

1.5 Analgetika

Unter Analgetika versteht man Substanzen, die in therapeutischen Dosen die *Schmerzempfindung verringern* bzw. *unterdrücken*, ohne eine allgemein narkotische Wirkung (s. S. 274) zu besitzen. Aufgrund von Wirkungsstärke, Wirkungsmechanismus und Nebenwirkungen werden zwei Gruppen von Analgetika unterschieden:

- *Opioid-Analgetika* (opioide Analgetika, Opioide, Opiate, Narkoanalgetika, Hypnoanalgetika, stark wirkende Analgetika) mit *vorwiegend zentraler*, daneben aber auch peripherer Wirkung,
- *nicht-opioide Analgetika* („kleine“ Analgetika) mit peripherer und zentraler Wirkung sowie gleichzeitig *antipyretischen* und vielfach auch *antiphlogistischen*, *antirheumatischen Eigenschaften*.

Die frühere Einteilung in zentrale, stark wirksame und periphere, schwach wirksame Analgetika ist aufgrund neuer Erkenntnisse überholt (s.u.).

1.5.1 Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes

Schmerz ist eines der häufigsten Symptome einer lokalen Gewebeschädigung oder einer Krankheit und ist auch der häufigste Grund für einen Arztbesuch. Beispielsweise klagte 1997 jeder 2. Bundesbürger zumindest zeitweise über Rückenschmerzen. Zwar übt Schmerz, speziell akuter Schmerz (s. u.), vielfach eine *nützliche Warn- und Schutzfunktion* aus und ist für den Arzt ein wichtiges Leitsymptom in der Diagnosefindung, er kann aber auch, besonders wenn er chronisch wird, ohne Nutzen und quälend sein. Für den betroffenen Patienten ist Schmerz stets belastend, so dass er sich von ihm zu befreien sucht. Einer konsequenten Beseitigung von Schmerzen kommt daher besondere Bedeutung zu. Bei manchen Erkrankungen, z.B. bei malignen Tumoren in der Endphase, ist eine adäquate Schmerzbehandlung häufig die einzige wertvolle ärztliche Maßnahme.

Schmerzempfindlich sind neben der gesamten äußeren Haut und großen Teilen der Schleimhaut zahlreiche Gewebe bzw. Organe im Körperinnern, doch gibt es auch Organe ohne Schmerzrezeptoren, z.B. das Gehirn.

1.5.1.1 Schmerzursachen, Schmerztypen

Schmerz ist eine Sinneswahrnehmung und entsteht, wenn mechanische, thermische, chemische oder elektrische Reize einen Schwellenwert (Schmerzschwelle) überschreiten und dadurch (meist) zu einer *Gewebeschädigung* mit *Freisetzung von Schmerzmediatoren* (allogenen Substanzen, s.u.) sowie konsekutiv zur Bildung von (afferenten) Schmerzimpulsen führen. Die Auslösung, Weiterleitung und zentrale Verarbeitung der Schmerzimpulse wird als **Nozizeption** bezeichnet. Schmerz kann allerdings auch durch starke Stimulation schmerzvermittelnder Nervenfasern ohne Zellschädigung ausgelöst werden.

Nach ihrer *Ätiologie* und *Pathophysiologie* lassen sich bei Schmerzen folgende wichtige *Schmerztypen* unterscheiden:

Der **physiologische Nozizeptorschmerz** entsteht als Warnsignal bei Einwirkung mechanischer (z.B. Druck), chemischer (z.B. Säure) oder thermischer (z.B. Hitze) Reize auf *gesundes Gewebe*. Die Schmerzreaktion wird durch die *Erregung sensorischer Endigungen* von Nozizeptoren („Schmerzrezeptoren“) ausgelöst. Sie führt meist zu einer sofortigen motorischen Reflexreaktion (z.B. Wegziehen der Hand bei Berührung einer heißen Herdplatte), um eine Gewebeschädigung zu vermeiden (vgl. Abb. B 1–22 A).

Der **pathophysiologische Nozizeptorschmerz** entsteht im Rahmen von *Gewebeschädigungen* oder *Entzündungen* und kann sich als *Ruhschmerz*, *Hyperalgesie* und/oder *Allodynie* äußern. Unter *Hyperalgesie* versteht man eine verstärkte Schmerzempfindung auf einen noxischen Reiz, wobei eine Hyperalgesie am Ort der Gewebeschädigung als *primäre Hyperalgesie* und eine in der Nachbarschaft der Läsion als *sekundäre Hyperalgesie* bezeichnet wird. Die Mechanismen der primären und sekundären Hyperalgesie sind komplex und beruhen auf *peripheren* und *zentralen Sensibilisierungsvorgängen* im schmerzverarbeitenden System. Lässt sich Schmerz durch Reize auslösen, die normalerweise nicht schmerzhaft sind, spricht man von *Allodynie* (z.B. Berührungsschmerz bei Sonnenbrand, vgl. Abb. B 1–22 B).

Neuropathische Schmerzen entstehen, wenn *periphere Nerven* durch *Quetschung*, *Kompression* (z.B.

Bandscheibenvorfall), *Durchtrennung* (z.B. Amputation), *Entzündung* (z.B. Gürtelrose) oder *metabolische Störungen* (z.B. Diabetes mellitus) geschädigt werden. Diese Schmerzen haben einen abnormalen Charakter, können sehr quälend und von motorischen

und sensorischen Ausfallerscheinungen begleitet sein. Schmerzen, die durch Schädigung *zentralnervöser Neurone* entstehen, werden als *zentrale Schmerzen* bezeichnet. Sonderformen des zentralen Schmerzes sind *Phantomschmerzen* bzw. *Deafferenzierungs-*

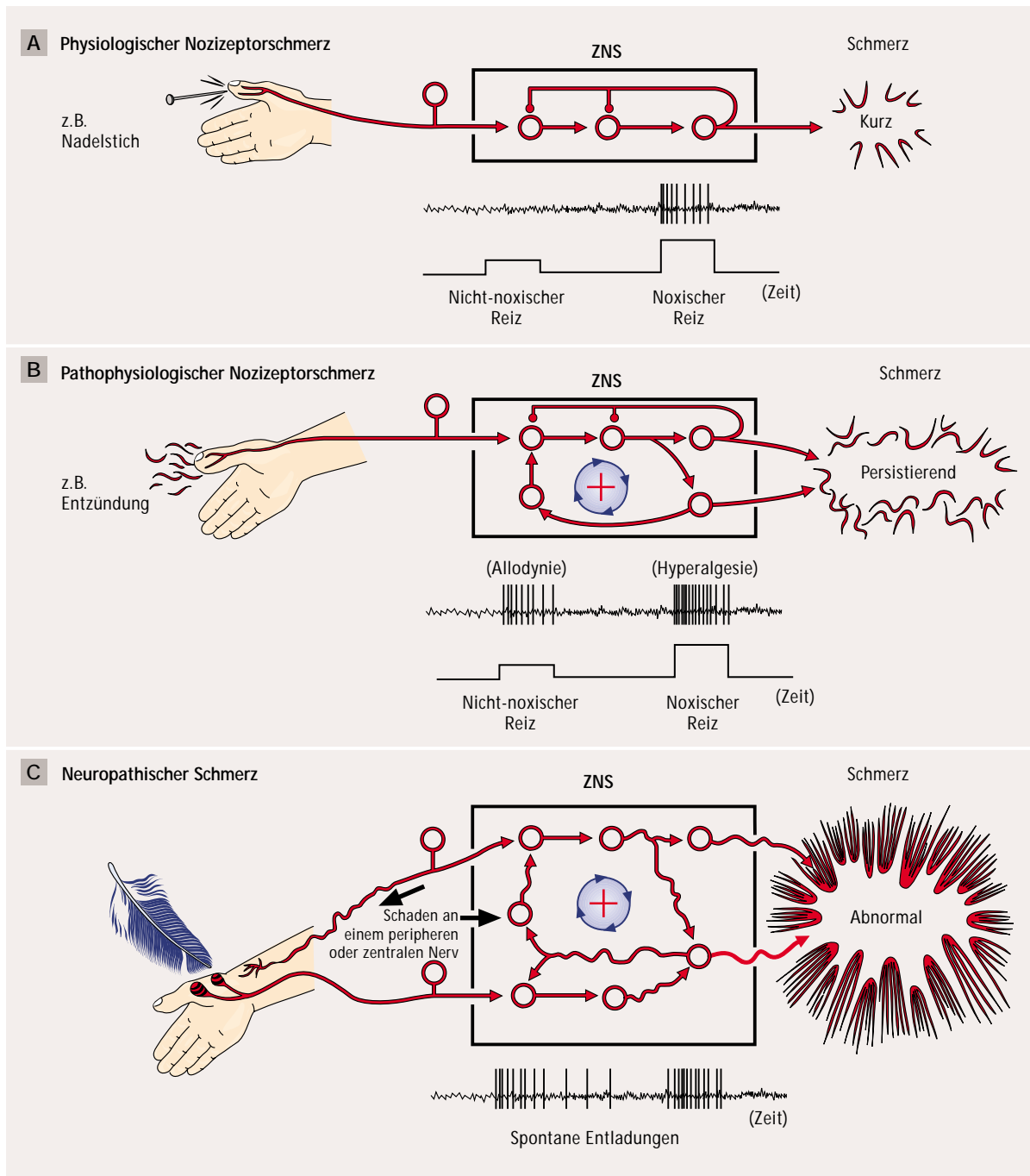


Abb. B 1–22. Schmerztypen nach ihrer Ätiologie und Pathogenese (nach Cervero et al. und Schaible et al.). A: *Physiologischer Nozizeptorschmerz*. Aktionspotentiale treten erst nach einem noxischen Reiz auf. B: *Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz*. Bereits nicht-noxische Reize lösen Aktionspotentiale aus (Allodynie), noxische Reize führen zu mehr Aktionspotentialen (Hyperalgesie). C: *Neuropathischer Schmerz*. Spontane Entladungen nach Nervenläsionen

