

Acetylsalicylsäurekristalle unter dem Mikroskop. In polarisiertem Licht leuchten sie in allen Farben. Dem bloßen Auge erscheinen die Kristalle als weißes Pulver

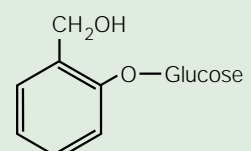
Schmerz ist Teil eines lebenswichtigen Warnsystems, das den Organismus vor Schäden schützen soll. Es löst in dem Moment Alarm, also Schmerzempfindungen aus, wenn im Körper etwas nicht in Ordnung ist. Aber nicht immer war und ist es ohne weiteres möglich, die Ursachen des Schmerzes kurzfristig zu beseitigen. Beispiele dafür sind Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen oder bei Krebserkrankungen. Deshalb ist es bis heute ein Ziel der Pharmaforschung, Schmerzen zu lindern und auszuschalten.

Schmerzmittel aus der Natur

Schon im alten Griechenland wusste der Urvater aller Ärzte, Hippokrates von Kos (460 – 377 vor Christus), um die schmerzstillende Wirkung eines Saftes, der aus der Rinde von Weidenbäumen gewonnen wurde. Im Mittelalter bereiteten Kräuterfrauen aus der Weidenrinde einen bitteren Sud, den sie Kranken zur Linderung von Schmerzen verabreichten. Wie man heute weiß, beruht diese Wirkung auf Salicin (von lat. salix = Weide), einem Bestandteil des Weiden-saftes. Allerdings wurde das Pflücken

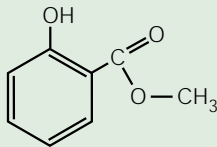
der Weidenzweige bald unter hohe Strafen gestellt, da sie in der Korbflechterei dringend gebraucht wurden. So geriet dieses Naturarzneimittel zunächst in Vergessenheit. Zu dieser Zeit entdeckten die Kräuterfrauen auch, dass Extrakte aus den Blüten der Spierstaude

Salicin

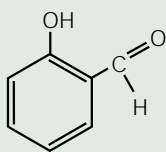


(Wiesengeißbart) ebenfalls eine schmerz- und fiebersenkende Wirkung wie Salicin zeigten. Die Spierstaude enthält, wie man später herausfand, unter anderem Methylsalicylat, Salicylaldehyd und Salicylsäure.

Salicylverbindungen



Methylsalicylat



Salicylaldehyd

Als im Jahr 1806 Napoleon seine Kontinentalsperre verhängte, konnte unter anderem auch kein Chinin, das in dieser Zeit das bekannteste fiebersenkende Mittel war, von Südamerika nach Europa eingeführt werden. Deshalb erinnerte man sich wieder an die heilende Wirkung der Weidensäfte.

In den folgenden Jahrzehnten gelang es europäischen Wissenschaftlern in einer Art Gemeinschaftswerk, den Wirkstoff der Weidenrinde zu isolieren, seine Struktur aufzuklären und ihn im Labor nachzubauen. Zunächst stellte der Münchner Pharmazieprofessor Johann Andreas Buchner das Salicin aus Weidenrindenextrakt her. 1838 gelang es dem italienischen Chemiker Raffaele Piria, Salicylsäure aus Salicin zu gewinnen. Der Nachweis der Säure in der Spierstaude erfolgte 1840. Nachdem der Marburger Professor Hermann Kolbe ihre Struktur aufgeklärt hatte, konnte 1874 die industrielle Produktion der Salicylsäure beginnen - zu einem Zehntel des Preises der aus Naturstoffen gewonnenen Säure. Ihre Herstellung

beruht in ihren Grundzügen noch heute auf der Kolbe-Schmitt-Synthese. Hierbei handelt es sich um eine Reaktion von Metallphenolaten mit Kohlendioxid bei höherer Temperatur über eine elektrophile aromatische Substitution. Die Verabreichung von Salicylsäure gegen Fieber und Schmerzen führte bei den meisten Patienten zu erheblichen Nebenwirkungen. Abgesehen von ihrem sehr unangenehmen Geschmack greift sie auch die Schleimhäute von Magen und Darm an.

Auf der Suche nach einem wirksamen und gleichzeitig verträglichen Mittel gegen Rheuma veränderte der Chemiker Felix Hoffmann 1897 geringfügig die chemische Struktur der Salicylsäure. In einer Acetylierungsreaktion setzte er Salicylsäure mit Essigsäureanhydrid zu Acetylsalicylsäure (ASS) um.

