- und Potenzverlust kommen.  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten steigern auch die Freisetzung des **antidiuretischen Hormons** und haben somit antidiuretische Wirkungen, während  $\kappa$ -Rezeptor-Agonisten das Gegenteil bewirken. Morphin vermindert außerdem die Ausschüttung des **Corticotropin- und Gonadotropin-Releasing-Hormons** im Hypothalamus.

**Kardiovaskuläre Wirkungen:** Opiode erhöhen den Vagotonus und führen dadurch zu einer **Bradykardie**. Außerdem bewirken sie eine (orthostatische) **Hypotonie**, indem sie die venösen Kapazitätsgefäße dilatieren (u. a. durch Verminderung des zentralen Sympathikotonus), die Vorlast senken und den Barorezeptorreflex hemmen.