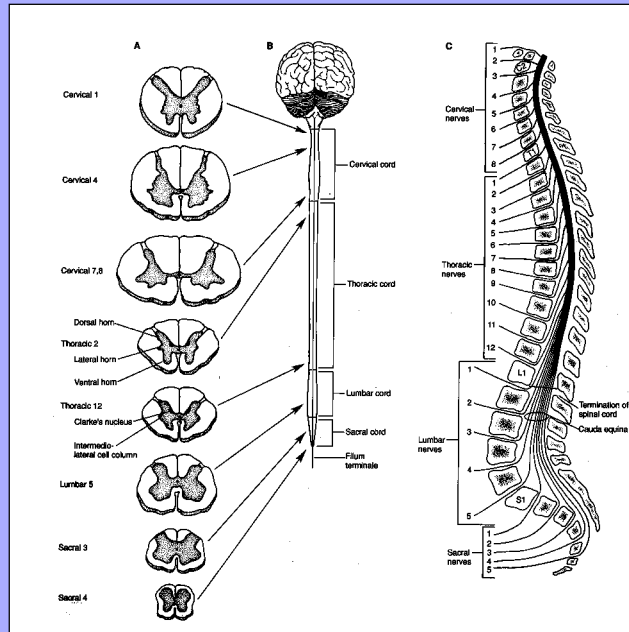
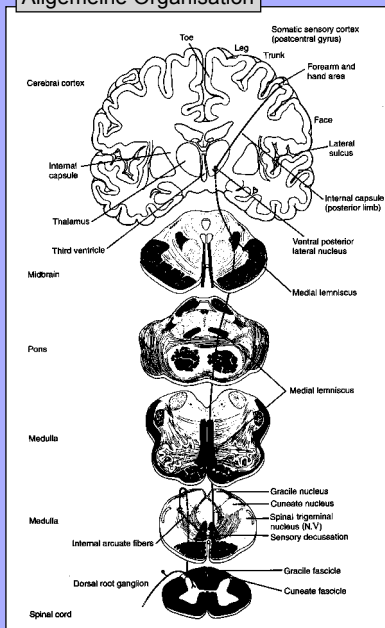


## Organisation des RM auf verschiedenen Schnittebenen

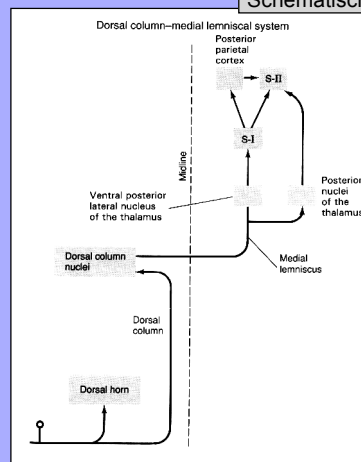


## Ascendierende Bahnen: Hinterstrangsystem

### Allgemeine Organisation



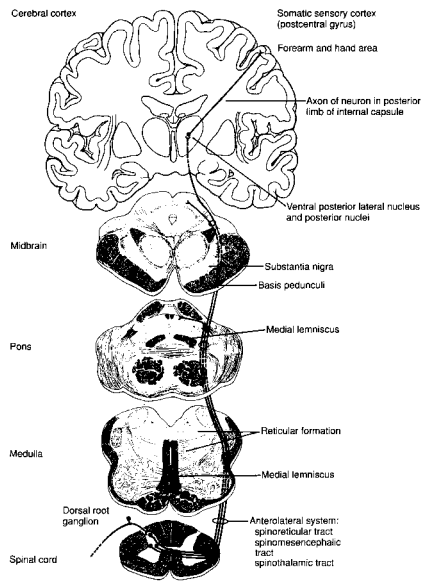
### Schematisch



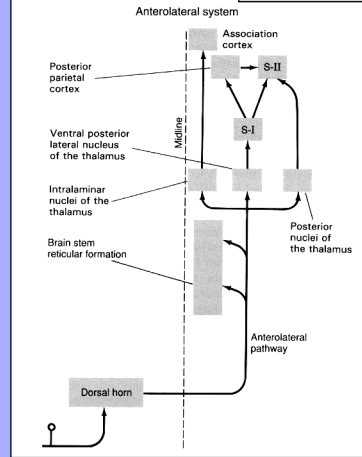
- Mechanorezeption
- schnelle Übertragung durch 3 Umschaltungen
- Somatotopie
- Rezeptorspezifisch
- hohe Sicherheit der Übertragung
- kleine rezeptive Felder

## Ascendierende Bahnen: Vorderstrangsystem

### Allgemeine Organisation

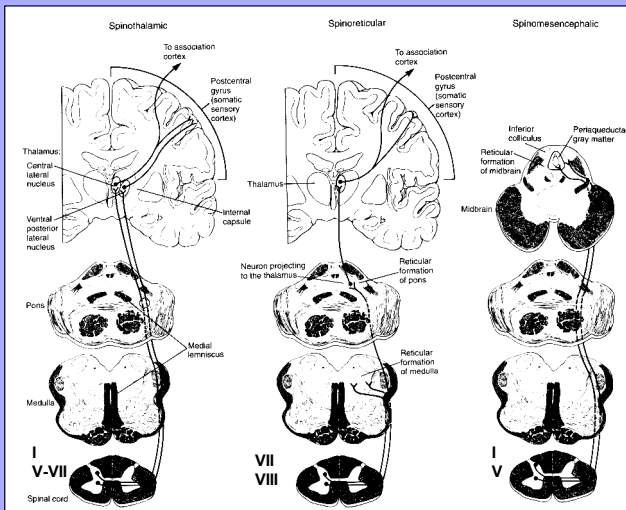


### Schematisch



**Thermorezeption, Nozizeption, viscerale Rezeption  
keine Somatotopie**

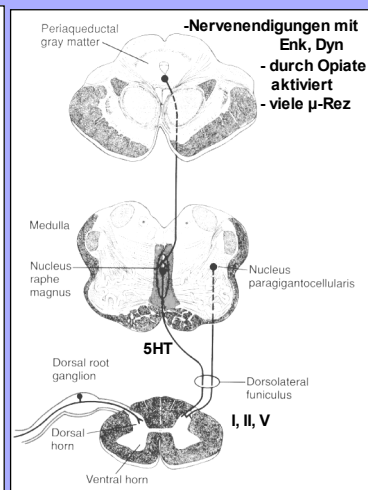
## Ascendierende Bahnen des Vorderstrangsystems



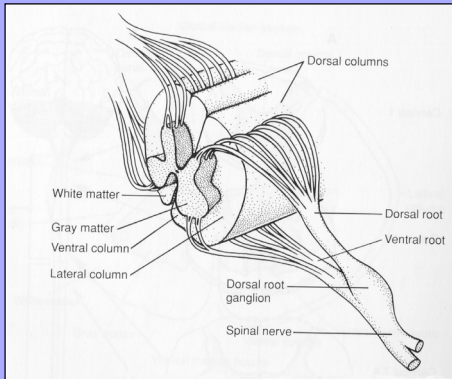
**Nozizeption  
Thermorezeption  
von A $\delta$ , C  
wide dynamic range**

**Nozizeption  
Thermorezeption**

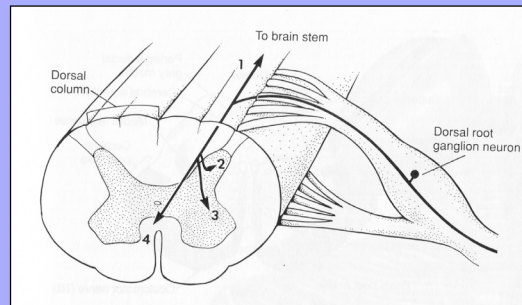
## Descendierende Bahnen



## Anatomie des Rückenmarks

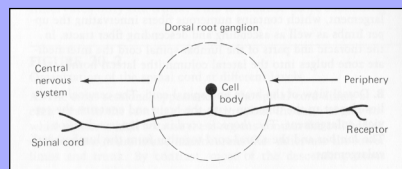


Spinale Nerven bestehen aus einer dorsalen und ventralen Wurzel



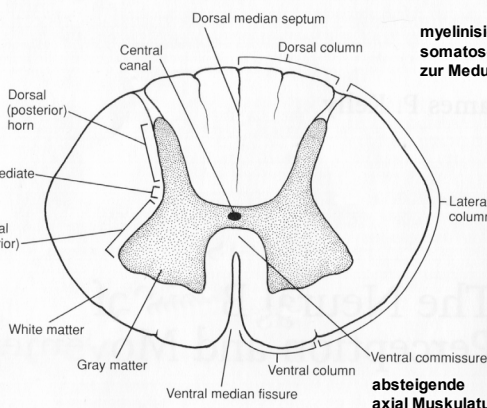
Verzweigung eines Hinterwurzelganglions

## Anatomie des Rückenmarks



### Laminae

- I-VI **Interneurone u. asc. Neurone**
- VII **autonome, präganglionäre N.**
- VIII-IX **Interneurone, Motoneurone**