Dieser neue Wirkstoff war das erste Medikament in der Geschichte, das einer klinischen Prüfung unterzogen wurde. Die Ergebnisse waren so positiv, dass die Produktion aufgenommen werden konnte. Unter dem Namen „Aspirin“ wurde es als Warenzeichen angemeldet und am 6. März 1899 in

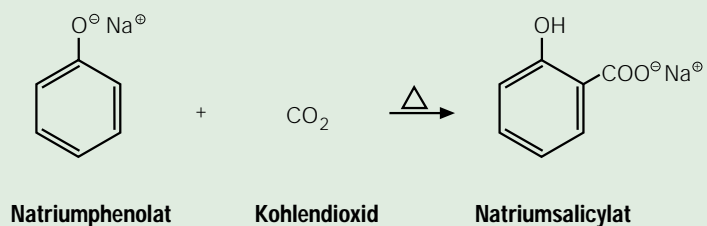


Das erste Aspirin kam 1899 zunächst in Pulverform in den Handel

die Warenzeichenrolle des Kaiserlichen Patentamtes in Berlin eingetragen.

Dass Schmerzen sich mit ASS wirksam bekämpfen lassen, ist also schon seit langem eine bekannte Tatsache. Antworten auf die Fragen, durch welche

Kolbe-Schmitt-Reaktion

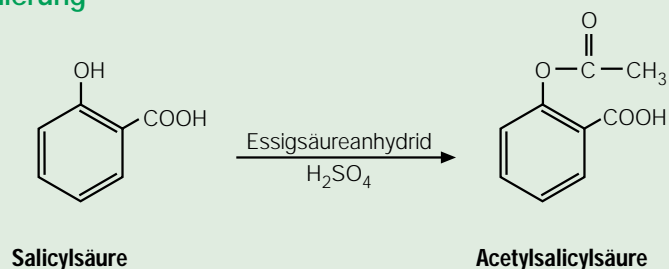


Natriumphenolat

Kohlendioxid

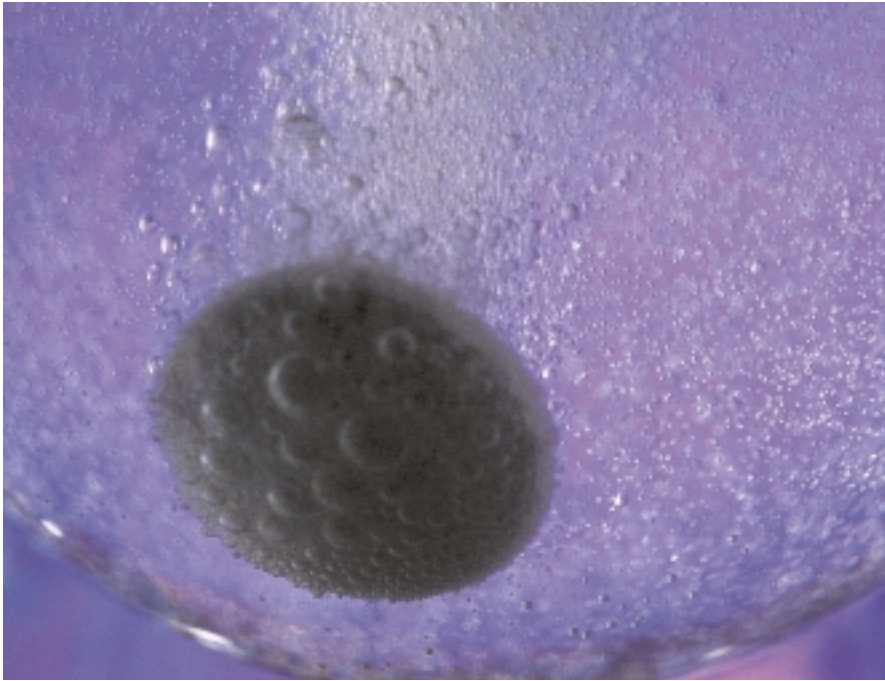
Natriumsalicylat

Acetylierung



Salicylsäure

Acetylsalicylsäure



Schmerzmittel werden in den verschiedensten Darreichungsformen angeboten, z.B. als Brausetablette

biochemischen Prozesse Schmerz ausgelöst wird und auf welche Weise Schmerzmittel in diese Vorgänge eingreifen, wurden jedoch erst in den letzten Jahren gefunden.