schmerzen, die durch abnormale Erregbarkeit und Aktivität von Rückenmarkshinterhornneuronen wegen fehlender afferenter Impulse (z.B. nach Amputation) zustande kommen (vgl. Abb. B 1–22 C).

1.5.1.2 Schmerzqualitäten

Nach seinem Entstehungsort lässt sich Schmerz auch in *somatischen* und *viszeralen* Schmerz einteilen.

Von **somatischem Schmerz**, der nochmals in die zwei Qualitäten

- *Oberflächenschmerz* und
- *Tiefenschmerz*

unterteilt wird, spricht man dann, wenn die Schmerzempfindung von *Haut, Muskeln, Gelenken, Knochen* oder vom *Bindegewebe* ausgeht. Ist der Reiz in der Haut lokalisiert, so bezeichnet man die dadurch ausgelöste Empfindung als *Oberflächenschmerz*. Der von Muskeln, Gelenken, Knochen und Bindegewebe kommende Schmerz wird dagegen *Tiefenschmerz* genannt.

Der *Oberflächenschmerz*, der etwa nach einem Einstich mit einer Nadel in die Haut entsteht, hat einen hellen Charakter, ist gut lokalisierbar und klingt nach Beendigung des Reizes schnell ab. Die Bedeutung des sog. *ersten Schmerzes* liegt vor allem darin, dass er gewöhnlich eine reflektorische Fluchtreaktion einleitet, wie etwa das Wegziehen des Beines beim Tritt auf einen spitzen Gegenstand, und damit den Organismus vor weiterem Schaden bewahrt. Diesem ersten Schmerz folgt oft, insbesondere bei hohen Reizintensitäten, nach kurzer Pause ein *zweiter Schmerz* von dumpfem oder brennendem Charakter, der schwer zu lokalisieren ist und langsam abklingt.

Der *Tiefenschmerz* wird ebenfalls als dumpf empfunden, ist schwer lokalisierbar und strahlt meist in die Umgebung aus. Das bekannteste Beispiel des Tiefenschmerzes ist der *Kopfschmerz*, der in seinen vielfältigen Formen wohl die häufigste Schmerzform darstellt.

Zweiter Schmerz oder Tiefenschmerz sind vielfach von affektiven und vegetativen Reaktionen wie Unlust, Übelkeit, Schweißausbruch und Blutdruckabfall begleitet.

Der **viszerale** oder **Eingeweide-Schmerz** ähnelt in seinem dumpfen Charakter und in den begleitenden vegetativen Reaktionen dem Tiefenschmerz. Er tritt u.a. bei Dehnung der Bauchorgane, Spasmen der glatten Muskulatur, Mangeldurchblutung und entzündlichen Erkrankungen auf.

Neben dem Entstehungsort ist auch die *Dauer des Schmerzes* ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung

des Schmerzes. Der **akute Schmerz** hat eine begrenzte Dauer und klingt nach Beseitigung der auslösenden Schädigung schnell ab. Er ist in der Regel gut lokalisierbar und in seinem Ausmaß von der Reizintensität abhängig. Diese Schmerzform hat eine eindeutige Warnfunktion.

Der **chronische Schmerz** tritt entweder in der Form des *Dauerschmerzes* (z.B. Rückenschmerzen, Tumorschmerzen) oder des *ständig wiederkehrenden Schmerzes* (z.B. Migränekopfschmerzen, Herzschmerzen bei Angina pectoris) auf. Im Allgemeinen wird ein Schmerz erst dann als chronisch angesehen, wenn die Beschwerden länger als drei Monate bestehen. Psychische und soziale Faktoren sind von wesentlicher Bedeutung. Chronische Schmerzen können im Laufe der Zeit gegenüber der zugrundeliegenden Störung ganz in den Vordergrund treten und damit ein *eigenständiges Krankheitssyndrom* bilden.

1.5.1.3 Schmerzreaktionen

Schmerz ist, wie oben erwähnt, vielfach von *vegetativen Reaktionen* begleitet. In der Regel kommt es zu einer Aktivierung des Sympathikus und zur Ausschüttung von Catecholaminen (s. S. 329 ff.). Die Herzfrequenz nimmt zu, der Blutdruck steigt an, die Pupillen erweitern sich. Sehr ausgeprägt sind die vegetativen Reaktionen bei viszeralen Schmerzen, z.B. bei einer Gallenkolik, die von Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch und Blutdruckabfall begleitet sind.

Daneben löst der Schmerzreiz auch *motorische Reaktionen* aus. Hierzu zählt die bereits genannte Fluchtreaktion. Außerdem können Tiefenschmerz und viszeraler Schmerz u.U. Muskelverspannungen verursachen.

Schließlich hat der Schmerz eine *affektive (emotionale)* Komponente, deren Ausprägung individuell und situationsbedingt stark variiert (s. Schmerzbewertung).

1.5.1.4 Schmerzbewertung

Es ist allgemein bekannt, dass gleiche Schmerzreize von verschiedenen Personen sehr unterschiedlich bewertet werden: Während der eine bereits von starken (bis unerträglichen) Schmerzen spricht, gibt der andere nur geringe Schmerzen an. Neben einer wahrscheinlich unterschiedlichen Aktivität des schmerzhemmenden Systems ist hierfür eine *differente emotionale, affektive Schmerzverarbeitung* verantwortlich. Daher ist es auch möglich, manche Schmerzzustände mit *Psychopharmaka* günstig zu beeinflus-

sen. Diese wirken meist selbst nicht direkt analgetisch, verändern aber das *Schmerzempfindnis*. („Es tut zwar noch weh, aber ich empfinde den Schmerz nicht mehr als so quälend.“) Neben *Neuroleptika* (s. S. 160 ff.) haben sich für diese Indikationen *tricyclische Antidepressiva* (s. S. 171 ff.) bewährt (sog. *Ko-Analgetika* oder *adjuvante Schmerztherapeutika*).

1.5.1.5 Schmerzmediatoren

Wie bereits beschrieben, ist der *adäquate Reiz* für eine Schmerzempfindung eine *Gewebeschädigung* oder eine *Störung des Gewebestoffwechsels*. Dabei werden körpereigene Substanzen aus den geschädigten Zellen, sog. *Schmerzmediatoren*, freigesetzt, die Nozizeptoren stimulieren bzw. sensibilisieren.

Nach einer Gewebeschädigung treten *Wasserstoffionen* aus den zerstörten Gewebszellen aus. Bei einer Erniedrigung des pH-Wertes unter 6 kommt es allmählich zu einer Schmerzempfindung, die bei einem weiteren Anstieg der H^+ -Konzentration zunimmt. Eine ähnliche Wirkung haben auch *Kaliumionen*, die ebenfalls aus dem Intrazellularraum austreten und im Interstitium bei Konzentrationen >20 mmol/l eine Schmerzempfindung auslösen (Abb. B 1–23 A). Weiterhin tritt *Bradykinin* (s. S. 474 f.) aus und *Prostaglandine* (s. S. 467 ff.) werden synthetisiert. *Diese sensibilisieren Nozizeptoren und fördern die Erregungsübertragung nozizeptiver Impulse im Zentralnervensystem*. Darüber hinaus werden *Neuropeptide* (vor allem *Substanz P*) aus den peripheren Terminalen der Nozizeptoren, *Histamin* (s. S. 455 f.) aus Mastzel-

len und *Serotonin* (s. S. 462 f.) aus Thrombozyten freigesetzt. *Substanz P* aktiviert *Mastzellen*, erzeugt eine präkapilläre Vasodilatation und eine postkapilläre Plasmaextravasation (Abb. B 1–23 B). *Serotonin* ist in der *Peripherie* die effektivste „schmerzzeugende“ Substanz aus der Transmittergruppe. (Im *Zentralnervensystem* wirken von den Raphe-Kernen ausgehende serotonerge Neurone dagegen schmerzhemmend; s.u.). Entzündung und Sensibilisierung der Nozizeptoren können sich so weiter ausbreiten (Abb. B 1–23 C).