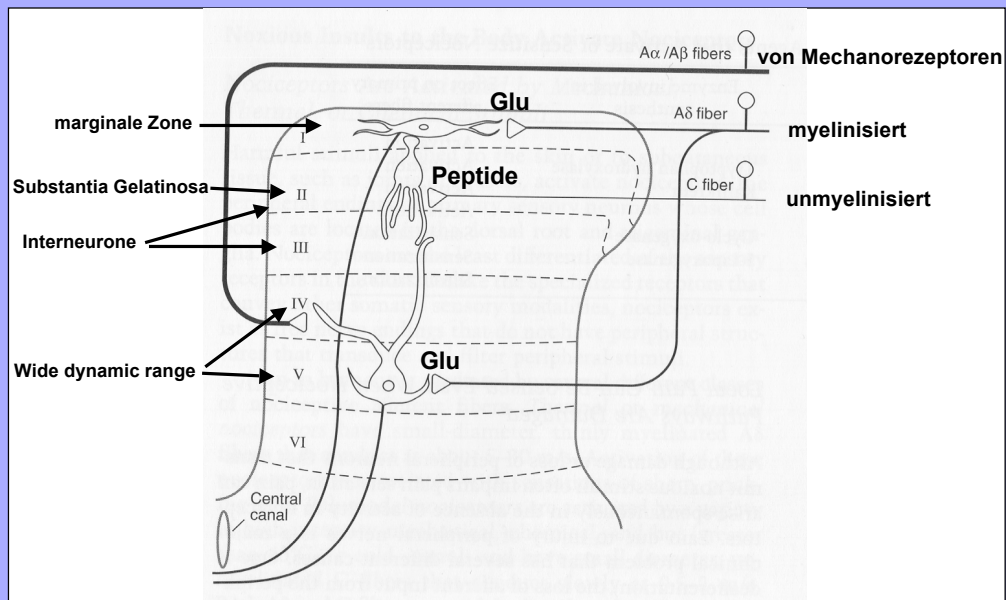


myelinisierte Axone übertragen somatosensorische Information zur Medulla

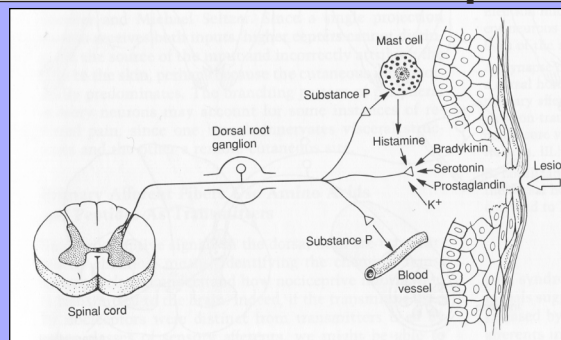
von sensorischen, motorischen, autonomen Zentren. asc. somatosensorisch

absteigende axial Muskulatur

## Anatomie des Rückenmarks



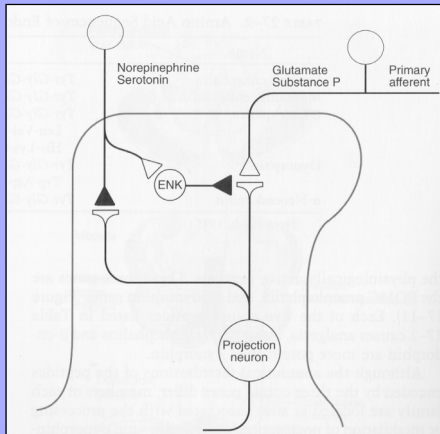
## Modulation von Nozizeptoren



Substanz	Quelle	synthetisierende Enzyme	Effekt auf primäre Afferenzen
Kalium	zerstörte Zellen		aktivierend
Serotonin	Plättchen	Tryptophan hydroxylase	aktivierend
Bradykinin	Plasma	Kallikrein	aktivierend
Histamin	Mastzellen		aktivierend
Prostaglandine	AA-zerstörte Zellen	COX	sensibilisierend
Leukotriene	AA-zerstörte Zellen	5-Lipoxygenase	sensibilisierend
Substanz P	primäre Afferenzen		sensibilisierend (Vasodilatation)
ATP			
Ach			

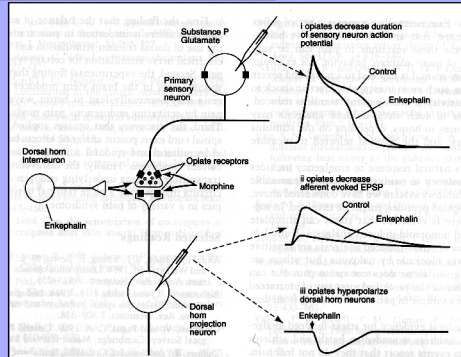


## zentrale Schmerzmodulation



### Neuropeptide oder Neuromodulatoren

- Wirkungsdauer- und latenzen > min.
- koexistieren mit Neurotransmittern
- Wirkung zus. mit Neurotransmitter



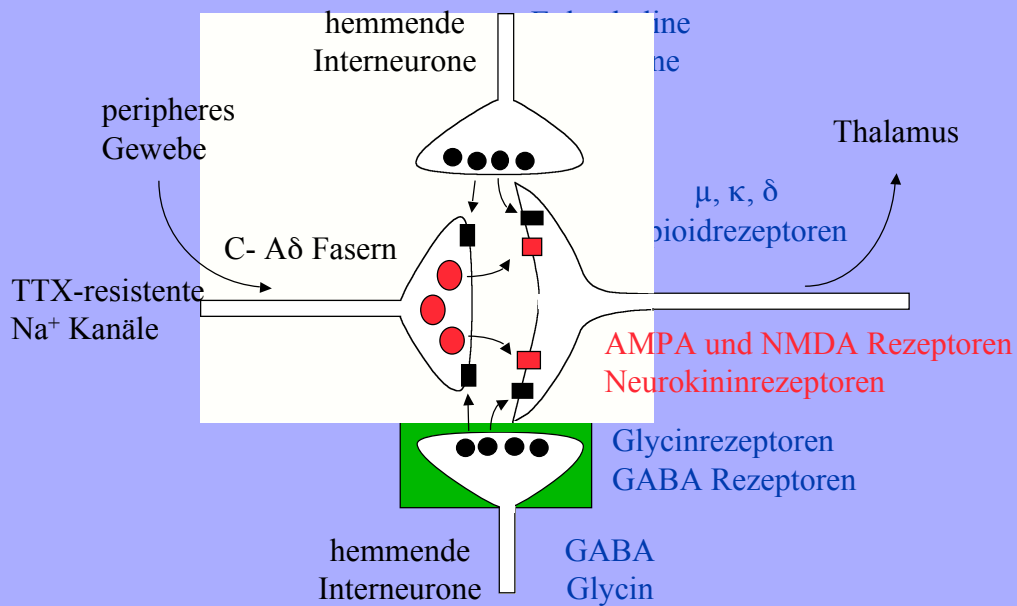
### Exzitatorisch

- Tachykinine (Substanz P, Neurokinin A; verstärkt durch CGRP)
- VIP
- Neurotensin
- CCK
- Projektionen vom PAG + rostroventrale Medulla in Lamina I+II

### inhibitorisch

- Endogene Opiode (Enkephaline, Dynorphin,  $\alpha$ -Neoendorphin,  $\beta$ -Endorphin)
- Somatostatin
- Bombesin
- Vom Hypothalamus zu PAG + LC

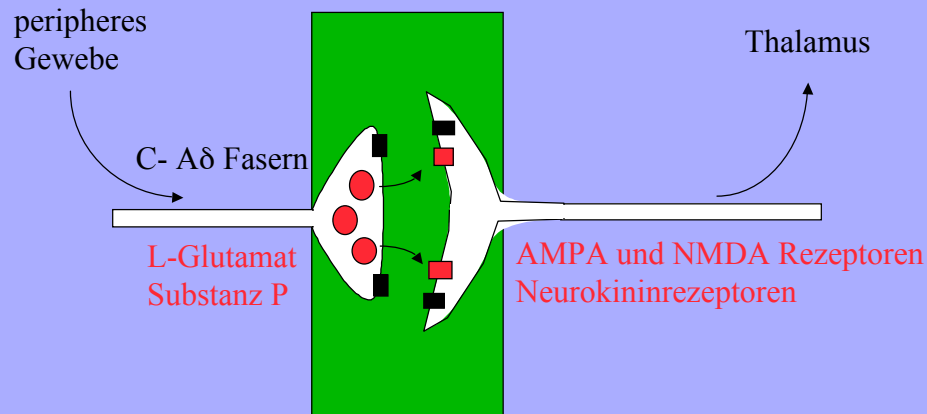
## Schmerzmediatoren im Rückenmark



## Schmerzmodulation

### Akute Schmerzen

- Akute Reizung der Nozizeptoren
- schnelle synaptische Transmission durch Glutamat und Aspartat