Schmerzentstehung

Der physiologische Sinn des Schmerzes ist der eines Alarmsignals. Deshalb ist der gesamte Körper mit einem dichten Netz von Meldestellen besetzt, die Schmerzsignale in Bruchteilen von Sekunden an das Gehirn übermitteln.

Diese Aufgabe übernimmt das periphere Nervensystem. Alle Nervenleitungen zusammen haben schätzungsweise eine Länge von knapp einer Milliarde Kilometer. Die freien Nerv-Enden sind jeweils darauf spezialisiert, bestimmte Reize wie Temperaturen, Druck, Vibrationen oder Schmerzempfindungen aufzunehmen und über die Nervenbahnen an die Zentrale, das Gehirn, zu schicken.

Die Schmerzsensoren, in der Fachsprache Nozizeptoren genannt, reagieren auf mechanische, thermische, chemische oder elektrische Reize, sofern dabei eine Schädigung des Gewebes

auftritt. Dies kann beispielsweise durch einen Nadelstich, eine Entzündung oder aber auch das Berühren einer heißen Herdplatte der Fall sein.

Die Übermittlung der Reize an das Gehirn erfolgt in Form elektrischer Impulse, die mit großer Geschwindigkeit von Nervenzelle zu Nervenzelle weitergegeben werden. Neurophysiologen haben Geschwindigkeiten von 40 Metern pro Sekunde, also über 140 Stundenkilometer, ermittelt.

Im Gehirn wird dann durch den Thalamus umgehend eine Reaktion eingeleitet, wie zum Beispiel das Zurückziehen der Hand von der Herdplatte.

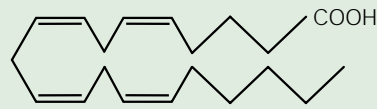
Damit tatsächlich alle Schädigungen im Körper registriert und die Zentrale entsprechende Gegenmaßnahmen einleiten kann, hat der Organismus weitere Sicherheitssysteme eingebaut. Wenn Körperzellen durch eine Verletzung oder Entzündung geschädigt oder zerstört werden, erfolgt an dieser Stelle sofort die Freisetzung chemischer Substanzen. Ihre Aufgabe ist es, die Nozizeptoren so zu sensibilisieren, dass sie verstärkt Schmerzsignale ans Gehirn melden. Dabei handelt es sich um hormonähnliche Signalstoffe, die Schmerzmediatoren genannt werden. Es sind dies unter anderem die Verbindungen Histamin, Acetylcholin, Bradykinin und Serotonin.

Eine Schlüsselrolle im körpereigenen Warnsystem haben die Prostaglandine. Dies ist eine Gruppe von Hormonen, die in fast allen Geweben von Säugetieren und Menschen gebildet werden. Bei der Schädigung von Zellen wird zunächst Arachidonsäure, eine ungesättigte Fettsäure, aus den Zellmembranen freigesetzt. Unter dem Einfluss des Enzyms Cyclooxygenase (COX) werden daraus in Sekundenbruchteilen die Prostaglandine gebildet.

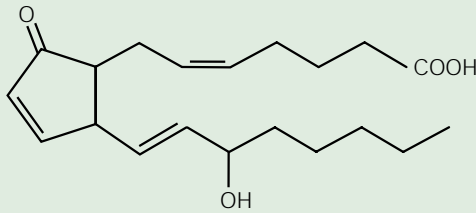
Sorgfältige Qualitätskontrolle bei der Tablettenproduktion



Arachidonsäure und Prostaglandin A₂



Arachidonsäure



Prostaglandin A₂

Diese regen die Schmerzmediatoren dazu an, die Schmerzsensoren noch höher zu sensibilisieren und verstärkt Schmerzimpulse an das Gehirn zu senden.

Entdeckt wurden die Prostaglandine von dem schwedischen Physiologieprofessor Ulf von Euler bereits im Jahr 1934. Ihre Entstehung und Wirkungsweise im Organismus blieben aber lange Zeit rätselhaft.

Erst Anfang der siebziger Jahre gelang es nach intensiver Forschungsarbeit dem britischen Pharmakologen John Robert Vane, den Wirkmechanismus von Schmerzmitteln und die Rolle der Prostaglandine aufzuklären. Für seine Entdeckung wurde Vane, gemeinsam mit den beiden schwedischen Prostaglandinforschern Sune Bergström und Bengt Samuelsson, 1982 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet.