Auch *Acetylcholin sensibilisiert in niedrigen Konzentrationen die Nozizeptoren* für andere Schmerzmediatoren, so dass es zusammen mit Substanzen, die in der entsprechenden Konzentration allein unwirksam sind, Schmerzen auslösen kann. In *hohen Konzentrationen* wirkt Acetylcholin als *eigenständiger Schmerzmediator*.

1.5.1.6 Schmerzafferenzen, zentrale Leitung und Verarbeitung der Schmerzsignale

Die von den Nozizeptoren der Haut ausgehenden Nervenimpulse werden über markhaltige *A δ* - und marklose *C-Fasern* zum Rückenmark geleitet (Abb. B 1–24). Auch die Nozizeptoren in der Skelettmuskulatur und den Gelenken geben ihre Signale über *A δ* - und *C-Fasern* zum Rückenmark weiter. Die Leitung von Schmerzimpulsen, die von den Eingeweiden kommen, erfolgt dagegen vorwiegend über *C-Fasern*.

Die afferenten Fasern enden im Hinterhorn des Rückenmarks und werden dort direkt oder über ein

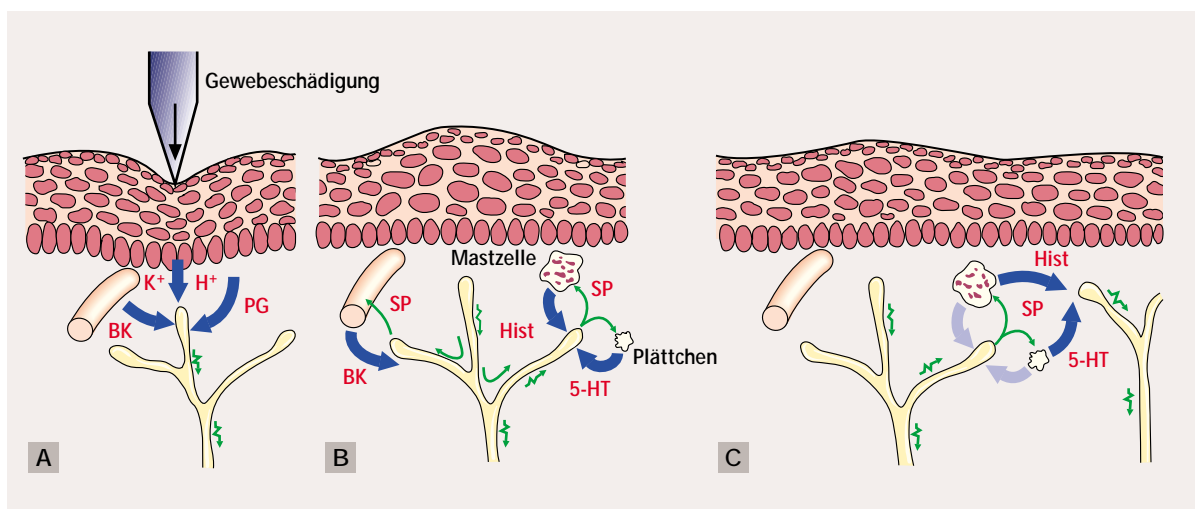


Abb. B 1–23. Mediatoren, die eine Aktivierung (A), Sensibilisierung (B) und Ausbreitung (C) der Sensibilisierung von Nozizeptoren erzeugen können. *BK* Bradykinin; *PG* Prostaglandin; *SP* Substanz P; *Hist* Histamin; *5-HT* Serotonin (nach Jänig)

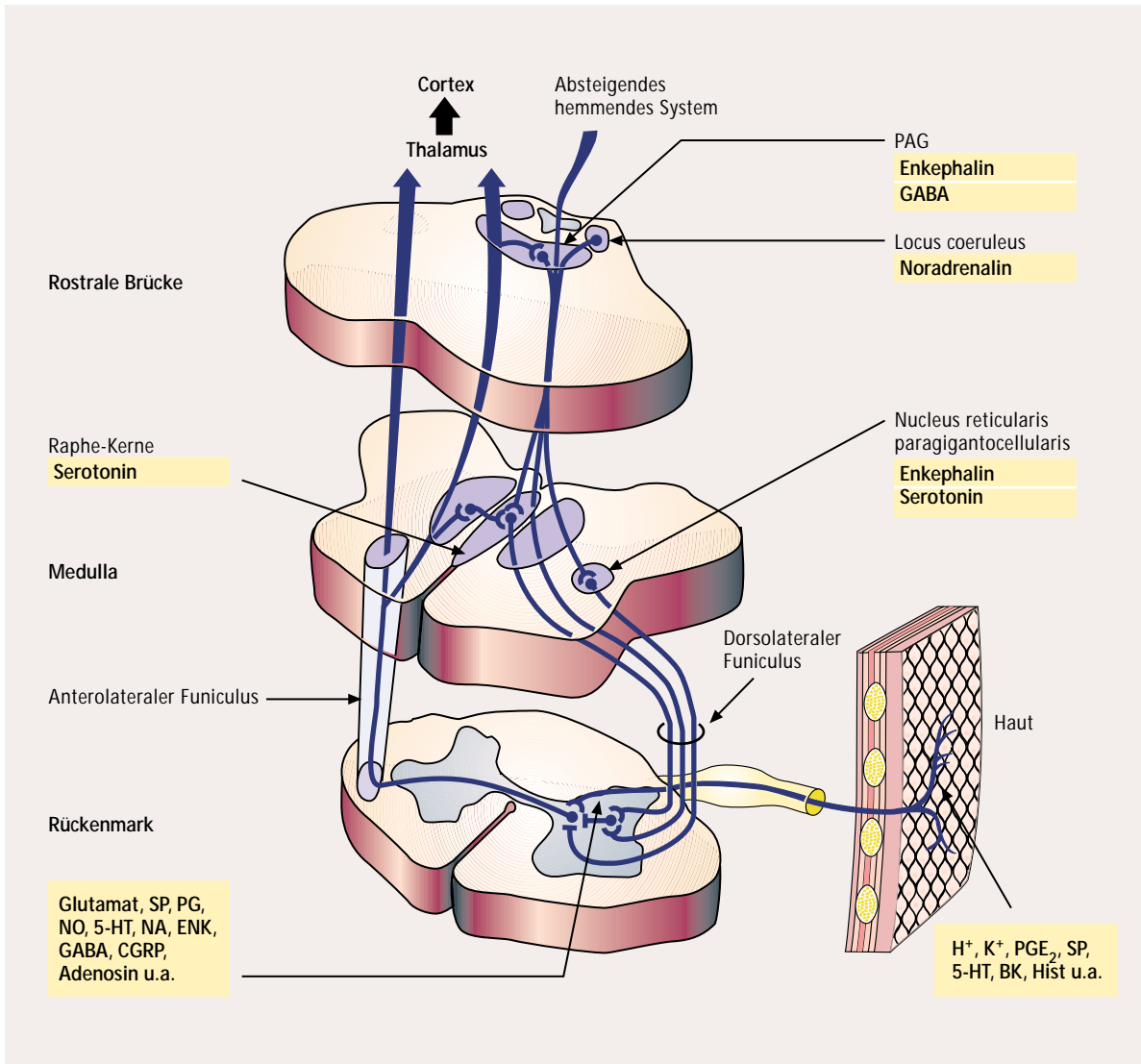


Abb. B 1–24. Aufsteigendes nozizeptives und absteigendes antinozizeptives System. PAG zentrales Höhlengrau (periaquäduktales Grau); BK Bradykinin; Hist Histamin; SP Substanz P; NA Noradrenalin; NO Stickstoffmonoxid; PAG zentrales Höhlengrau; PG Prostaglandin; 5-HT Serotonin; GABA γ -Aminobuttersäure; CGRP calcitonin gene-related peptide; ENK Enkephalin (nach Cousins et al.)

Zwischenneuron auf ein weiteres Neuron übertragen, dessen Axon auf die Gegenseite des Rückenmarks kreuzt und als *Tractus spinothalamicus (lateralis)* aufwärts zieht. Dieser kann unterteilt werden in den

- phylogenetisch älteren Tractus palaeospinothalamicus, der vor allem C-Fasern enthält, und
- phylogenetisch jüngeren Tractus neospinothalamicus mit vorwiegend A δ -Fasern.