## Schmerzmodulation

### Entzündungs-/Chronische Schmerzen

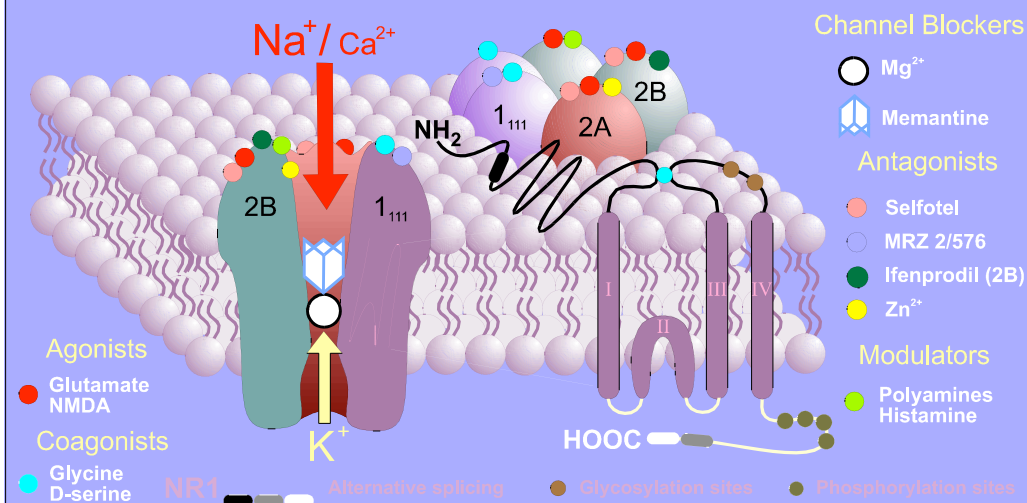
- Verselbständigung des Schmerzes => eigenes Krankheitsbild  
Schmerz kein Warnsignal mehr, Loslösung des Schmerzes von ursprünglicher Störung
- kontinuierliche Reizung der Nozizeptoren
- Vermehrte schnelle synaptische Transmission durch Glutamat und Aspartat
- oder Schädigung im schmerzleitenden u. - verarbeitenden System  
(z.B.: neuropathische Schmerz, traumatisch (Nervendurchtrennung, Amputation)  
nicht traumatisch (Vergiftung, Infektion, Stoffwechselstörung))
- Aktivierung stiller Nozizeptoren und Sensibilisierung von vorhandenen Nozizeptoren
- Freisetzung von Neuropeptiden, Entzündungsreaktionen, Aktivierung von IEGs (Sensitivierung)
- **Verstärkte Erregung der WDR-Neurone („wind-up“)**
- **Zunahme der Schmerzen**
- **Bildung eines Schmerzgedächtnisses**

# Schmerzmodulation

## Rückenmark dient als Relaisstation

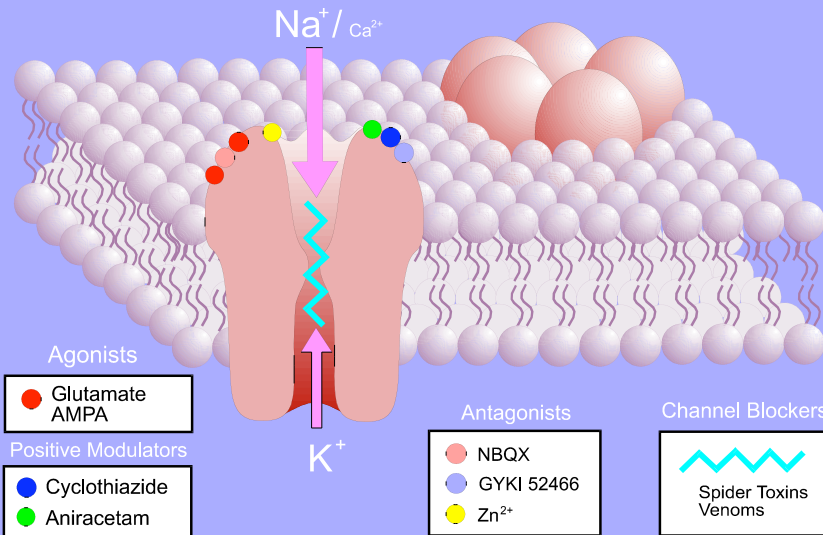
- zentrale Schmerzschwelle muss überschritten werden um weitergeleitet zu werden („gate control“)
- synaptische Übertragung eines schmerzhaften Impulses ist abhängig vom Kontext

## The NMDA Receptor



Modified from: Danysz, Parsons, Bresink & Quack (1995) Drug News & Perspectives 8: 261-277

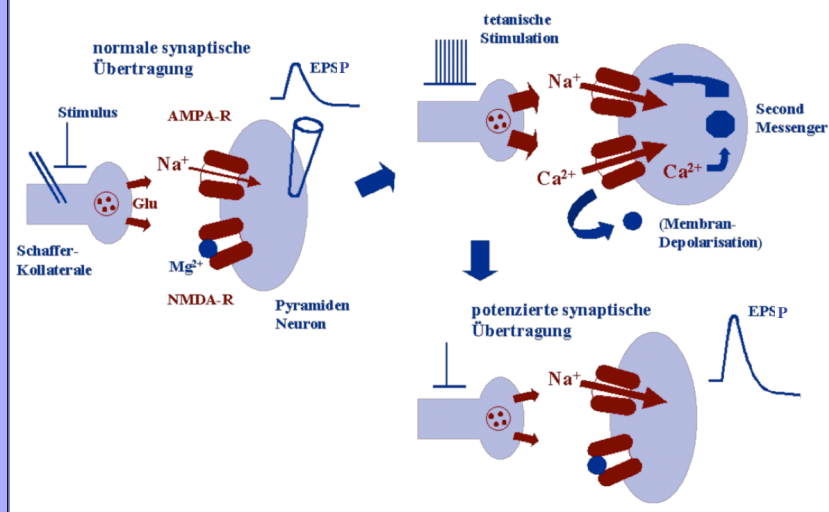
# The AMPA Receptor



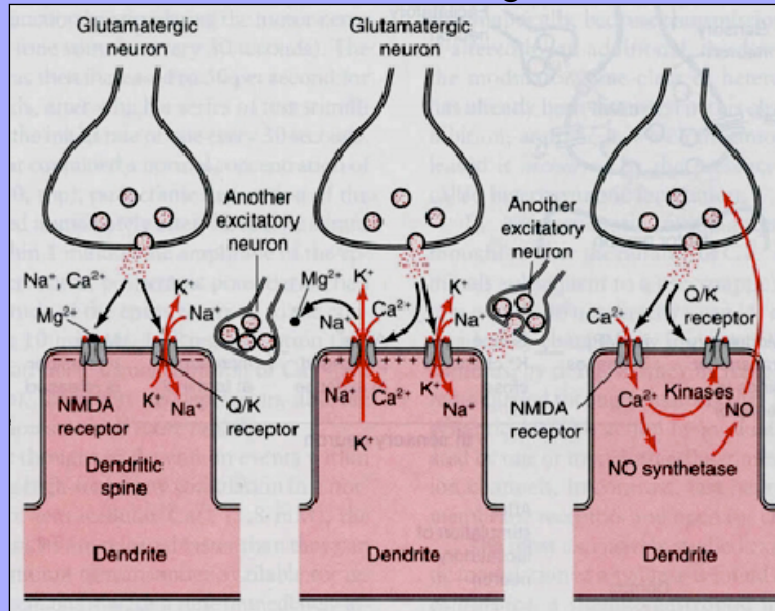
Danysz, Parsons, Bresink & Quack (1995) Drug News & Perspectives 8: 261-277

# Lang-Zeit Potenzierung als zelluläres Modell für das Schmerzgedächtnis

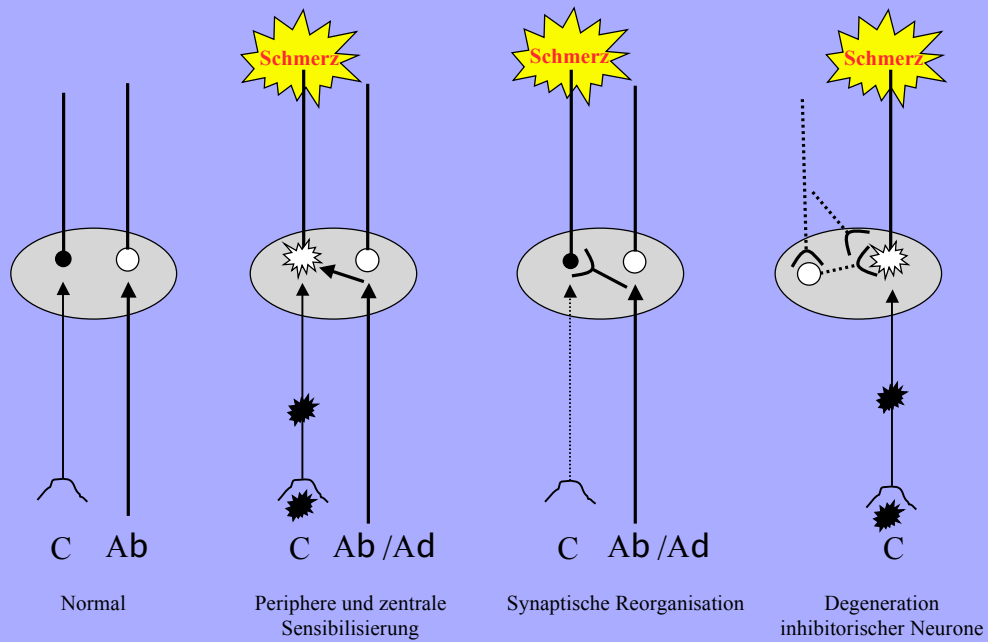
NMDA-Rezeptor-abhängiger Mechanismus der LTP-Induktion in der CA1-Region des Hippocampus (vereinfacht)



## Lang-Zeit Potenzierung als zelluläres Modell für das Schmerzgedächtnis



## Mechanismen der Schmerzchronifizierung



# Schmerzformen

## Neurogener Schmerz

1. **Neuropathie:** Bei Neuropathien liegen Nervenschädigungen vor. Der Begriff "Neuropathie" wird aber bei **degenerativen** (= funktionelle Abweichungen von der Norm im Sinne einer Funktionsminderung), **toxischen** (= durch Gift bedingt), **metabolischen** (= stoffwechselbedingt: z.B. Ketone bei Diabetes) und **ischämischen** (= infolge einer Durchblutungsstörung) Schädigungen verwendet. Ebenso eine **Infektion** (z.B. Gürtelrose) kann der Auslöser sein.

durch Verletzung (Durchtrennung), Erkrankung  
zentrale/periphere Läsion: Ektope Entladung, gekreuzte Entladung, sympathisch-sensorische Kopplung

peripher	Anästhesia dolorosa (Ausriß der Hinterwurzel), Sensibilisierung der Nozizeptoren
zentral	Thalamusschmerz (Schädigung sensorischer Thalamuskern) Phantommerz

Nach einer Nervenverletzung kann es zu einer **Kausalgie**, neuerdings auch als **CRPS Typ II** bezeichnet, kommen.