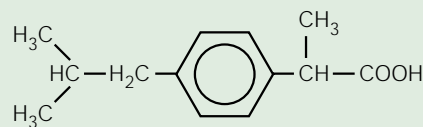
Die Schmerzbekämpfung kann grundsätzlich an unterschiedlichen Stellen des Nervensystems ansetzen. Einerseits gibt es Wirkstoffe, die bevorzugt im Bereich des peripheren Nervensystems angreifen und dort die Prostaglandinsynthese hemmen. Diese Medikamente haben neben den analgetischen meist auch fiebersenkende (antipyretische) und entzündungshemmende (antiphlogistische) Eigenschaften.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, Schmerzmittel direkt auf das zentrale Nervensystem einwirken zu lassen.

Peripher angreifende Schmerzmittel

In der Gruppe der Prostaglandinsynthesehemmer ist neben der Acetylsalicylsäure auch das Ibuprofen ein häufig eingesetzter Wirkstoff.

Ibuprofen



Eine ähnliche Wirkung zeigen die Anilinderivate Phenacetin und Paracetamol. Phenacetin wurde bereits 1887 als fiebersenkendes Mittel (Antipyretikum) eingeführt. Es war früher wegen seiner analgetischen Wirkung beispielsweise bei Migräne, Ischias und Rheuma in zahlreichen schmerz- und fiebersenkenden Präparaten enthalten. Da Dauergebrauch insbesondere zu Nierenschäden

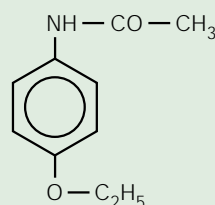
führen kann, ist es in den meisten Ländern – in Deutschland seit 1986 – nicht mehr zugelassen. Paracetamol, das beim Abbau von Phenacetin in der Leber entsteht, gilt als der eigentliche Wirkstoff gegen Schmerzen. Er findet sich heute in zahlreichen Schmerzpräparaten.

Auch Schmerzmittel können Nebenwirkungen haben. So kann beispielsweise bei empfindlichen Menschen die Einnahme von ASS und ASS-ähnlichen Substanzen zu einer Schädigung des Verdauungstraktes mit nachfolgenden Blutungen führen. Wissenschaftler haben herausgefunden, dass neben dem für die Hemmung der Prostaglandinsynthese verantwortlichen Enzym (COX-2) ein weiteres Enzym (COX-1) blockiert wird. Dieses im Körper weit verbreitete Schwesterenzym ist unter anderem für den Schutz der Schleimhaut von Magen und Darm verantwort-

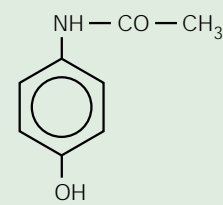
lich. Deshalb arbeiten Forscher gezielt an der Entwicklung von Substanzen, mit denen das Enzym COX-2 selektiv ausgeschaltet werden kann. Die Zulassung eines ersten sogenannten COX-2-Blockers wird in Deutschland noch in diesem Jahr erwartet.

Bei kurzzeitiger Einnahme von Paracetamol sind normalerweise keine Nebenwirkungen zu erwarten. Allerdings

Phenacetin und Paracetamol

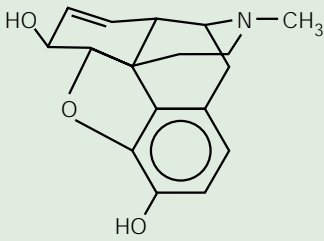


Phenacetin



Paracetamol

Morphin



kann nach langandauernder Einnahme in hohen Dosen eine Nierenschädigung eintreten. Bei akuter Überdosierung sind ersthafte Leberschädigungen möglich.

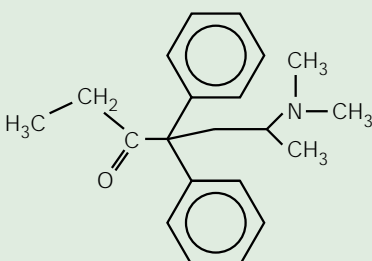
Zentral angreifende Schmerzmittel

Bei besonders schweren Schmerzzuständen werden Mittel verabreicht, die auf das zentrale Nervensystem wirken und im Bereich von Rückenmark und Gehirn die Schmerzempfindung herabsetzen. Sie blockieren dort spezielle Schmerzrezeptoren und unterbinden damit die Schmerzweiterleitung.