Die letzte Umschaltung erfolgt im lateralen Kerngebiet des *Thalamus*, von wo aus die Impulsfolgen zu den *sensorischen Projektionsfeldern der Großhirnrinde* (Gyrus postcentralis, s. S. 148) gelangen. Zu-

sammen mit dem Thalamus ist dieser Teil der Großhirnrinde für die *bewusste Schmerzempfindung*, insbesondere für die Lokalisation und die Registrierung der Stärke von Schmerzreizen, zuständig. An den durch den Schmerz ausgelösten *emotionalen Reaktionen* ist das *limbische System* (s. S. 149 f.) beteiligt, während die *vegetativen Schmerzreaktionen* über den *Hypothalamus* (s. S. 149) gesteuert werden.

Klinisch bedeutsam ist, dass das neospinothalamiche System auf der Ebene des Thalamus opticus palaeospinothalamiche Afferenzen unterdrückt. Fällt diese Hemmung aus, so können schwerste Schmerzzustände entstehen.

Die wichtigsten Überträgersubstanzen an schmerzvermittelnden Synapsen sind *exzitatorische Aminosäuren*, insbesondere *Glutamat* (vgl. Abb. B 1–24, S. 209). Daneben ist an der Übertragung nozizeptiver Impulse das Neuropeptid *Substanz P* (s. S. 209) beteiligt.

1.5.1.7 Das endogene schmerzhemmende System

Neben dem aufsteigenden schmerzvermittelnden System existiert ein *absteigendes schmerzhemmendes System* (**antinozizeptives System**), dessen Fasern von verschiedenen Ebenen des Zentralnervensystems ausgehen (Abb. B 1–24). Die Aufgabe dieses antinozizeptiven Systems ist es, die synaptische Verarbeitung von Schmerzimpulsen zu erschweren und damit die Schmerzempfindung herabzusetzen. *Stimulation von Opioid-Rezeptoren durch endogene Opioid-Peptide* (s.u.) *aktiviert das antinozizeptive System*. Wie aus Abb. B 1–24 ersichtlich, liegen wichtige Ursprungsgebiete des Systems im *zentralen Höhlengrau (PAG)* und *Locus coeruleus*. Nur ein Teil der Fasern zieht direkt zum Rückenmark, der andere Teil wird in medullären Kernen umgeschaltet. Vom Nucleus raphe magnus und Nucleus raphe dorsalis gehen *serotonerge*, vom Locus coeruleus *noradrenerge schmerzhemmende Bahnen* aus. Die synaptische Erregungsübertragung von Schmerzimpulsen wird ferner in der Substantia gelatinosa des Rückenmarks durch ein Neuron mit Met-Enkephalin als Neurotransmitter (s.u.) gehemmt.

Mit dem schmerzhemmenden System lässt sich erklären, warum Schmerzen in einer Stress-Situation (z.B. nach einer Verletzung bei einem Verkehrsunfall) zunächst nicht bemerkt, sondern erst nach Abklingen der Anspannung wahrgenommen werden. Das endogene schmerzhemmende System hat somit offensichtlich die Funktion, in Situationen, in denen die Handlungsfähigkeit des Organismus erforderlich ist, die lähmende Schmerzreaktion (vorübergehend) zu unterdrücken.

Unterschiedliche Aktivität des schmerzhemmenden Systems ist offensichtlich auch ein wesentlicher Grund für die verschiedene Schmerzempfindlichkeit von Patienten.

Endorphine. *Endorphine* (endogene Morphine) sind *körpereigene Agonisten* an Rezeptoren des schmerzhemmenden Systems, den *Opioid-Rezeptoren* (s.u.). Zu diesen Poly- und Oligopeptiden gehören

□ *β-Endorphin* mit 31 Aminosäuren,

- *Dynorphine* mit 17 bzw. 8 Aminosäuren sowie
- die Pentapeptide *Methionin-* und *Leucin-Enkephalin* (Met- und Leu-Enkephalin), die aus den 5 endständigen Aminosäuren der Endorphine (Met-Enkephalin) bzw. der Dynorphine (Leu-Enkephalin) bestehen.

Tyr - Gly - Gly - Phe - Met

Met - Enkephalin

Tyr - Gly - Gly - Phe - Leu

Leu - Enkephalin

Endorphine entstehen im Gehirn, der Hypophyse sowie dem Nebennierenmark aus drei Vorläuferproteinen, dem *Proopiomelanocortin* (POMC, s. S. 375), dem *Proenkephalin* und dem *Prodynorphin* (vgl. Abb. B 1–25).

Endorphine und Opioide greifen an denselben Rezeptoren, den Opioid-Rezeptoren an (s.u.). Diese Substanzen weisen daher gleiche pharmakodynamische Eigenschaften auf und unterscheiden sich nur in der Pharmakokinetik. So sind beispielsweise die Enkephaline als Peptide nur bei intraventrikulärer Injektion analgetisch wirksam, da sie im Plasma sehr rasch durch Proteasen hydrolysiert werden.

Über den *Wirkungsmechanismus* der Endorphine ist bekannt, dass sie die *Freisetzung schmerzimpulsvermittelnder Neurotransmitter* (z.B. von Glutamat und Substanz P) *hemmen* und dadurch die Zahl der übergeleiteten nozizeptiven Aktionspotentiale herabsetzen.

Im Körper konnte außer Endorphinen auch endogenes Morphin nachgewiesen werden. Seine Herkunft und klinische Relevanz sind allerdings noch nicht endgültig geklärt.

Opioid-Rezeptoren. Opioid-Rezeptoren kommen in unterschiedlicher Dichte sowohl *prä-* als auch *postsynaptisch* im Zentralnervensystem und peripher vor. In besonders großer Zahl werden Opioid-Rezeptoren im limbischen System, Thalamus, Hypothalamus und Striatum sowie in der *Formatio reticularis* und der Substantia gelatinosa des Rückenmarks gefunden.

Wie bei anderen Neurotransmitter-Rezeptoren werden auch bei den Opioid-Rezeptoren verschiedene *Typen* unterschieden, die man als μ -, κ - und δ -Rezeptoren bezeichnet (vgl. Abb. B 1–25). Die Bezeichnungen OP_1 (für δ), OP_2 (für κ) und OP_3 (für μ) finden ebenfalls Verwendung. Darüber hinaus sind von diesen Subtypen (μ_1 , μ_2 , δ_1 , δ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3) bekannt. Molekularbiologisch lassen sich vom μ -Opioid-

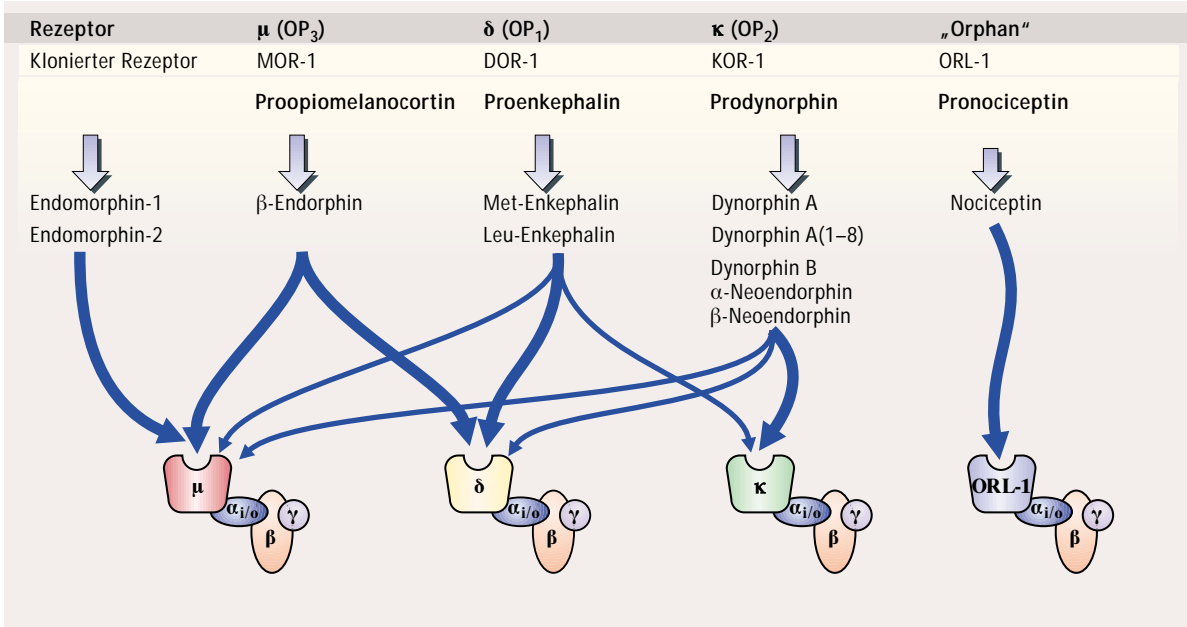


Abb. B 1–25. Pharmakologie der Opioid-Rezeptoren. Die Dicke der Pfeile gibt die relative Wirkstärke wieder

Rezeptor (MOR-1) mindestens 7 Splice-Varianten unterscheiden, die alle über das MOR-1-Gen kodiert werden. Experimente mit unterschiedlichen μ -Rezeptor-Knock-out-Mäusen (Mäusen, denen verschiedene Exone des MOR-1-Gens fehlen) lassen den Schluss

zu, dass bestimmte Splice-Varianten von MOR-1 für die durch Morphin vermittelte Analgesie, andere vermutlich für die Atemdepression und Abhängigkeit verantwortlich sind. Erregung von κ -Rezeptoren soll Analgesie, Miosis und Sedierung, Stimulation von δ -Rezeptoren ebenfalls Analgesie sowie Dysphorie und Halluzinationen hervorrufen.