# Schmerzformen

## Neurogener Schmerz

2. **Neuralgie:** allg. Bez. für Schmerzsyndrome, die auf das Ausbreitungsgebiet eines Nervs beschränkt sind; **Trigeminus Neuralgie:** Gefäßschleife drückt auf Nerv
3. **CRPS I:** Complex regional pain syndrom (Neurodystrophie)  
Die **sympathische Reflexdystrophie** bezeichnet einen krankhaften Gewebszustand der durch sympathische Impulse aus dem Nervensystem hervorgerufen und aufrechterhalten wird (Morbus Sudeck).  
Das Entstehen solcher "krankmachender" Nervenreflexe ist ungeklärt  
=> Trauma ohne eindeutige periphere Nervenläsion
4. **CRPS II:** = Kausalgie  
sympathisch-sensorische Kopplung: Aktivierung nozizeptiver Neurone nach Einsprossung sympathischer Fasern in ein Spinalganglion  
=> Trauma mit eindeutige periphere Nervenläsion



# Schmerzformen

## Nozizeptiver Schmerz (ZNS + PNS intakt)

1. Entzündung, Verletzung, Trauma
2. visceraler Schmerz

## Projizierter Schmerz

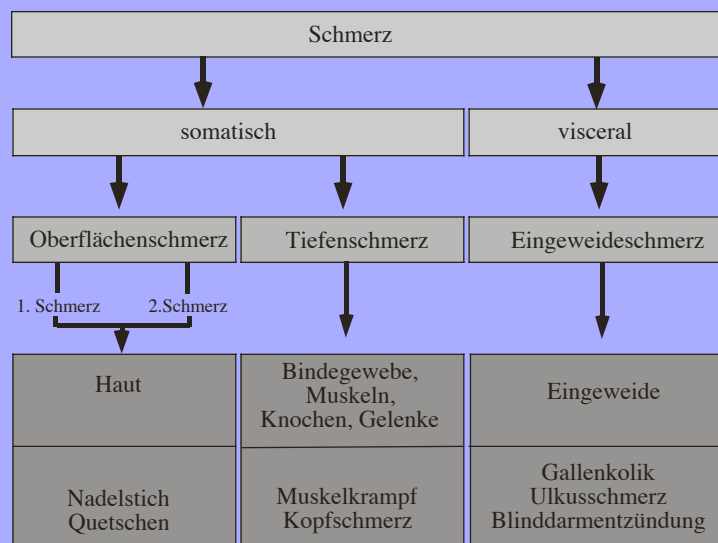
- Mäusle: N. Ulnaris, Reiz im Ellenbogen => Empfinden in der Hand
- Herz => linker Arm

**Allodynie:** Schmerz durch nicht-noxische Reizung

**Hyperalgesie:** Sensibilisierung

**Hyperästhesie:** wie Hyperalgesie + sensibilisiertes Thermo- und Berührungsempfinden

# Schmerzmodalitäten

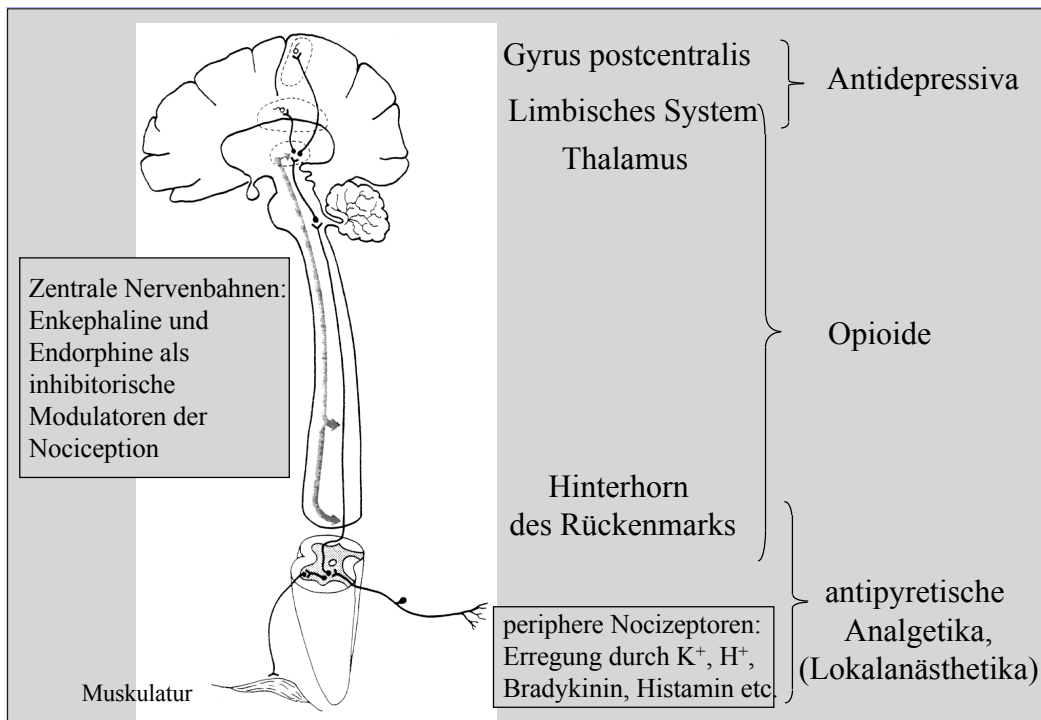


## Einteilung Analgetika

### •Opioid-Analgetika (zentrale Schmerzlinderung)

Nicht- Opioid-Analgetika (zentrale + periphere Schmerzlinderung)

- └ Narkotika
- └ Antidepressiva
- └ antipyretische A.
  - └ antiphlogistische A. (Säuren)
  - └ nicht-antiphlogistische A. (keine Säuren)



## Möglichkeiten der symptomatischen pharmakologischen Schmerztherapie

Hemmung der Synthese sensibilisierender Stoffe	“periphere” Analgetika, oder antipyretische Analgetika
Hemmung der Weiterleitung nociceptiver Information	Opioidrezeptoragonisten
Aktivierung antinociceptiver Mechanismen	Clonidin, Nefopam
Unbekannte Mechanismen	Flupirtin
Blockade von NMDA Rezeptoren	Ketamin, andere in Entwicklung

### Säuren

Salicylsäurederivate  
Acetylsalicylsäure

Arylpropionsäuren  
Ibuprofen  
Flurbiprofen  
Naproxen

Arylessigsäuren  
Diclofenac

Indolessigsäurederivate  
Indometacin

Oxicame  
Piroxicam  
Tenoxicam  
Meloxicam

Pyrazolidindione  
Phenylbutazon

### Nicht-Säuren

Paracetamol  
Metamizol  
Phenazon, Propyphenazon

## Saure Antipyretika

Potente Prostaglandin-syntheseinhibitoren

Akkumulation in sauren Kompartimenten (entzündetes Gewebe, Magen, Nieren)

Erwünschte Wirkungen:

- Analgetisch
- Fiebersenkend
- Antiinflammatorisch

Unerwünschte Wirkungen:

- Magenulcera
- Nierenschäden

## Nichtsaure Antipyretika

Relativ schwache Prostaglandin-syntheseinhibitoren

Weitgehend gleichmäßige Verteilung im Körper

Erwünschte Wirkungen:

- Analgetisch
- Fiebersenkend

Unerwünschte Wirkungen:

- Allergische Reaktionen
- Schäden des blutbildenden Systems

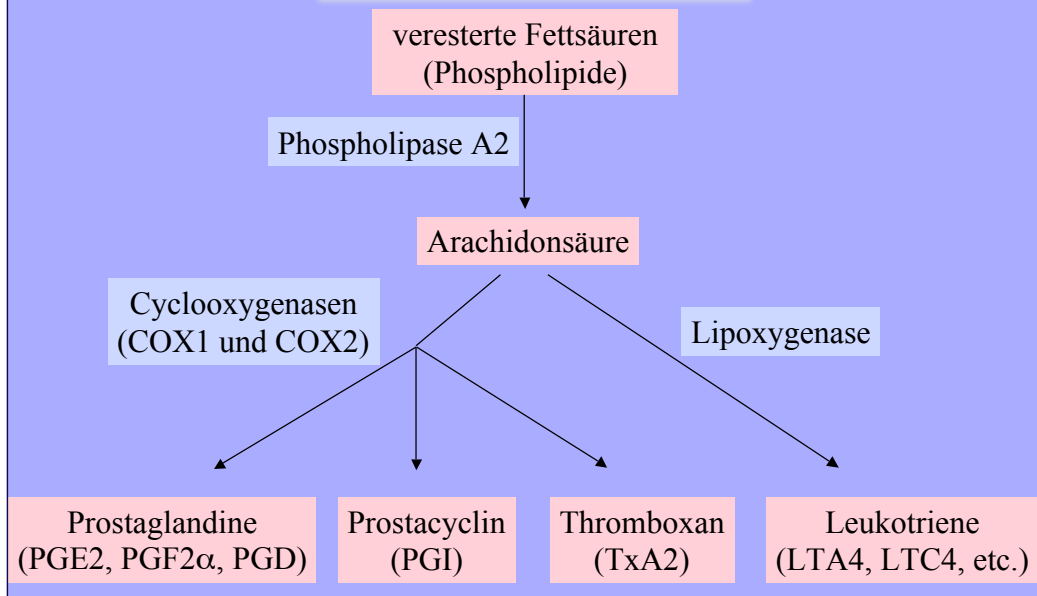
## Pharmakokinetische Parameter einiger antipyretischer Analgetika:

	$t_{\max}$ (hrs.)	HWZ (hrs.)	BV (%)
<b>•Salicylate:</b>			
Acetylsalicylsäure	~ 0.25	~ 0.25	50-70
Salicylsäure	0.5-2	2-5	80-100
Diflunisal	2-3	9-13	80-100
<b>•Essigsäuren:</b>			
Diclofenac	1-12	1-2	30-80
Indometacin	1-2	2-11	~ 100
<b>•Propionsäuren:</b>			
Ibuprofen	0.5-2	~ 2	~ 100
Ketoprofen	1-2	~ 2	~ 100
Naproxen	1-4	~ 14	90-100
<b>•Keto-Enolsäuren:</b>			
Piroxicam	2-8	14-160	~ 100
Tenoxicam	1-2	30-160	~ 100
Phenylbutazon	2-5	24-96	80-100
<b>•Nicht-Säuren:</b>			
Paracetamol	0.5-1.5	2-3	70-100
Propyphenazon	0.5-2	1-3	~ 100
Metamizol	1-2	2-4	~ 100

## Indikationen für antipyretische Analgetika:

- Chronische, entzündliche Schmerzen:  
Diclofenac, Indometacin, Piroxicam
- Rezidivierende entzündliche Schmerzen:  
Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen
- Akute posttraumatische oder postoperative Schmerzen:  
Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, Metamizol
- Kopfschmerzen:  
Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen
- Fieber:  
Paracetamol, Metamizol
- Schmerzen bei Koliken:  
Metamizol

## Prostanoidsynthese



**Prostaglandine  
(PGE2, PGF2 $\alpha$ , PGD)**

- Nociception  $\uparrow$
- Fieber  $\uparrow$
- Magensäureproduktion  $\downarrow$
- Magenschleimproduktion  $\uparrow$
- Wehentätigkeit  $\uparrow$
- Na<sup>+</sup> und Wasser-  
ausscheidung  $\uparrow$

**Prostacyclin  
(PGI)**

- Gefäßdilatation
- Thrombocyten-  
aggregationshemmung

**Thromboxan  
(TxA2)**

- Gefäßkonstriktion
- Thrombocyten-  
aggregation

**Leukotriene  
(LTA4, LTC4, etc.)**

- allergische Reaktionen
- Asthma

**COX-1**

- konstitutiv exprimiertes Enzym
- “housekeeping function”
- hohe Expression in:  
Magen, Plättchen,  
Endothel, Niere  
(Sammelrohr)

**COX-1 “knock-out”**

- Plättchenaggregation  $\downarrow$
- Fruchtbarkeit  $\downarrow$
- frühe Entzündungsreaktion  $\downarrow$
- keine spontanen Magengeschwüre

**COX-2**

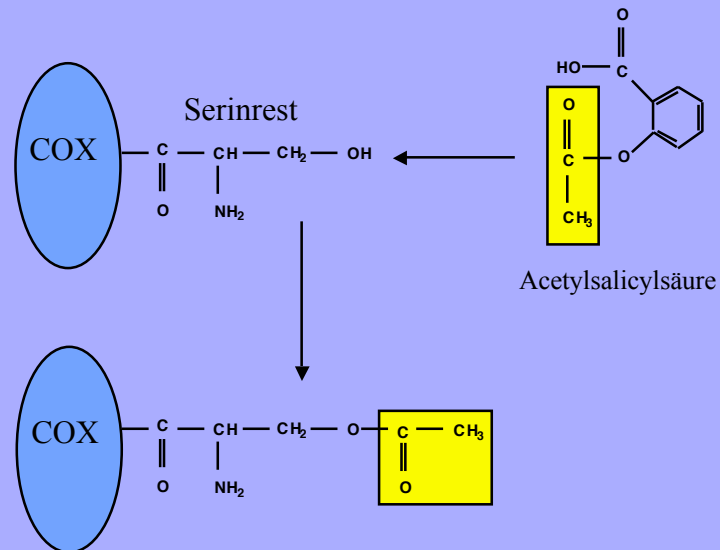
- induzierbares Enzym
- reguliert durch Glucocorticoide  
und Interleukine IL-4 und IL-10
- hohe Expression in:  
Gehirn, Testes,  
Niere (macula densa)

**COX-2 “knock-out”**

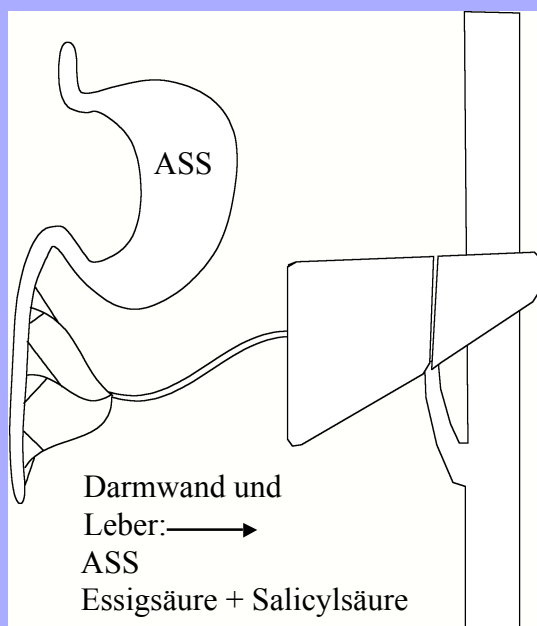
- schwere Nierenschäden
- Peritonitisrisiko  $\uparrow$
- aber normale frühe Entzündungs-  
reaktion



## ASS hemmt die COX irreversibel



## First-pass Metabolismus von ASS



• bei niedriger Dosierung:  
Salicylsäure

Effekt auf die Thrombocyten  
überwiegt

• bei hoher Dosierung:  
Acetylsalicylsäure

Effekte auf das Endothel und  
die Thrombocyten  
können sich kompensieren

## UAWs / Kontraindikationen von NSAIDs:

- Magenulcera
- Gerinnungsstörungen  
(besonders bei ASS!)
- Asthma bronchiale
- Nierenschäden
- Schwangerschaft  
(Blutungsrisiko,  
Ductus arteriosus Botalli)

## Besonderheiten einiger nicht-saurer antipyretischer Analgetika

Paracetamol: gut antipyretisch, mäßig analgetisch, nicht antiphlogistisch wirksam

im Kombination mit psychotropen Substanzen  
Gefahr der Dosissteigerung und von Nierenschäden

bei akuter Überdosierung lebertoxisch

Phenacetin: Vorstufe des Paracetamols, wegen "Phenacetinniere"  
nicht mehr im Gebrauch

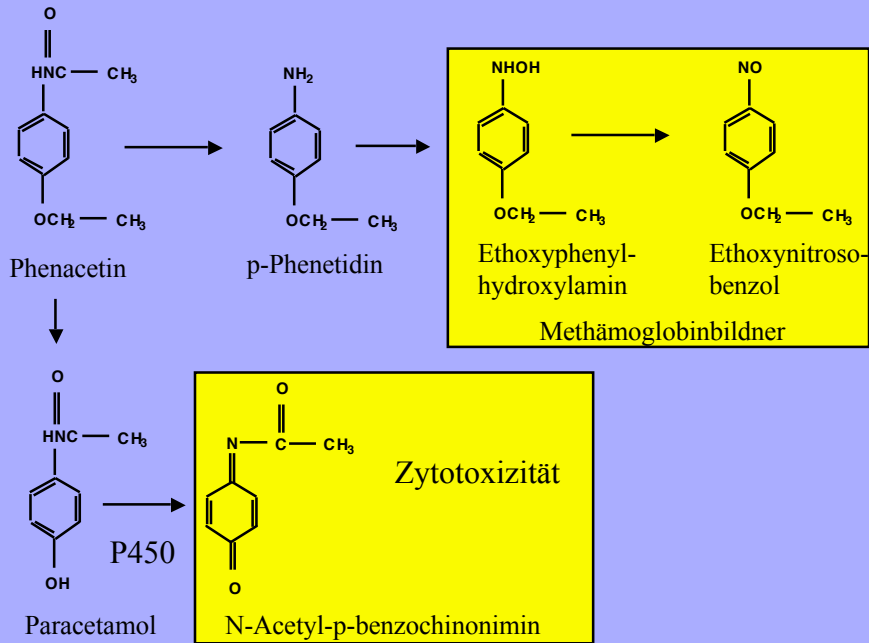
Metamizol: sehr gut antipyretisch und analgetisch wirksam, kaum  
antiphlogistische Wirksamkeit

