

WISSEN AKTUELL

SAMM-Jahreskongress in Interlaken

Schmerz kann Entzündung auslösen

Der Jahreskongress der Schweizerischen Ärztesellschaft für Manuelle Medizin (SAMM) im November 2015 stand gänzlich unter dem Motto «Lendenwirbelsäule». Unter den Gastrednern war auch der Neurophysiologe Prof. Dr. Jürgen Sandkühler aus Wien. Er beleuchtete das Thema der Neuroinflammation beim Schmerz. Dr. med. Adrian Forster, Winterthur, sensibilisierte die Kongressteilnehmenden mit seinem Vortrag auf die Nebenwirkungen verschiedener Schmerzmittel.

Infektionen, Verletzungen, Überlastungen oder degenerative Veränderungen des Gewebes in der Peripherie können zu einer Entzündung führen. Schmerz stellt dabei eines der vier Kardinalsymptome dar, die mit einer Entzündung einhergehen. Wie Prof. Dr. Jürgen Sandkühler, Neurophysiologe aus Wien, erklärte, kann aber auch Schmerz selbst Auslöser einer Entzündung sein. Wie es dazu kommt und welche Folgen dieser Prozess hat, erklärte er im weiteren Verlauf seines Referats.

Neurogene Neuroinflammation

«Bei einer Entzündung im peripheren Gewebe werden die entsprechenden Reize über Nervenfasern ans zentrale Nervensystem weitergeleitet. Gleichzeitig können aber auch Reize in die Seitenäste dieser Fasern geschickt werden. Dies führt zur Ausschüttung von Substanzen, die auf Entzündungszellen in der Peripherie einwirken – also auf z. B. Mastzellen, dendritische Zellen, T-Zellen oder auch Makrophagen – und so eine Entzündung auslösen.» Dies werde als neurogene Entzündung bezeichnet.

Im zentralen Nervensystem (ZNS) findet die Übertragung des aus der Peripherie kommenden Schmerzreizes von einer Nervenzelle auf die anderen in einem Umfeld statt, in dem sich auch Astrozyten, Mikroglia, T-Zellen und Mastzellen befinden. (1) «Betrachten wir, welche Substanzen von den Nervenfasern bei Schmerzen freigesetzt werden und welche Rezeptoren diese Ent-

zündungszellen besitzen, so kommt man zur Hypothese, dass Schmerzreize von nozizeptiven Nervenfasern diese Zellen erregen und zu einer Entzündung führen könnten», führte Prof. Sandkühler weiter aus. Diese besondere Variante der Entzündung im zentralen Nervensystem wird als Neuroinflammation bezeichnet. Im Tiermodell konnte bestätigt werden, dass Astrozyten, Mikroglia und auch Mastzellen im ZNS durch einen Schmerzreiz aus der Peripherie aktiviert werden können, was in der Folge zu einer sogenannten neurogenen Neuroinflammation führt. (1) Diese neurogene Neuroinflammation hat fundamentale Bedeutung für das weitere Schmerzgeschehen. «So führt sie dazu, dass im Rückenmark ein Schmerzverstärker eingeschaltet wird», erklärte der Redner. «Nervenzellen, die sich im Gebiet einer neurogenen Neuroinflammation befinden, reagieren dadurch plötzlich viel stärker auf einen Schmerzreiz.» Es sei daher nicht verwunderlich, wenn Patienten schwache oder bisher nicht als schmerzhaft empfundene Reize plötzlich als viel stärker empfinden würden.

Beeinflussung der neurogenen Neuroinflammation

Da eine neurogene Neuroinflammation auf der präsynaptischen Freisetzung verschiedener Substanzen basiert, bietet sich die Möglichkeit, diesen Prozess therapeutisch zu beeinflussen. Bekannt ist, dass Opioide die Ausschüttung von Neurotransmittern aus den C-Fasern hemmen. (2) «Damit könnten sich Opioide auch zur Beeinflussung der neurogenen Neuroinflammation eignen. Leider wirken Opioiden aber nicht nur auf die Nervenzellen, sondern entfalten auch eine ganze Reihe von Wirkungen auf die immunkompetenten Zellen», so Prof. Sandkühler. Und unglücklicherweise seien alle diese Wirkungen im Endeffekt proinflammatorisch. «Demgegenüber kann die neurogene Neuroinflammation im Rückenmark durch die körpereigene Freisetzung von Noradrenalin eingeschränkt werden.» Zudem konnte gezeigt werden, dass regelmässiger Sport von mässiger Intensität über