Alle Opioid-Rezeptoren *hemmen* bei Stimulation – *G-Protein- ($G_{i/o}$) gekoppelt* – *Adenylatcyclasen* (vgl. S. 64 f.). Sie bewirken *präsynaptisch* über eine Erniedrigung der Öffnungswahrscheinlichkeit von Calciumkanälen eine Hemmung der Transmitterfreisetzung und *postsynaptisch*, hauptsächlich über eine Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit von Kaliumkanälen, eine Hyperpolarisation der Neurone.

In jüngster Zeit wurde ein weiterer Rezeptor kloniert, der zwar eine hohe strukturelle Homologie zu den bekannten Opioid-Rezeptoren aufweist, an den klassische Opioid-Agonisten wie Morphin aber nicht binden. Dieser Rezeptor erhielt den Namen ORL_1 (*Opioid receptor-like*). *Nociceptin* (syn. *Orphanin FQ*) ist ein selektiver Agonist am ORL_1 (vgl. Abb. B 1-25). Im Tierexperiment wirkt Nociceptin antinozizeptiv.

Auch *Cannabinoide*, die über den CB_1 -Rezeptor in die nozizeptive Transmission eingreifen, wirken *antinozizeptiv* (vgl. Abb. B 1-26 und Tab. B 1-24).

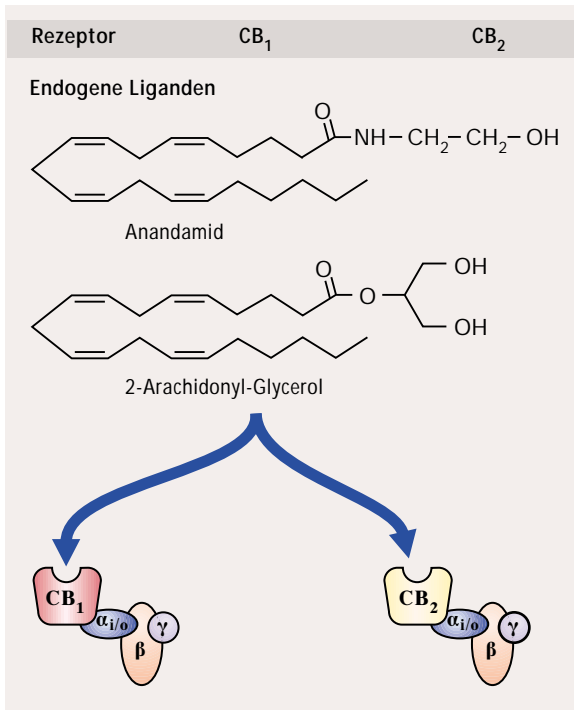


Abb. B 1–26. Pharmakologie der Cannabinoid-Rezeptoren

1.5.1.8 „Schmerzgedächtnis“

Schmerz ist ein lebensnotwendiges physiologisches Phänomen. Wenn er allerdings infolge *Chronifizie-*

Tab. B 1–24. Charakteristika von Cannabinoid-Rezeptoren (CB₁ und CB₂)

	CB ₁	CB ₂
G-Protein gekoppelt	Ja	Ja
Lokalisation	ZNS und periphere Organe	Periphere Organe
Zelltyp	Neuronal	Nicht-neuronal
Adenylatcyclase	Hemmung	Hemmung
Öffnungswahrscheinlichkeit spannungsabhängiger Calciumkanäle	Erniedrigung	Kein Effekt (?)
Öffnungswahrscheinlichkeit von Kaliumkanälen	Erhöhung	Kein Effekt (?)
Agonist	9-THC	9-THC

9-THC = Δ⁹-Tetrahydrocannabinol

rungsvorgängen seinen Warncharakter verloren hat, wird Schmerz pathologisch. Wiederholte Reizung von Nozizeptoren führt zu deren Sensibilisierung (*peripherer Sensibilisierung*) und auch zu Veränderungen im Rückenmark (*zentraler Sensibilisierung*). Bei der peripheren Sensibilisierung sinkt die Reizschwelle infolge einer verstärkten Bildung bzw. Freisetzung von Schmerzmediatoren (s.o. und vgl. Abb. B 1–23). Mechanismen der zentralen Sensibilisierung beinhalten eine Aktivierung von ligandengesteuerten und G-Protein-gekoppelten Ionenkanälen mit der Folge einer erhöhten intrazellulären Ca²⁺-Konzentration in Hinterhornneuronen und einer Induktion von sog. *immediate early genes (IEGs)* wie *c-fos* und *c-jun*. Im Tierexperiment können im Rückenmark bereits 30 Minuten nach einem peripheren Schmerzreiz bestimmte Proteine (durch IEGs kodiert, z.B. FOS, JUN) nachgewiesen werden. Die Proteine *FOS* und *JUN* dimerisieren und binden als Transkriptionsfaktor (AP-1) an Konsensussequenzen verschiedener Gene, die z.B. für Rezeptorproteine kodieren. Werden diese Mechanismen der zentralen Sensibilisierung nicht verhindert bzw. frühzeitig durchbrochen, können Schmerzen chronifizieren („Schmerzgedächtnis“) und pharmakologisch schlecht therapierbar werden. *Opioid-Analgetika* wirken, wenn rechtzeitig eingesetzt, der zentralen Sensibilisierung entgegen. Wahrscheinlich sind auch *Prostaglandine* (das Cyclooxygenase-2-Gen ist auch ein IEG, s.u.) und *Stickstoffmonoxid (NO)* auf Rückenmarksebene an den Mechanismen der zentralen Sensibilisierung beteiligt, so

dass Cyclooxygenase-Hemmer (s.u.) ebenfalls „anti-sensibilisierend“ wirken sollten.

1.5.1.9 Medikamentöse Schmerzbeeinflussung

Für die medikamentöse Schmerzbeeinflussung bestehen – den oben genannten Schmerzursachen und der Leitung sowie Verarbeitung von Schmerzimpulsen entsprechend – folgende Möglichkeiten (Abb. B 1–27):

- Verhinderung der Sensibilisierung der Nozizeptoren durch Hemmung der Prostaglandinsynthese mit sauren nicht-opioiden Analgetika (s. S. 227 ff.),
- periphere Analgesie mit Opioid-Analgetika,
- Verhinderung der Erregungsbildung in den Nozizeptoren durch Oberflächen- oder Infiltrationsanästhetika (s. S. 268 f.),
- Hemmung der Erregungsleitung in den sensiblen Nervenbahnen durch Leitungsanästhetika (s. S. 269),
- Schmerzhemmung durch Angriff im Zentralnervensystem mit Opioid-Analgetika, nicht-opioiden Analgetika oder Antidepressiva
- Verhinderung der zentralen Sensibilisierung durch Opioid-Analgetika und nicht-opioide Analgetika sowie

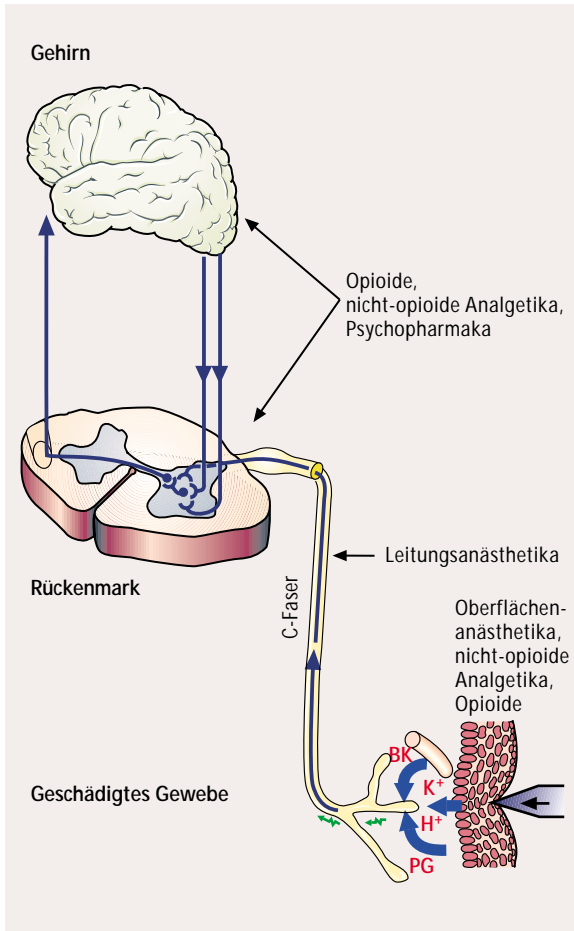


Abb. B 1–27. Schema der verschiedenen medikamentösen Möglichkeiten zur Schmerzbeeinflussung

- Beeinflussung des Schmerzerlebnisses durch Opioid-Analgetika, Neuroleptika und Antidepressiva.