Gefahr der Agranulocytose (selten)

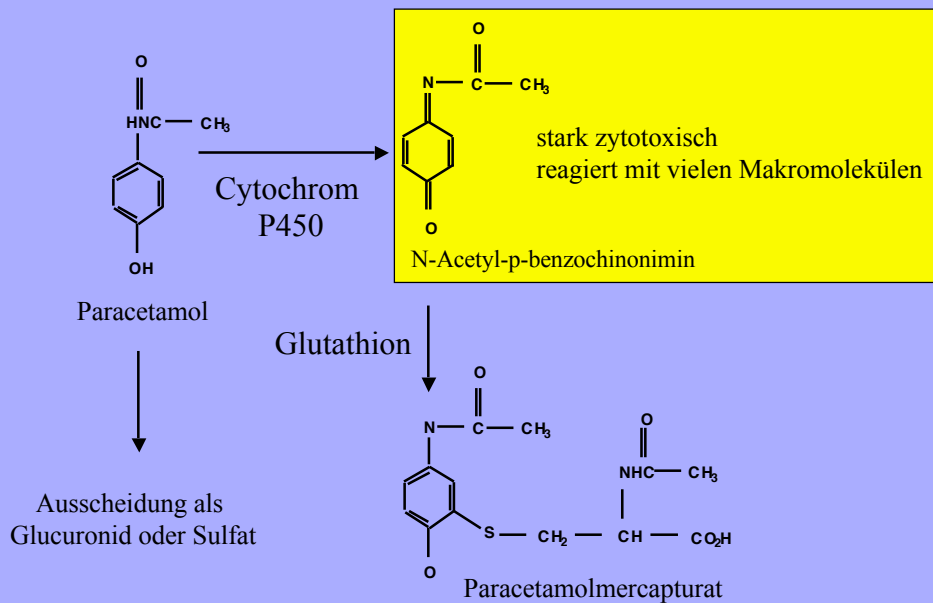
bei schneller intravenöser Gabe Gefahr einer Schockreaktion

spasmolytische Wirkung im GI-Trakt

## Phenacetin - Paracetamol



## Paracetamolmetabolismus



## UAWs und Kontraindikationen nicht-saurer antipyretischer Analgetika

### Pyrazolone:

Allergische Reaktionen: Pruritus, Urtikaria, Schock  
(Besonders nach i.v. Gabe hoher Dosen)

Schäden des blutbildenden Systems

### Anilinderivate:

Methämoglobinbildung, Nierenschäden (Phenacetin),  
Leberschäden (Paracetamol)

## Einteilung gebräuchlicher Analgetika

### Antipyretische Analgetika

#### Stufe I (WHO)

(Peripher wirksame A.  
schwach wirksame A.)

NSAIDs  
nicht saure Analgetika  
("kleine Analgetika")

### Narkotische Analgetika

#### Stufe II und III (WHO)

(Zentral wirksame A.  
stark wirksame A.)

starke Opioide (z.B. Morphin)  
schwache Opioide (z.B. Codein)

Sonstige: Flupirtin, Nefopam

### Die verordnungstärksten Indikationsgruppen im gesamten Bundesgebiet 2001

Rang 00	Rang 01	Indikationsgruppe	Verordnungen 2001	% Änderung
1	(1)	Analgetika/Antirheumatika	87,0	-0,7
2	(2)	Beta-, Ca-BI., Angiotensin-Hemmst.	51,7	7,7
3	(3)	Antibiotika/Anitinfektiva	42,3	-9,6
4	(4)	Magen-Darm-Mittel	40,7	1,5
6	(6)	Psychopharmaka	38,8	2,2
19	(18)	Hypnotika, Sedativa	10,8	-1,5

nach U.Schwabe, Arzneiverordnungsreport '01

### Geschichtliches

3000 v. Chr. Sumerer

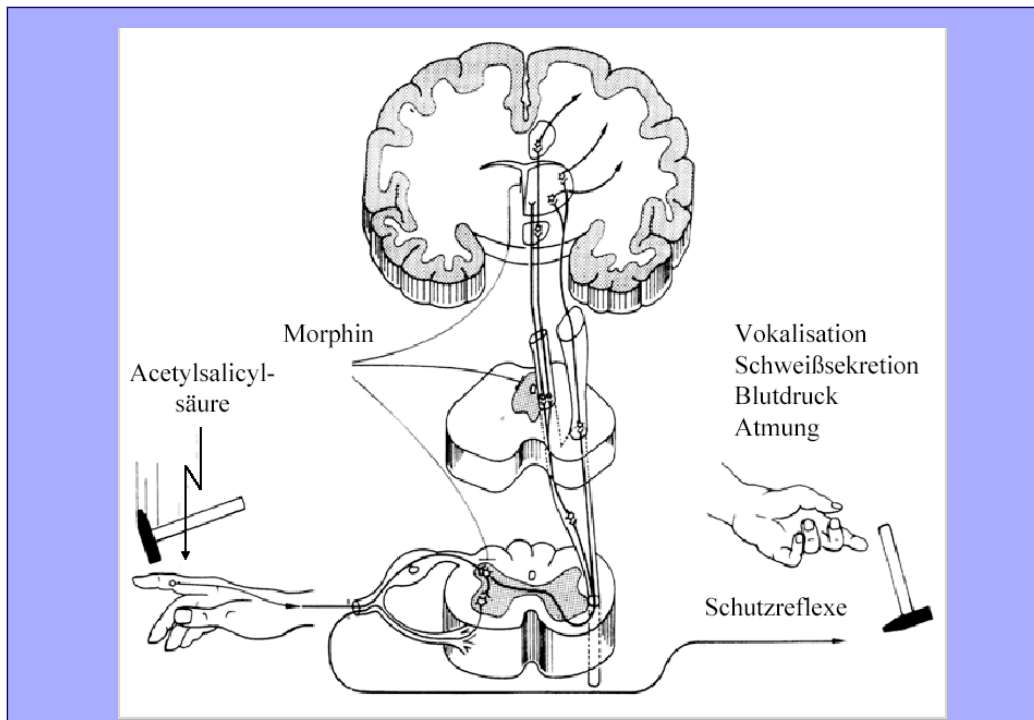
Opium οπιοσ "Saft"

19. Jhd. Sertürner, Paderborn Morphium

etwa 1900 Heroin

1939, 1945 Pethidin, Methadon

1975 endogene Opioide



## Opioiddrezeptoren

zentrale Wirkungen:

$\mu$  supraspinale Analgesie, Atemdepression, Sedation, Stimulation des Brechzentrums, Atemdepression, Euphorie

$\kappa$  spinale Analgesie, Sedierung, Atemdepression

$\delta$  spinale Analgesie

$\sigma$  Dysphorie, Halluzinationen, Kreislaufstimulation

periphere Wirkungen:

Tonuserhöhung im Magen-Darmtrakt und Urogenitaltrakt, Miosis, Gefäßdilataion durch Histaminfreisetzung



## Endogene Opioidpeptide

Prä-Pro-Opiomelanocortin	$\beta$ -Endorphin	ACTH	MSH
Prä-Pro-Enkephalin 1	Met-Enkephalin	Leu-Enkephalin	
Prä-Pro-Enkephalin 2	Neoendorphine	Leu-Enkephalin	Dynorphin

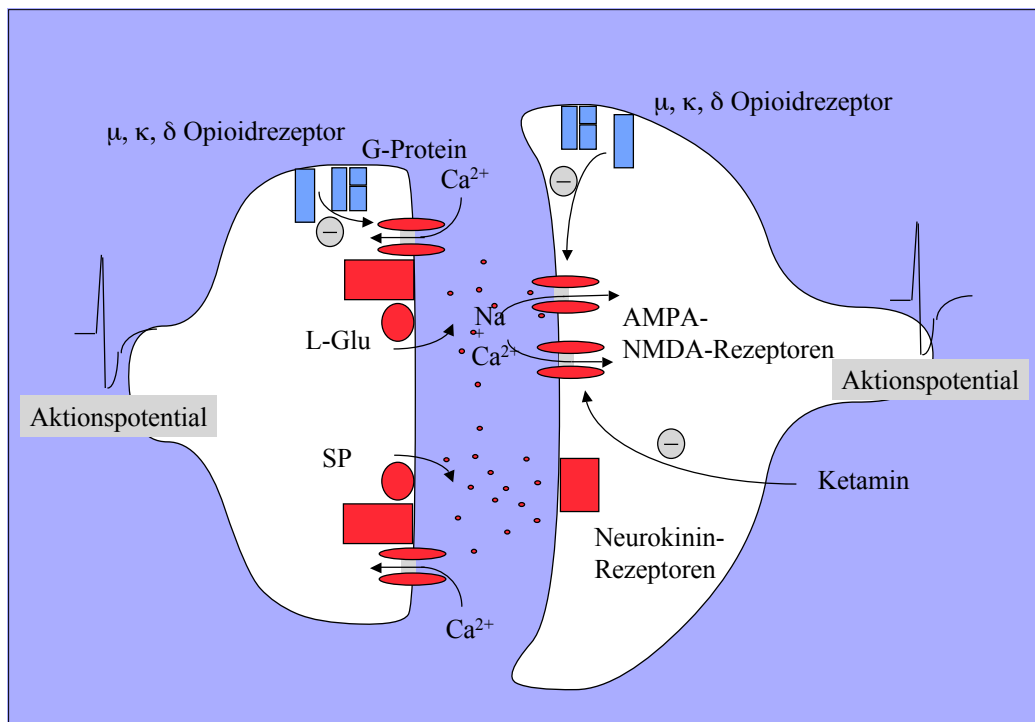
$\mu$   $\beta$ -Endorphin > Dynorphin > Met-Enkephalin > Leu-Enkephalin