TAB. 1	Risikofaktoren für gastrointestinale Nebenwirkungen unter NSAR
▶ Frühere Komplikation	
▶ Früheres Ulkus	
▶ Beeinträchtigte Blutgerinnung*	
▶ H. pylori-Infekt*	
▶ Hohe NSAR-Dosis*	
▶ Schwere Begleiterkrankung	
▶ Höheres Alter (> ~60 Jahre)	
▶ Zusätzliche Corticosteroide*	
*potenziell eliminierbar	

verschiedene Prozesse zu einer Hemmung der Neuroinflammation beitragen kann. (3)

Wie der Redner weiter ausführte, kann es nicht nur bei jeder Form von nozizeptiven Schmerzen zu einer neurogenen Neuroinflammation kommen, sondern z. B. auch als Folge einer Dauertherapie mit Opioiden. «Diese Patienten entwickeln unter der permanenten Opioid-Gabe eine Hyperalgesie, worauf in der Regel fälschlicherweise die Dosis erhöht wird, da von einer Toleranzentwicklung ausgegangen wird.» Daneben spiele die neurogene Neuroinflammation auch bei neuropathischen Schmerzen eine wichtige Rolle. «Ich glaube eigentlich, dass es kein klinisches Schmerzgeschehen gibt, bei dem dieser Prozess nicht in Gang gesetzt wird», meinte Prof. Sandkühler abschliessend. Zudem geht er davon aus, dass solche Vorgänge auch bei Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen, Schlafstörungen und (akutem und chronischem) Stress eine Rolle spielen.

Update Nebenwirkungen Analgetika und NSAR

«Ich möchte Sie gerne für die Nebenwirkungen der Analgetika und nicht-steroidalen Antirheumatika sensibilisieren», begann der nächste Redner, **Dr. med. Adrian Forster**, Kantonsspital Winterthur, sein Referat. Unter dem Begriff Analgetika verstehe er dabei Paracetamol und Metamizol, erklärte er. «Im Vergleich zu den nicht-steroidalen Antirheumatika werden diese oft als verträglicher angesehen. Ich möchte Ihnen aber zeigen, dass auch diese Substanzen mit einigen Problemen behaftet sind.»

Paracetamol kann zur Schmerztherapie und Fiebersenkung, nicht aber zur Entzündungshemmung eingesetzt werden. Als wichtigstes Problem im Zusammenhang mit Paracetamol erachtet Dr. Forster, dass die Substanz mit einer gewissen Lebertoxizität einhergeht. So konnte bei einer Behandlung mit 4 g/Tag (empfohlene tägliche Maximaldosis) bei 40% der Studienteilnehmenden (junge Erwachsene) nach etwa einer Woche ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwerts festgestellt werden.⁴ Wurde die Behandlung gestoppt, normalisierte sich der Wert innerhalb von etwa einer Woche wieder. «Das ist ein erhebliches Problem. Bei Personen mit einer vulnerablen Leber oder bei der Einnahme von Dosen über der empfohlenen Maximaldosis kann dies zu einer Hepatitis bis hin zu einem letalen Leberversagen führen», machte der Redner deutlich. Bei Dosierungen unter 4 g/Tag sei ein Leberversagen sehr selten. «Bei Patienten mit hohem Alter, schlechtem Ernährungszustand oder im Zusammenhang mit Fasten sollte aber trotzdem daran gedacht werden.» Das Risiko sei zudem erhöht bei einer Komedikation mit einem Glukuronidierungshemmer und/oder CYP2E1-Induktor sowie Alkohol. Da Paracetamol die Cyclooxygenase nicht nur zentral, sondern auch peripher in einem

gewissen Mass hemmt, wird bei einer Kombination mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR) – selbst unter Magenschutz mit einem Protonenpumpenblocker – das Risiko für gastrointestinale Komplikationen erhöht. (5) Eine am Zürcher Universitätsspital durchgeführte Untersuchung ergab im Weiteren, dass Paracetamol zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt. (6)