1.5.1.10 Anwendungskriterien für Analgetika

Voraussetzung für den erfolgreichen Einsatz von Analgetika ist eine Analyse nach Schmerzdauer, Schmerzsymptomatik und Schmerztyp (vgl. Abb. B 1–22): Handelt es sich um einen akuten oder chronischen Schmerz, wo ist er lokalisiert und welche Intensität weist er auf, wie ist seine Ätiopathogenese?

Nicht-opioide Analgetika sind besonders bei pathophysiologischen Nozizeptorschmerzen entzündlicher Genese indiziert. **Opioid-Analgetika** eignen sich hervorragend zur Behandlung von traumatischen, postoperativen und Tumorschmerzen. **Tricyclische Antidepressiva** (s. S. 172) und einige **Antiepileptika** (s. S. 304) werden zur Therapie neuropathischer

Schmerzen, **Triptane** (s. S. 263 ff.) zur Behandlung von Migräneattacken eingesetzt.

Schmerzprophylaxe ist besser als Schmerztherapie (antizipatorische anstelle reaktiver Schmerztherapie). Das bedeutet, dass bei Operationen bereits vor dem Auftreten von Schmerzen ausreichend Schmerzmittel gegeben werden sollen und bei chronischen Schmerzen, insbesondere Tumorschmerzen, Analgetika nicht nach Bedarf, sondern nach einem festen Behandlungsplan ausreichend hoch dosiert in regelmäßigen Abständen (falls erforderlich auch während der Nacht!) einzusetzen sind. Chronische Schmerzen erfordern häufig die gleichzeitige Gabe von Analgetika mit adjuvanten Schmerztherapeutika.

Nach dem Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation für die Therapie von Tumorschmerzen wird in der 1. Stufe ein nicht-opioides Analgetikum allein oder zusammen mit einem Ko-Analgetikum, in der 2. Stufe ein schwaches Opioid (z.B. Tramadol oder Tilidin) allein oder in Kombination mit einem nicht-opioiden Analgetikum und/oder einem adjuvanten Stoff, in der 3. Stufe ein stark wirksames Opioid in Kombination mit einem nicht-opioiden Analgetikum und/oder einem Ko-Analgetikum gegeben (vgl. Abb. B 1–28).

Schmerzbehandlung ist somit stets Individualtherapie. Analgetikum, Applikationsform, Dosierung und Dosierungsintervall sind individuell auf den einzelnen (oft multimorbiden) Patienten abzustimmen.

Stufe	3	Starke Opioid ± nicht-opioide Analgetika ± Adjuvantien
Stufe	2	wenn Schmerzen noch vorhanden Schwache Opioid ± nicht-opioide Analgetika ± Adjuvantien
Stufe	1	wenn Schmerzen noch vorhanden Nicht-opioide Analgetika ± Adjuvantien
		Schmerz

Abb. B 1–28. Stufenschema der WHO zur Pharmakotherapie bei Tumorschmerzen. Adjuvantien sind Pharmaka, die primär nicht als Analgetika eingesetzt werden (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, Antikonvulsiva u.a.)

1.5.2 Opioid-Analgetika (opioideartige Analgetika, Opioide, Opiate, Narkoanalgetika, Hypnoanal- getika, stark wirksame Analgetika)

Aufgrund des gemeinsamen Angriffs an den Opioid-Rezeptoren ist das *Wirkprofil* aller Opioid-Analgetika sehr ähnlich. Da Opioid-Rezeptoren in vielen Organen exprimiert werden, sind die Wirkungen von Opioid-Analgetika vielfältig.

Zentrale Wirkungen. Opioid-Analgetika

- setzen die Schmerzempfindung durch Stimulation von Opioid-Rezeptoren herab (*analgetische Wirkung*). Das absteigende, schmerzhemmende System wird aktiviert, auf spinaler Ebene werden nozizeptive Impulse unterdrückt, im limbischen System wird das Schmerzerlebnis verändert (die Schmerzen werden nicht mehr als so unangenehm und bedrohend empfunden),
- beeinflussen in therapeutischer Dosierung andere Sinnesqualitäten dagegen nicht,
- reduzieren die geistige Aktivität (*sedative Wirkung*), bewirken jedoch so gut wie keine Amnesie,
- beseitigen Konflikt- und Angstgefühle (*tranquillierende Wirkung*),
- erhöhen vielfach die Stimmungslage (*euphorische Wirkung*), können bei einem anderen Teil der Patienten aber auch *dysphorisch* wirken,
- hemmen das Atem- und Hustenzentrum (*atemdepressive und antitussive Wirkung*),
- lösen zunächst durch Stimulation des Brechzentrums vielfach Übelkeit und Erbrechen (*emetische Wirkung*), später dagegen durch Hemmung des Brechzentrums einen antiemetischen Effekt aus,
- rufen eine Miosis hervor (*miotische Wirkung*),
- erhöhen die Freisetzung von antidiuretischem Hormon (*antidiuretische Wirkung*) und
- können bei wiederholter Anwendung zu *Toleranzentwicklung*, bei bestimmungsgemäßem und korrektem Gebrauch jedoch meist nicht zu Abhängigkeit führen.

Periphere Wirkungen. Opioide

- sind auch über periphere Opioid-Rezeptoren analgetisch wirksam,
- verzögern durch Pyloruskontraktion die Magenentleerung,

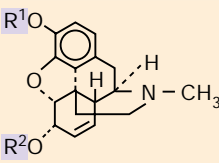
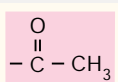
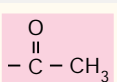
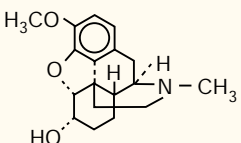
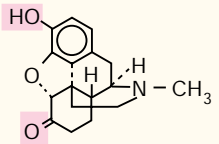
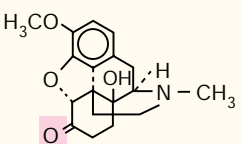
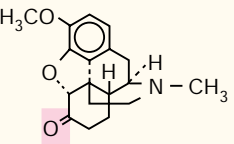
- reduzieren die Motilität und erhöhen den Tonus der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes (*spastische Obstipation*),
- kontrahieren die Sphinkteren im Bereich der Gallenwege,
- steigern den Tonus der Harnblasenmuskulatur und des Blasenschließmuskels,
- verringern den Tonus der Blutgefäße mit der Gefahr orthostatischer Reaktionen und
- können durch Histaminfreisetzung Hautrötung, Urtikaria und Juckreiz sowie bei Asthmatikern einen Bronchospasmus hervorrufen.

Volle und partielle Agonisten bzw. Antagonisten.

Die klassischen Opioid-Analgetika (z.B. Morphin) wirken als *volle Agonisten* an Opioid-Rezeptoren (vor allem an μ -Opioid-Rezeptoren). Durch Abwandlung der Molekülstruktur, insbesondere durch *Einführung einer Allylgruppe* oder eines anderen ungesättigten Substituenten anstelle der Methylgruppe am Stickstoff, gelangte man zu Verbindungen, die – an den einzelnen Opioid-Rezeptoren z.T. unterschiedlich – vollagonistisch/antagonistisch oder partialagonistisch/antagonistisch wirken. (Eine Substanz kann sich beispielsweise an κ -Rezeptoren agonistisch und an μ -Rezeptoren antagonistisch verhalten.) Reine Antagonisten (intrinsic activity = 0) wie *Naloxon* (Narcanti[®]) *heben die Wirkung von Opioiden auf* und dienen u.a. zur Behandlung von Vergiftungen mit diesen Substanzen (s.u.). Verbindungen mit teilweise *agonistischer und antagonistischer Wirkungskomponente*, wie z.B. *Pentazocin*, werden dagegen wie die vollen Agonisten als *Analgetika* eingesetzt (s.u.). Allerdings besitzen diese Substanzen meist einen „*Ceiling-Effekt*“, d.h. die maximale Wirksamkeit eines vollen Agonisten wird auch bei Dosissteigerung nicht erreicht. Stoffe dieser Art wurden unter der Vorstellung entwickelt, dass ihr Abhängigkeitspotential niedriger ist als bei reinen μ -Agonisten. Doch haben sich die Erwartungen, damit zu stark wirkenden Analgetika ohne Suchtgefahr zu gelangen, bisher nicht erfüllt. Außerdem können beim Wechsel von Vollagonisten auf Partialagonisten therapeutische Probleme entstehen (s.u.).