$\delta$   $\beta$ -Endorphin = Leu-Enkephalin = Met-Enkephalin > Dynorphin

$\kappa$  Dynorphin >>  $\beta$ -Endorphin > Leu-Enkephalin = Met-Enkephalin

## Zelluläre Wirkungen von Opioiden

- Erregung von  $G_i$ -Proteinen:
- Abnahme der c-AMP-Produktion
- Zunahme der  $K^+$ -Leitfähigkeit
- Abnahme der  $Ca^{2+}$  Leitfähigkeit



### “Stark wirksame” Opioide

Morphin  
 L-Methadon  
 Oxycodon  
 Hydromorphon  
 Buprenorphin

## “Schwach wirksame” Opioide

Codein

Dextropropoxyphen

Dihydrocodein

Tilidin/Naloxon

Tramadol

## Zentrale Wirkungen von Opioiden

Supraspinale Analgesie

Antitussive Wirkung

Sedation

Miosis

Atemdepression

Abhängigkeit

Euphorie

Stimulation des Brechzentrums

## Zentrale Wirkungen von Opioiden

### $\mu$ -Rezeptoren:

- Supraspinale Analgesie
- Abhängigkeit
- Sedation
- Euphorie
- Atemdepression
- Antitussive Wirkung
- Stimulation des Brechzentrums
- Miosis

### $\delta$ -Rezeptoren:

- Spinale Analgesie

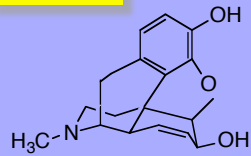
### $\kappa$ -Rezeptoren:

- Spinale Analgesie
- Sedierung
- Atemdepression

## Periphere Wirkungen von Opioiden

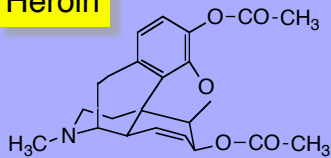
- Tonuserhöhungen im Magen-Darmtrakt (Verzögerte Magenentleerung, Obstipation, Gallengangkonstriktion)
- Tonuserhöhungen im Urogenitaltrakt (Harnverhalt, Koliken)
- Hemmung der Wehentätigkeit
- Histaminfreisetzung
  - dadurch Gefäßdilatation (Blutdruckabfall)
  - Juckreiz und Hautrötung

### Morphin



- aktiver Wirkstoff
- hohen first-pass Metabolismus
- überwindet Blut-Liquor-Schranke nur schlecht

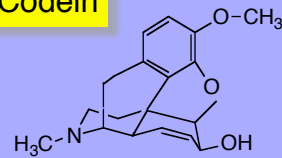
### Heroin



primär unwirksam, wird aber im Gehirn schnell aktiviert und überwindet Blut-Liquor-Schranke sehr schnell

→ extrem hohes Abhängigkeitspotential

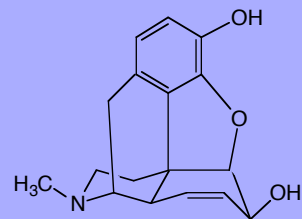
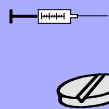
### Codein



primär unwirksam, wird langsam zu Morphin metabolisiert

→ fast kein Abhängigkeitspotential

### Morphin:



first-pass Metabolismus: 30 - 50 %

Halbwertszeit: 2 - 3 Std.

Dosierung: 10 mg (parenteral), 30 mg (p.o.)

pK<sub>a</sub>-Wert: 8,1, penetriert die Blut-Hirn-Schranke schlecht

Glucuronidierung zu M-6-Glucuronid und M-3-Glucuronid

Cave: Kombination mit Phenothiazinen

## Indikationen

-

## Kontraindikationen

- Schmerzen
- trockener Reizhusten
- Diarrhoe
- Lungenerkrankungen (pCO<sub>2</sub>)
- Geburt (Plazentaschranke)
- Schädelhirntraumen, Hypovolämie
- Gallen- oder Nierenkolik

## Akute Morphinvergiftung

Trias: Atemdepression  
Miosis  
Bewußtlosigkeit

Therapie: Naloxon  
craving: Entzugssyndrom bei Abhängigen



## Chronischer Morphingebrauch

physische Abhängigkeit

Toleranz

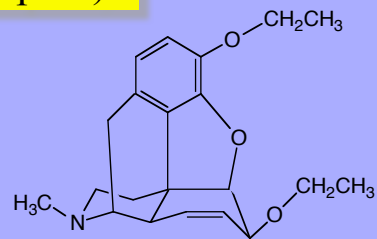
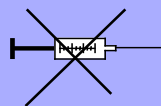
Entzugssyndrom

psychische Abhängigkeit

Substitution: Methadon

Entzugssyndrom: Clonidin

## Heroin (Diacetylmorphin)

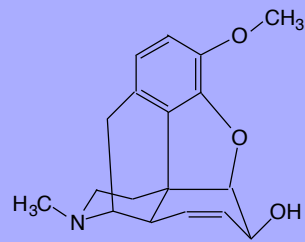


penetriert die Bluthirnschranke schneller als Morphin

als solches unwirksam, wird im Gehirn nach i.v. Applikation in Monoacetylmorphin metabolisiert → "Kick"

nicht verkehrsfähiger Stoff

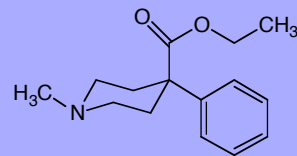
## Codein



Antitussivum und Analgetikum (deutl. schwächer als Morphin)  
kein first-pass Metabolismus  
10 % werden demethyliert, es entsteht Morphin  
geringe Suchtgefahr

Dihydrocodein, Hydromorphon, Hydrocodon:  
Verwendung als Analgetika und Antitussiva

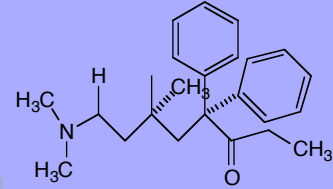
## Pethidin



5 - 10 -fach schwächer analgetisch als Morphin  
leicht anticholinerg und spasmolytisch  
Bioverfügbarkeit: 50 %  
Metabolisierung zu Norpethidin mit längerer Halbwertszeit:  
Kumulationsgefahr, Halluzinoge und konvulsive Wirkungen

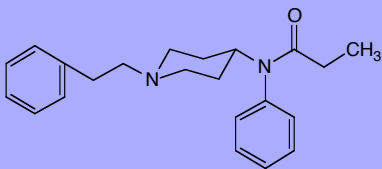
Cave: Kombination mit MAO Hemmern

## Levomethadon



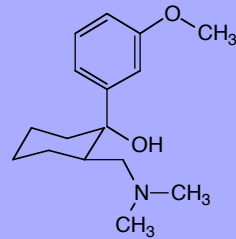
100% bioverfügbar  
sehr lange Halbwertszeit (1-1,5 Tage)  
metabolische Elimination  
Analgetikum  
Substitution

## Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil



starke analgetische Wirkung  
hohe Lipophilie, schnelles Anfluten  
kurze Wirkdauer durch Umverteilung  
Elimination durch Metabolisierung  
Verwendung zur Neuroleptanalgesie  
Cave: Cumulation  
“wooden chest”

## Tramadol

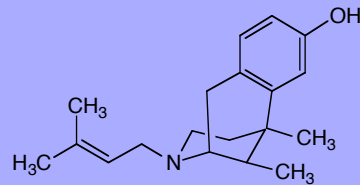


opioide und nicht opioide Mechanismen  
geringere Atemdepression, Harnverhaltung und Obstipation  
geringeres Suchtpotential

## Buprenorphin

Partieller Agonist  
Extrem feste Bindung an den  $\mu$ -Rezeptor  
Lange Wirkungsdauer (6-8 Std.)  
Bioverfügbarkeit etwa 50 %  
Glockenförmige Dosis-Wirkungskurve  
Atemdepression antagonisierbar mit Doxapram

## Pentazocin



Gemischter Agonist-Antagonist

Antagonist am  $\mu$ -Rezeptor

Agonist am  $\kappa$ -Rezeptor

im Gegensatz zu Morphin blutdrucksteigernd

löst bei Abhängigen Entzug aus

Bioverfügbarkeit 50 %

bei oraler Gabe kaum Abhängigkeit oder Toleranz

Nalbuphin ohne Wirkung auf den Blutdruck

## Reine Antagonisten

Naloxon:

100 % first-pass Metabolismus

Wirkungsdauer: 30 - 45 min

Craving: Auslösung eines Entzugsyndroms, Halbwertszeit!

Naltrexon:

oral verabreichbar

längere Wirkungsdauer (1 - 2 Tage !)