Diese Arzneimittel werden als Opioid-Analgetika bezeichnet. Der Name leitet sich von Opium ab, das früher zur Schmerzbekämpfung eingesetzt wurde. Heute wird es allerdings nicht mehr verwendet. Wichtigster Vertreter dieser Schmerzmittelgruppe ist das Morphin, das zu etwa 10 Prozent neben anderen Alkaloiden in Opium enthalten ist. Opium lässt sich aus dem Milchsaft des Schlafmohns (lat.: *Papaver somniferum*) gewinnen.

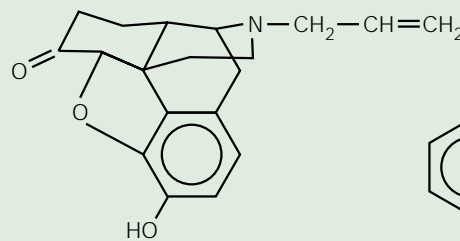
Leider können bei dem Einsatz von Opioiden in der Schmerztherapie ver-

Methadon

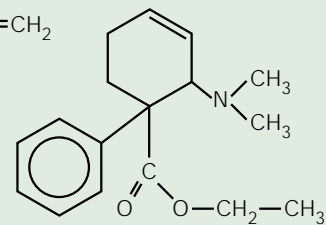


Über 40.000 Tonnen Acetylsalicylsäure werden jährlich in aller Welt zu Schmerzmitteln verarbeitet

Naloxon und Tilidin



Naloxon



Tilidin

schiedene Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere sind dies Übelkeit und Erbrechen in der Anfangsphase der Therapie sowie Darmverstopfung bei Daueranwendung. Da Opiode dämpfend auf das Atemzentrum wirken, gilt als seltene aber potentiell gefährlichste Nebenwirkung eine Atemlähmung.

Weiterhin können sie Konflikt- und Angstgefühle beseitigen und euphorische Stimmungslagen auslösen. Diese Eigenschaft macht die Opiode zu potentiellen Rauschmitteln, die bei wiederholter Anwendung zu psychischer und physischer Abhängigkeit führen können.

Forschung und Entwicklung

Ein Ziel der Arzneimittelforschung ist, Substanzen zu finden, die einerseits die analgetischen Eigenschaften des Morphins besitzen, andererseits aber frei von dessen Nebenwirkungen sind.

So sind zahlreiche Verbindungen synthetisiert worden, die eine dem Morphin ähnliche Wirkung aufweisen. Ein Beispiel ist das Methadon.

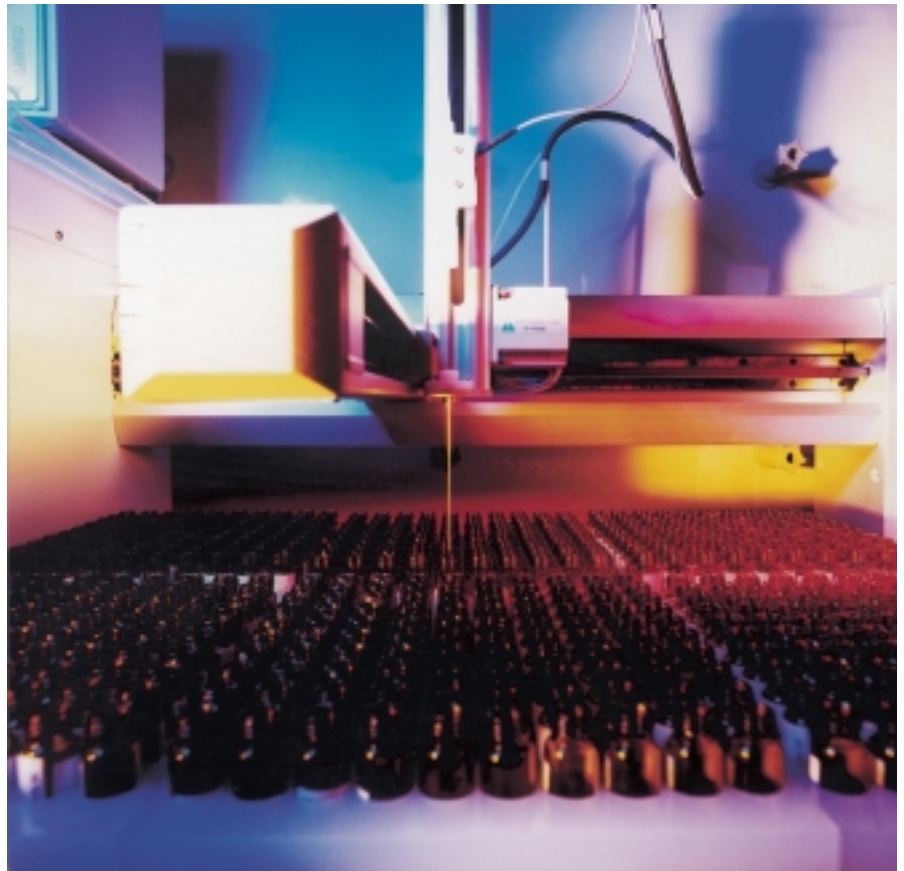
Es übertrifft Morphin in seiner Eigenschaft als Schmerzmittel und hat darüber hinaus den Vorteil, dass es auch oral verabreicht werden kann. Allerdings hat es auch ein suchterzeugendes Potential. Die Suchtgefahr ist jedoch geringer als bei Heroin. Deshalb wird Methadon in der Drogentherapie eingesetzt, um die Entzugserscheinungen von Heroin-Abhängigen in der Entziehungskur zu kompensieren.