Indikationen. Durch die Vielzahl der zur Verfügung stehenden galenischen Formulierungen können Opioide *oral, parenteral* oder *rückenmarksnah* (intrathekal, epidural) angewendet werden. Dies ist angesichts der sehr unterschiedlichen Schmerztypen und -intensitäten (*unfallbedingte, intra- und postoperative* sowie *Tumorschmerzen*) von Vorteil.

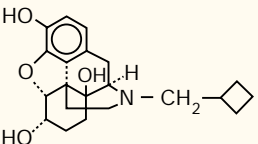
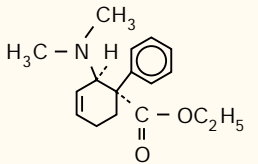
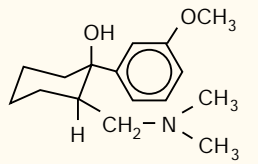
Tab. B 1–25. Opioid-Analgetika und Antitussiva

R ¹	R ²	Internationaler Freiname	Handelspräparat (Eingetragenes Warenzeichen)	Bevorzugt verwendet als	Mittlere Tagesdosis (mg) bei Erw.
I. Morphin-Derivate					
					
- H	- H	Morphin	M-dolor, M-long, Morphin Merck, MSI Mundipharma, MSR Mundipharma, MST Continus, MST Mundipharma, Sevredol u.a.	Analgetikum	10–60 parenteral, 60–120 oral oder rektal
- CH ₃	- H	Codein	Bronchicum Mono Codein, Codicaps N, Codipront mono, Optipect, Tussoret, Tryasol Codein u.a.	Antitussivum, Analgetikum	60–120 (als Codeinphosphat)
		Diamorphin (Heroin)		Zur Substitution (z. Zt. in klinischer Prüfung)	
II. Dihydromorphin-Derivate					
		Dihydrocodein	DHC Mundipharma, Paracodin, Remedacen, Tiamon Mono	Antitussivum, Analgetikum	20–60 (als Dihydrocodeinhydrogentartrat)
		Hydromorphon	Dilaudid, Palladon	Analgetikum	2 (parenteral), 8–32 (Retardkapsel)
		Oxycodon	OXYGESIC	Analgetikum	20–40
		Hydrocodon	Dicodid	Antitussivum	10–15

Tab. B 1–25. Opioid-Analgetika und Antitussiva (Fortsetzung)

R ¹	R ²	Internationaler Freiname	Handelspräparat (Eingetragenes Warenzeichen)	Bevorzugt verwendet als	Mittlere Tagesdosis (mg) bei Erw.
III. Pethidin-Gruppe					
- H	- OC ₂ H ₅	Pethidin	Dolantin	Analgetikum	25–50
IV. Methadon-Gruppe					
- CH ₂ -CH- CH ₃	- C(=O)-C ₂ H ₅	Levomethadon Methadon (D, L-)	L-Polamidon Methadict	Analgetikum zur Substitution	2,5–7,5
- CH ₂ -CH- CH ₃	- CH(O-C(=O)-CH ₃) C ₂ H ₅	Levacetylmethadol	ORLAAM	zur Substitution	60–90 3-mal wöchentlich
- CH ₂ -CH ₂ -	- CN	Piritramid	Dipidolor	Analgetikum	15–60
V. Fentanyl-Gruppe (s. S. 285 f.)					
VI. Partielle Agonisten					
		Pentazocin	Fortral	Analgetikum	30–90
		Buprenorphin	Temgesic, Transec (Pflaster)	Analgetikum	0,3–0,9 (parenteral) 0,2–0,8 (sublingual) 0,8–1,6 (transdermal)

Tab. B 1–25. Opioid-Analgetika und Antitussiva (Fortsetzung)

	Internationaler Freiname	Handelspräparat (Eingetragenes Warenzeichen)	Bevorzugt verwendet als	Mittlere Tagesdosis (mg) bei Erw.
	Nalbuphin	Nubain	Analgetikum	10–20
	Tilidin (in Kombination mit Naloxon)	Findol N, Tilidalor, Tilidin-ratiopharm plus, Valoron N u.a.	Analgetikum	100–300
	Tramadol	Tramadol-ratiopharm, Tramadol STADA, Tramadolor, Tramadura, Tramagetic, Tramal, Tramundin u.a.	Analgetikum	100–300

Aufgrund ihrer gleichzeitigen psycho-sedierenden (tranquillisierenden) Wirkung eignen sich Opiode in besonderer Weise für die Behandlung bei *Herzinfarkt* und *akutem Lungenödem*, wo sie den Circulus vitiosus – Atemnot, Angst, Verschlechterung der Herzökonomie durch Sympathikusstimulation, Verstärkung des Lungenödems – durchbrechen. Darüber hinaus können Opiode auch bei Schmerzen des Bewegungsapparates (*Arthrose, rheumatoider Arthritis*) mit Erfolg eingesetzt werden. Dies gilt insbesondere, wenn Begleiterkrankungen oder Kontraindikationen den Einsatz von nicht-steroidalen Antiphlogistika (s.u.) limitieren. Neben dem analgetischen Effekt sind auch andere Opioidwirkungen therapeutisch nutzbar. So kann mit Opioiden (z.B. Loperamid, s. S. 653) eine Diarrhö effektiv therapiert werden. Opiode als Antitussiva werden unter 1.5.3, S. 223 f. besprochen.

Dosierung. Die mittleren systemischen Einzeldosen der verschiedenen Opiode sind in Tab. B 1–25 angegeben.

Nebenwirkungen. Die wichtigsten Nebenwirkungen wurden bei der Besprechung des Wirkprofils bereits genannt.

Die *atemdepressive Wirkung* ist bei Patienten mit Schmerzen viel weniger ausgeprägt als bei Personen ohne Schmerz, da *Schmerz das Atemzentrum stimu-*

liert. Trotzdem ist bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen sowie mit Emphysem Vorsicht geboten. Auch Säuglinge und Kinder reagieren auf Opioid-Analgetika besonders empfindlich.

Der *hypotensive* Effekt der Opiode ist vor allem bei Hypovolämie oder bei der gleichzeitigen Gabe blutdrucksenkender Substanzen zu beachten.

Eine *spastische Obstipation* ist bei längerdauernder Anwendung von Opioiden eine *klinisch besonders bedeutsame Nebenwirkung*, die bei chronischer Opioidgabe (z.B. bei Tumorschmerzen) fast immer mit Laxantien behandelt werden muss (vgl. Tab. B 1–26).

Wegen der *harnverhaltenden Wirkung* ist der Füllungsstatus der Harnblase zu kontrollieren, da sonst eine Blasenüberfüllung möglich ist, die der Patient u. U. wegen der Analgesie nicht bemerkt.

Tab. B 1–26. Häufige Nebenwirkungen einer Opioidtherapie

	Initial	Bei Langzeittherapie	
Übelkeit	↑↑	–	
Erbrechen	↑	–	
Müdigkeit	↑	–	
Obstipation	↑	↑↑	→ Laxans erforderlich

Psychische und physische Abhängigkeit sowie **Toleranzentwicklung** sind bei nicht eindeutig indizierter oder falscher Anwendung unerwünschte Wirkungen der Opioid-Analgetika. *Bei kontrollierter, korrekter Anwendung ist jedoch die Gefahr einer Opioidabhängigkeit gering.* In einer bereits 1980 publizierten Untersuchung wurden 11000 Schmerzpatienten, die Opioide erhielten, noch über ein Jahr beobachtet. Bei nur 4 Patienten wurden Abhängigkeitsmerkmale registriert. Opioide können zudem bei Patienten abgesetzt werden, ohne dass diese in eine akute Entzugssymptomatik kommen. Da aber die Suchtgefahr leider noch immer von nicht wenigen Ärzten überschätzt wird, werden in Deutschland zahlreiche Patienten mit starken Schmerzen nicht ausreichend mit Opioiden versorgt, wie eine europäische Statistik zum Morphinverbrauch belegt. Ob eine chronische (z.B. mehrjährige) Opioidgabe zu Abhängigkeit führt, wurde noch nicht untersucht.