«Metamizol, das auch parenteral verabreicht werden kann, verfügt über eine sehr gute analgetische und fiebersenkende Wirkung», so der Redner. «Zu beachten ist aber, dass es nach einer raschen intravenösen Verabreichung von Metamizol zu einer Hypotonie kommen kann.» Bis auf gewisse dyspeptische Beschwerden und Übelkeit sei Metamizol jedoch gut verträglich. «In sehr seltenen Fällen kann es unter diesem Analgetikum aber zu einer Agranulozytose kommen», betonte Dr. Forster. Eine Untersuchung, an der auch die Schweiz beteiligt war, ergab, dass die Anzahl der gemeldeten hämatologischen Nebenwirkungen wie auch die Zahl der Fälle mit tödlichem Ausgang in den letzten Jahren parallel zum steigenden Einsatz der Substanz zugenommen hat. (7) «Es gilt zu berücksichtigen, dass diese Nebenwirkung nicht nur zu Beginn einer Behandlung, sondern auch erst in deren Verlauf, also nach einigen Wochen, auftreten kann», gab Dr. Forster zu bedenken. Deshalb empfehle sich vor allem der kurzzeitige Einsatz von Metamizol in der Akutsituation, insbesondere im Spital.

Nicht-steroidale Antirheumatika

Im zweiten Teil seines Referats ging Dr. Forster auf die möglichen Nebenwirkungen der NSAR ein und beschränkte sich dabei aus Zeitgründen auf die gastrointestinale Problematik. «Wird ein NSAR über mehrere Monate eingenommen, entwickeln etwa 5 bis 10% der Patienten ein Ulkus», erklärte er. Dieses Ulkus sei aber häufig asymptomatisch. «Bei etwa 5% bis 10% der Ulzera kommt es zu einer Komplikation – einer Blutung, Perforation oder Strikturen – die in 5 bis 10% der Fälle zum Tod führt». Deshalb sei es wichtig, Risikofaktoren zu erfassen (Tab. 1). «Möchten Sie ein NSAR bei einem Patienten mit einer Ulkusanamnese längerfristig einsetzen, würde ich vorgängig stets prüfen, ob nicht allfällig ein Helicobacter eradiziert werden kann», ergänzte er in diesem Zusammenhang.

Zum Schluss ging Dr. Forster auf die Frage ein, ob NSAR nüchtern oder mit dem Essen eingenommen werden sollten. In einer kürzlich publizierten Arbeit wurde gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit verschiedener Schmerzmittel (nur Immediate-release-Formulierungen untersucht) bei einer nüchternen Einnahme nicht besser war als bei der Einnahme mit dem Essen. (8) Allerdings erfolgte die Absorption der Substanzen im nüchternen Zustand rascher und es wurden höhere Plasmaspiegel erreicht. Das raschere Erreichen höherer Plasmakonzentrationen führte zu einer rascheren, stärkeren und länger anhaltenden Schmerzlinderung und damit zu weniger häufigen Wiedereinnahmen. «Damit muss man sagen, dass die Einnahme von NSAR mit dem Essen, wie sie häufig empfohlen wird, das Verhältnis von Wirkung zu Nebenwirkungen bzw. Toxizität wahrscheinlich nicht verbessert und somit keine Vorteile bietet», schloss Dr. Forster.

▼ Dr. Therese Schwender

Quelle: SAMM Jahreskongress, 26.–28. November 2015, Interlaken

Referenzen:

1. Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity *Nat Rev Neurosci* 2014;1:43-53.
2. Heintz C et al. Distinct mechanisms underlying pronociceptive effects of opioids. *J Neurosci* 2011;31:16748-56.
3. Meeusen R. Exercise, nutrition and the brain. *Sports Med.* 2014;44 Suppl 1:S47-56.
4. Watkins PB et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:87-93.
5. Rahme E et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008;103:872-82.
6. Sudano I et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:1789-96.
7. Blaser LS et al. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:209-17.
8. Moore RA et al. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyron, paracetamol and NSAIDs - a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:381-8.

Quelle: Jahreskongress der Schweizerischen Ärztgesellschaft für Manuelle Medizin (SAMM). 26. bis 28. November 2015, Interlaken