Mit der Entwicklung des Wirkstoffs Tilidin hoffte man vor einigen Jahren, ein starkes Schmerzmittel ohne Suchtpotential gefunden zu haben.

Nach einiger Zeit musste man jedoch auch bei diesem Medikament eine missbräuchliche Verwendung beobachten, und es wurde nachträglich

dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt. Heute ist es als Kombinationspräparat in Verbindung mit dem Wirkstoff Naloxon auf dem Markt, um einen Missbrauch auszuschließen. Naloxon ist ein sogenannter Opiat-Antagonist, der keine analgetische Wirkung hat. Er besetzt bevorzugt die Schmerzrezeptoren und verhindert eine Anlagerung des Tilidins. Wird die Kombination in therapeutischen Dosen geschluckt, gelangen beide Wirkstoffe über den Darm in die Leber. Hier wird Naloxon in unwirksame Bestandteile abgebaut, während Tilidin in nur leicht veränderter Form in den Körperkreislauf gelangt und dort seine schmerzstillende Wirkung entfaltet. In höheren Dosen, wie sie von Süchtigen in der Regel verwendet werden, wird die Abbaukapazität der Leber für Naloxon überschritten. Es blockiert die Schmerzrezeptoren für das Tilidin und der gewünschte Effekt tritt nicht ein. Gleiches passiert, wenn das Kombinationspräparat direkt in die Blutbahn gespritzt wird. Unter Umgehung der Leber werden die Rezeptoren vom Naloxon besetzt.

Stoffe mit morphinähnlicher Wirkung werden im Übrigen auch vom Körper selbst produziert. Es sind die Endorphine, die neben euphorisierenden auch analgetisierende Eigenschaften aufweisen. Diese körpereigenen Stoffe haben die Aufgabe, die Stärke der Schmerz-



In der modernen Arzneimittelforschung werden Tausende von Substanzen auf ihre biologische Wirksamkeit geprüft

empfindung zu regulieren. Der Versuch, Endorphine als natürliche Schmerzmittel zu nutzen, ist allerdings nicht gelungen. Aufgrund ihrer Molekülgröße sind sie nicht in der Lage, die Blut-Gehirnschranke zu überwinden.

Trotz des Einsatzes neuer Substanzen hat das Morphin in der Therapie chronischer Schmerzen seinen hohen Stellenwert behalten. Die Entwicklung eines

idealen starken Analgetikums, das auch bei schweren Schmerzzuständen ohne Nebenwirkungen und Suchtgefahr eingesetzt werden kann, bleibt weiterhin ein wichtiges Ziel der Pharmaforschung.

Wir danken Prof. Dr. med. Hartmut Göbel, Schmerzlinik Kiel, für die wissenschaftliche Beratung.



**VERBAND DER
CHEMISCHEN INDUSTRIE e.V.**

Landesverband Nord
Projekt „Chemie und Schule“

Postfach 81 01 52 · 30501 Hannover
Güntherstraße 1 · 30519 Hannover

Weiterführende Informationen

Haben Sie weitere Fragen, schreiben Sie uns oder rufen Sie uns einfach an.