## Loperamid - Diphenoxylat

Loperamid:

kaum bioverfügbar,

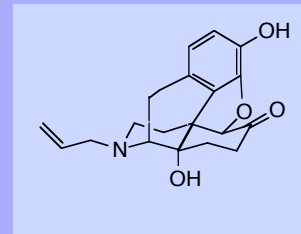
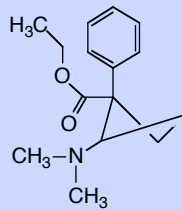
daher keine systemischen Wirkungen

Verwendung als Antidiarrhoicum

Diphenoxylat:

bei Überdosierung systemische Wirkung

## Valoron N® Tilidin + Naloxon



### **Tilidin**

Vorstufe des Opiatrezeptor-Agonisten Nortilidin

hoher first-pass

Metabolismus in der Leber

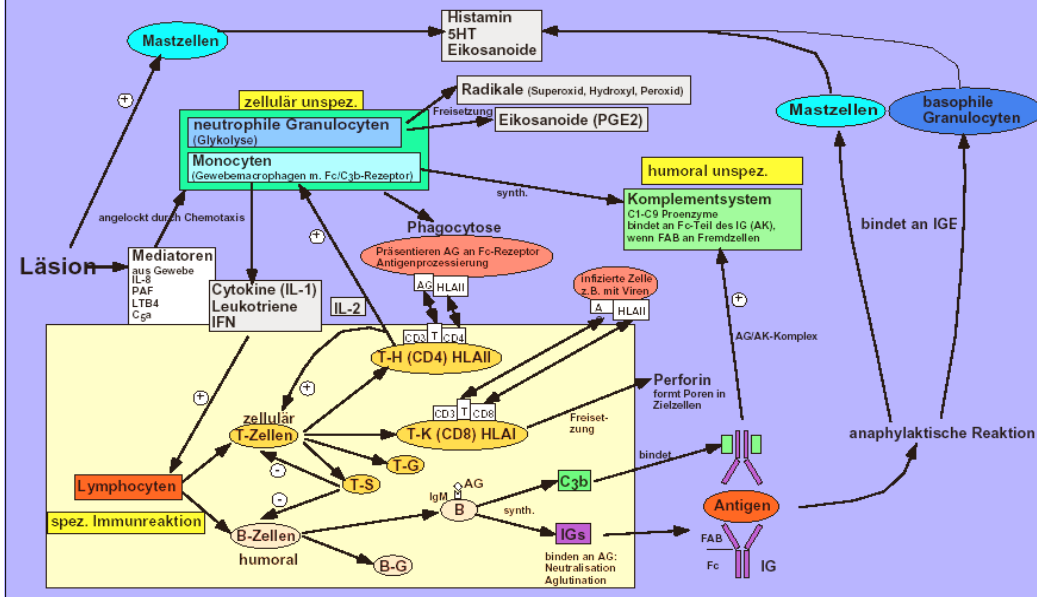
### **Naloxon**

Opiatrezeptor-Antagonist

hoher first-pass

Metabolismus in der Leber

# Entzündungs- und Immunreaktionen



# Entzündungsmediatoren

Substanz(en)	Herkunft	Wirkung(en)
Histamin	Mastzellen, basophile Granulozyten	Gefäßdilataion, Permeabilitätssteigerung
Serotonin (5-HT)	Thrombozyten	Gefäßdilataion, Permeabilitätssteigerung
Bradykinin	Mastzellen, basophile Granulozyten	Gefäßdilataion, Permeabilitätssteigerung, Erregung von Schmerzrezeptoren
Faktoren des Komplementsystems (C3a, C4a, C5a)	Plasma, Makrophagen	Chemotaxis, Mastzellenstimulation, Anaphylaxiereaktion
Leukotriene LTB4, LTC4, LTD4, LTE4	Granulozyten, Gewebsmakrophagen	Chemotaxis, Freisetzung lysosomaler Enzyme, Kontraktion glatter Muskulatur
Prostaglandine PGE2, PGF2	ubiquitär	Gefäßdilataion, Schmerzauslösung
Plättchen-aktivierender Faktor (PAF)	Granulozyten, Mastzellen, Makrophagen	Degranulation von Thrombo- und Granulozyten, Permeabilitätssteigerung
O <sub>2</sub> -Radikale (reaktive O <sub>2</sub> -Metabolite)	Makrophagen, Neutrophile	Membranschädigung, Peroxidation, Cytotoxizität

## Antiphlogistika

### NSAIDs

- Hemmung der PG-Synthese (deshalb auch analgetisch)
- Entwickelt um NW der ASS zu minimieren
- Aber: gleiche NW
- Kumulationsgefahr
- hohe Bindung an Plasmaproteine

### LWAR

Langfristig wirksame Antirheumatika

- Oberbegriff für Pharmaka bei Therapie der Rheumatoiden Arthritis
- Wirkung erst nach Wochen
- Induzieren langanhaltende klin. Besserungen
- Aber: Beeinflussen nicht langfristige Progression der Erkrankung
- Wirkung auf Ebene der Entzündungsreaktionen molekularer Mechanismus nicht bekannt
- Verändern langfristig die Eigenschaften von Entzündungszellen (Makrophagen). Weniger Entzündungsmediatoren werden sezerniert.
- Aurothioglucose, Chloroquin, Sulfasalazin, Methotrexat

### Glucocorticoide

- strukturelle Ableitung von Cortisol (NNR)
- chemische Abwandlung beeinflusst Resorption, Metabolisierung, Ausscheidung und Potenz
- Alle Zellen mit gleichem G.-Rezeptor. Deshalb hat ein G. mit hoher pharmakologischer Wirkung, auch NW im gleichen Maße
- am wirksamsten antiphlogistisch
- NW: Osteoporose, Wachstumsstörungen, Magengeschwüre, Hypertonie, Störungen des Salz und Wasserhaushaltes, NN-Insuffizienz durch Störung der hormonellen Regelkreise

### Immunsuppressiva

- Da Autoimmunreaktionen verantwortlich für die Perpetuation von Entzündungen
- bei chronische Entzündungen
- Azathioprin, Cyclophosphamid
- schwere NW: ähnlich wie bei der Anti-Tumor Therapie
- auch Cyclosporin, Tacrolimus aus Transplantationstherapie
- Aktivierung der T-Lymphocyten wird gehemmt
- weniger NW
- nicht sehr erfolgreich bei systemischen Autoimmunerkrankungen

## NSAIDs

### ASS

- Höhere Dosierung bei einer antiphlogistisch/antirheumatischen Therapie als bei Analgesie
- deshalb: starke NW

### Arylpropionsäurederivate

- Ibuprofen, Flurbiprofen, Naproxen
- höhere Dosierung als bei Analgesie

### Arylessigsäurederivate

- Diclofenac
- hoher first-pass-Effekt
- parenterale Gabe kann zu anaphylaktischem Schock führen
- deshalb keine i.v. Verabreichung
- NW ähnlich wie ASS

### Indolessigsäurederivate

- Indometacin
- NW: starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit

### Oxicame

- Piroxicam, Tenoxicam
- extrem lange Plasma-HWZ: Kumulation und schwere GI und renale NW

### Pyrazolidindione

- Phenylbutazon
- toxische Effekte und NW

### Spezifische Inhibitoren der COX-2

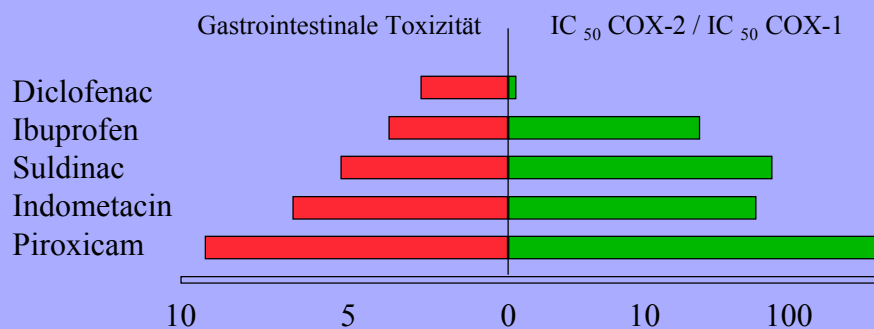
- Nabumeton, Meloxicam



## Mögliche Einteilung von NSAIDs nach ihrem Wirkprofil

Hemmung	Wirkstoff
Präferentielle COX-1 Hemmer ( $IC_{50} \text{ COX-1} / IC_{50} \text{ COX-2} > 10$ )	Flurbiprofen Ketoprofen Ibuprofen Naproxen Piroxicam Tenoxicam Ketorolac
Präferentielle COX-2 Hemmer ( $IC_{50} \text{ COX-1} / IC_{50} \text{ COX-2} < 10$ )	Diclofenac Meloxicam Acemetacin
Selektive COX-2 Hemmer ( $IC_{50} \text{ COX-1} / IC_{50} \text{ COX-2} < 1$ )	Celecoxib Rofecoxib

## Gastrointestinale Toxizität - COX-2/COX-1 Selektivität



## Antiphlogistische und immunsuppressive Wirkungen von Glucocorticoiden

### Hemmung der Cytokinsynthese

- IL-1 bis IL-6, IL-8
- TNF
- GM-CSF

### Hemmung der Induktion proinflammatorischer Enzyme

- degradierende Enzyme (Kollagenase)
- PLA2, COX-2, induzierbare NOS

### Hemmung der Expression von Zellinteraktionsmolekülen

- Selektine
- Interzelluläres Adhäsionsmolekül (ICAM-1)

### Hemmung der Ausschüttung von präformierten Mediatoren

- Histamin

### Beschleunigter Abbau von Mediatoren

- Bradykinin, Tachykinin

### Induktion von Akutphaseproteinen in der Leber