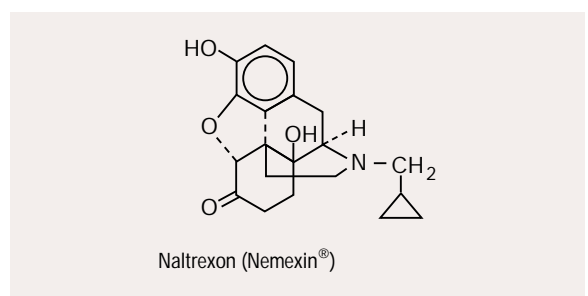
Das eigentliche Problem des Einsatzes von Opioiden liegt nicht in der Entstehung einer Abhängigkeit im Rahmen der Schmerzbehandlung, sondern in der Verwendung in der *Drogenszene*. Die Betroffenen werden abhängig wegen der *euphorisierenden Wirkung* der Substanzen und der *äußerst unangenehmen Abstinenzerscheinungen* nach ihrem Absetzen. Die Opioidabhängigen (Morphinisten) gewöhnen sich rasch an hohe Dosen, die bis zu 1 g Morphin (!) täglich betragen können. Auffallend sind die labile Stimmungslage und das fahlgelbe Aussehen. Im fortgeschrittenen Zustand kommt es zu Schlaflosigkeit, Abmagerung, Impotenz, Tremor, Koordinations- und psychischen Störungen: Der Patient verfällt physisch und psychisch. Entzieht man einem Süchtigen plötzlich das Opioid, treten innerhalb von Stunden Unruhe, Depressionen, Angstzustände, Frieren oder auch Schwitzen sowie gesteigerter Tränenfluss auf. Nach etwa 24–48 Stunden erreicht das *Abstinenzsyndrom*, das *sowohl durch die Enthemmung noradrenerger Neurone im Locus coeruleus als auch durch eine opioidbedingte gegenregulatorische Zunahme der Adenylatcyclaseaktivität erklärt werden kann*, mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen, Steigerung der Atmung, Erhöhung der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks, Temperaturanstieg sowie Dehydratation als Zeichen der vegetativen Entgleisung seinen Höhepunkt. Ferner treten Muskelkrämpfe und abdominelle Spasmen auf. Auch durch Gaben von Opioid-Antagonisten können solche Abstinenzsymptome beim Süchtigen hervorgerufen werden. Insgesamt dauert es länger als eine Woche, bis die Erscheinungen vollständig abklingen. Die Schwere der Entzugssymptome lässt sich durch das α_2 -Sympathomimetikum *Clonidin* (s. S. 384 f.) verringern.

Die molekularbiologischen Mechanismen der Opioidabhängigkeit und -toleranz sind noch unzureichend untersucht. Jüngere Forschungsergebnisse deuten auf Gemeinsamkeiten zwischen beiden Phänomenen hin. Im Tierversuch unterdrückten NMDA-Antagonisten (s. S. 283 f.) und Hemmstoffe der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) Toleranz und z. T. auch Abhängigkeit.

Eine *Entziehungskur* ist nur unter stationären Bedingungen möglich. Dabei sind zusätzlich zum Drogenentzug psychotherapeutische und Resozialisierungsmaßnahmen unerlässlich.

Bei den sog. *Substitutions-Programmen*, die seit einiger Zeit in verschiedenen Bundesländern durchgeführt werden, wird versucht, durch die staatlich kontrollierte Abgabe von *Levomethadon* bzw. *Methadon-Razemat* oder *Levacetylmethadol* (s.u.), die oral wirksam sind und eine lange Wirkdauer besitzen, die Drogenkriminalität zu reduzieren, die Risiken der intravenösen Injektion (d.h. des Fixens) zu vermeiden und die Erfolgsquote beim Entzug durch langfristige Behandlung mit zunehmend niedrigeren Opioid-Dosen zu erhöhen. Die bisherigen Erfahrungen reichen noch nicht zu einer endgültigen Beurteilung dieser Programme aus.

Zur medikamentösen Unterstützung bei der psychotherapeutisch geführten *Entwöhnungsbehandlung ehemaliger Opioidabhängiger* kann nach erfolgter Opioidentgiftung **Naltrexon** (Nemexin®) eingesetzt werden. Es ist wie Naloxon (s.u.) ein *Antagonist* an den bekannten Opioid-Rezeptoren. Seine orale Bioverfügbarkeit ist mit 10–40% wesentlich höher als die des Naloxons (ca. 2%), so dass Naltrexon oral appliziert werden kann.

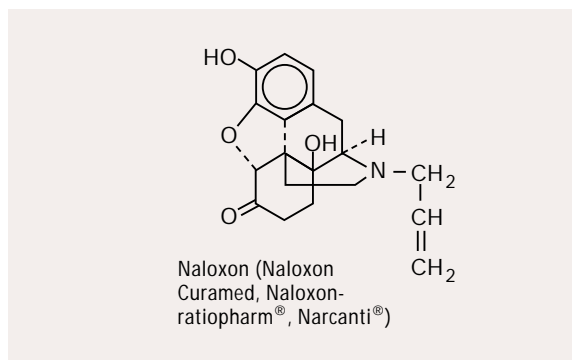


Kontraindikationen ergeben sich z.T. aus dem Nebenwirkungsspektrum. Bei Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss, sowie bei akuten hepatischen Porphyrien sind dementsprechend Opioide kontraindiziert. *Relative Kontraindikationen* sind Hypothyreose wegen der Verstärkung der narkotischen Wirkung, Colitis ulcerosa und Pankreatitis. Bei Urämie ist die Empfindlichkeit gegen Opioide erhöht.

Interaktionen. Die gleichzeitige Gabe zentral dämpfender Pharmaka sowie von Alkohol verstärkt die entsprechenden Nebenwirkungen der Opiode.

Akute Opioidvergiftung. Die akute Opioidvergiftung ist durch *tiefes Koma* mit *oberflächlicher bis fast fehlender Atmung* und *maximaler Verengung der Pupillen* (typische Trias: Bewusstlosigkeit, Atemdepression und Miosis) sowie Zyanose, kalte Haut und Hypothermie gekennzeichnet. Der *Tod* erfolgt durch *Atemlähmung* (Dosis letalis von Morphin beim nicht opioidabhängigen Erwachsenen 0,1 g bei parenteraler, 0,3–1,5 g bei peroraler Applikation; beim Säugling sind evtl. schon 2 – 3 Tropfen Opiumtinktur tödlich!).

Bei der *Therapie* der Morphinvergiftung steht – wie bei der Schlafmittelvergiftung – die Behebung des Sauerstoffmangels im Vordergrund. Neben Beatmung hat sich die Gabe des Opioid-Antagonisten **Naloxon** (Naloxon Curamed, Naloxon-ratiopharm®, Narcanti®) bewährt. Die *Dosierung* beträgt initial 0,4–2 mg intravenös, intramuskulär oder subkutan; danach, falls erforderlich, 0,4–2 mg alle zwei bis drei Minuten. Wegen der Gefahr eines gefährlichen Entzugssyndroms sind bei Abhängigen die Dosen zu



reduzieren und gleichzeitig die Dosierungsintervalle zu verkürzen.

1.5.2.1 Opium

Opium ist der an der Luft eingetrocknete Milchsaft unreifer Samenkapseln von *Papaver somniferum*. Es enthält mehr als 20 Alkaloide, deren Gehalt stark schwanken kann. Das Hauptalkaloid ist *Morphin*, als wichtige Nebenalkaloide sind Noscapin (s. S. 224; früher Narcotin genannt), Codein, Papaverin, Thebain und Narcein zu nennen.

Opium wird nur noch sehr selten in Form der Opiumtinktur zur Ruhigstellung des Darmes bei Durchfällen verwendet.

Tab. B 1–27. Pharmakokinetische Eigenschaften einiger Opiode

	Orale Bioverfügbarkeit F (%)	$t_{1/2}$ (h)	Probleme bei Leberinsuffizienz	Probleme bei Niereninsuffizienz
Morphin	15–50	1,5–4,5	F ↑, Cl ↓, $t_{1/2}$ ↑	M-6-G kumuliert
Morphin-6-Glucuronid	–	1–2	–	M-6-G kumuliert
Pethidin	40–60	3–7	F ↑, Cl ↓, $t_{1/2}$ ↑	Norpethidin kumuliert
Codein	~50	~3	Morphin ↓	s. Morphin
Dihydrocodein	10–35	~4	Keine Daten	C_{max} ↑, AUC ↑
Oxycodon	40–80	2,5–4,5	Cl ↓, $t_{1/2}$ ↑	Metabolite ↑
Tramadol	60–75	5–6	$t_{1/2}$ ↑	$t_{1/2}$ ↑ (?)
O-Demethyl-Tramadol	–	~9	$t_{1/2}$ ↑	–
Tilidin (Prodrug)	~6	3–5 (Nortilidin)	Nortilidin ↓	AUC (Nortilidin) ↔
Methadon	40–99	20–60	$t_{1/2}$ ↑, AUC ↔	$t_{1/2}$ ↑, AUC ↑
Buprenorphin	50–55 s.l.	4–7 (–23)*	Keine Daten	Kinetik ↔
Pentazocin	<20	2–5 (–10)*	F ↑, Cl ↓, $t_{1/2}$ ↑	Kinetik ↔
Hydromorphon	40	~3	Cl ↓, $t_{1/2}$ ↑	Metabolite ↑

*Bei enterohepat. Kreislauf ↓: Erniedrigt ↑: Erhöht bzw. Kumulation ↔: Unverändert
Cl Clearance; AUC Fläche unter der Kurve; C_{max} maximale Plasmakonzentration; $t_{1/2}$ Halbwertszeit; s.l. sublingual