Ihr Ansprechpartner:

Gunnar Mitschke

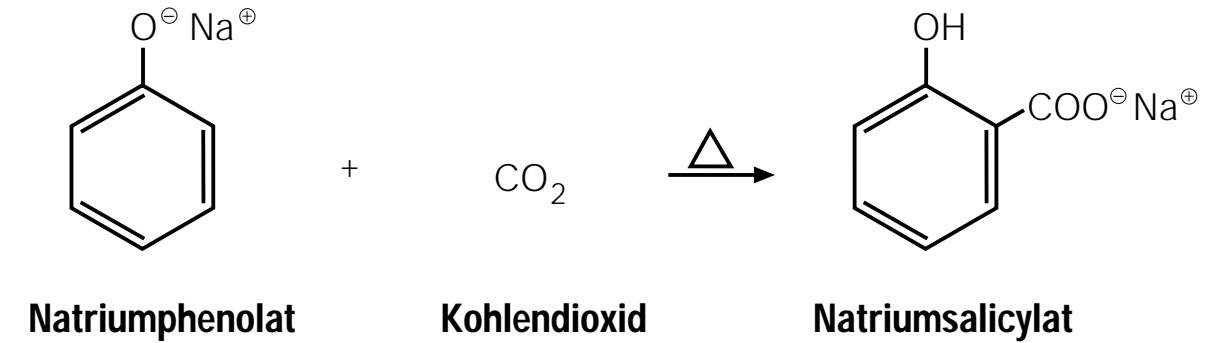
Telefon 05 11/9 84 90-24

Telefax 05 11/83 35 74

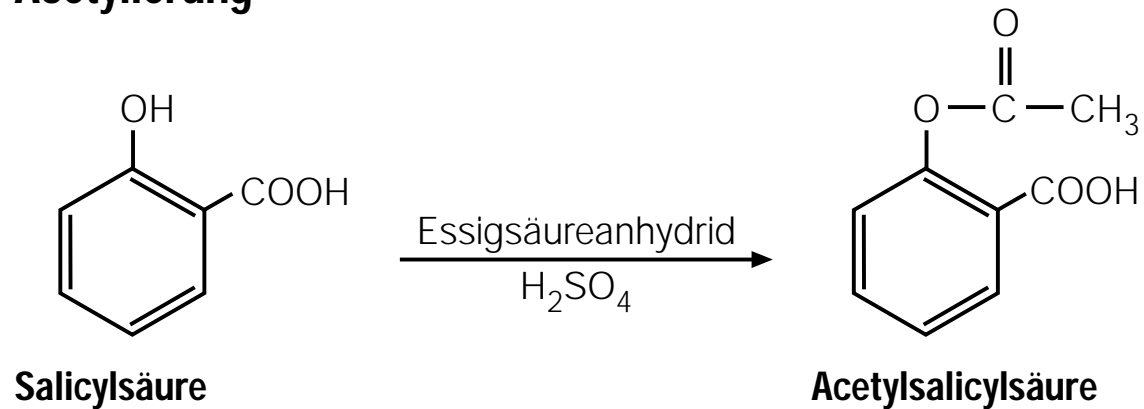
E-Mail mitschke@lv-nord.vci.de

Herstellung von Acetylsalicylsäure

Kolbe - Schmitt Reaktion

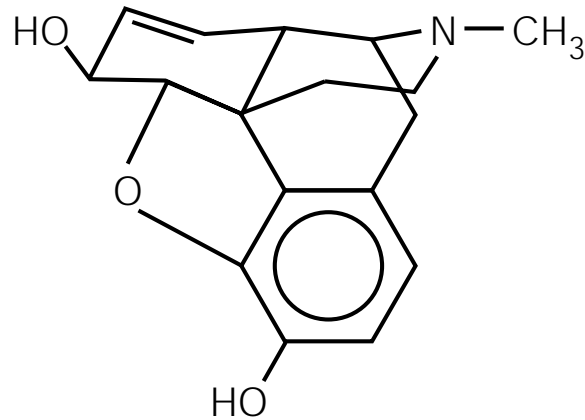


Acetylierung

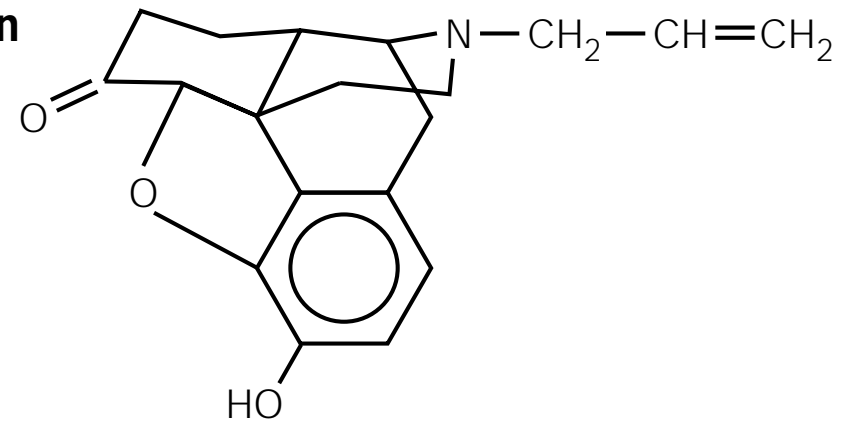


Strukturformeln

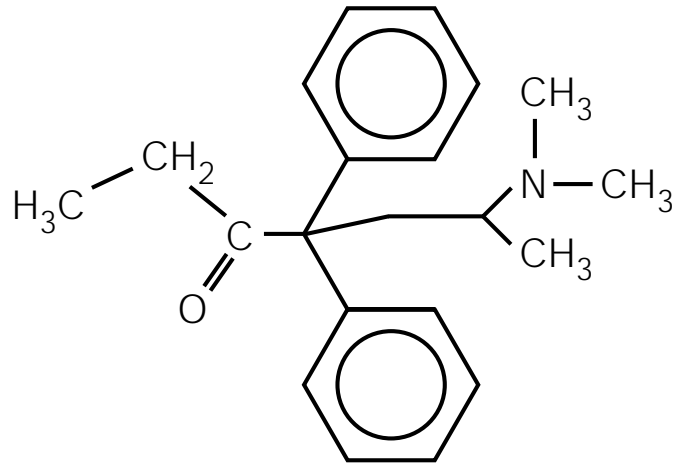
Morphin



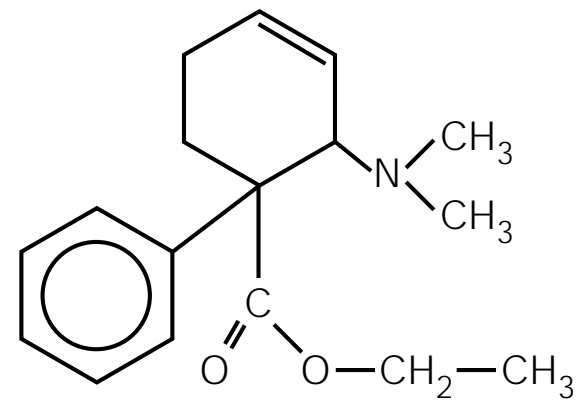
Naloxon



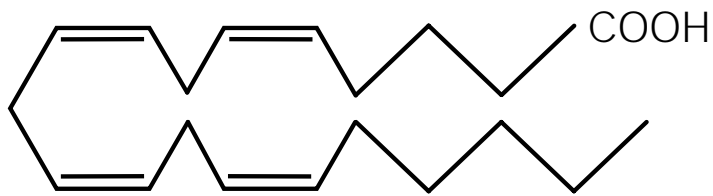
Methadon



Tilidin

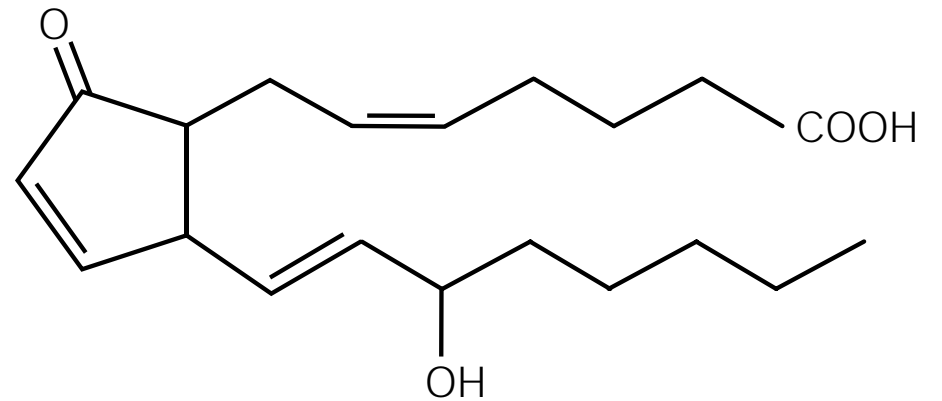


Prostaglandinsynthese



Arachidonsäure

Cyclooxygenase



Prostaglandin A₂