

**Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
der Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Zusammenhang zwischen der Mutation A118G im
Opiatrezeptor-Gen und Wirkungen und Nebenwirkungen
von Opioiden bei Schmerzpatienten**

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin**

von

Heike von Löwis of Menar

aus Berlin

- Gutachter
1. Professor Dr. med. I. Roots
 2. Professor Dr. med. R. Kreutz
 3. Professor Dr. med. J. Brockmöller

Datum der Promotion: 03.07.2007

Meinen lieben Eltern Karin und Bernd Thürling gewidmet

| | |
|--|-----------|
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Schmerz - Definition, Entstehung, Perzeption | 1 |
| 1.2 Opioidanalgetika | 2 |
| 1.3 Opiate in der Schmerztherapie | 2 |
| 1.4 Morphin | 3 |
| 1.5 Tramadol | 3 |
| 1.6 Tilidin | 4 |
| 1.7 Nebenwirkungen | 4 |
| 1.8 Toleranz | 5 |
| 1.9 Opioidrezeptoren | 5 |
| 1.10 Humanes μ -Opiatrezeptorgen (hMOR - Gen) | 6 |
| 1.11 Single-Nucleotid-Polymorphismen im Bereich des μ -Opiatrezeptorgens | 6 |
| 1.12 Auswirkungen der Mutation A118G | 7 |
| 1.13 Literaturübersicht: Auswirkungen der Mutation A118G | 9 |
| 2 Herleitung der Fragestellung | 12 |
| 3 Material und Methoden | 13 |
| 3.1 Studienkonzept | 13 |
| 3.2 Probanden | 13 |
| 3.2.1 Einschlusskriterien | 13 |
| 3.2.2 Ausschlusskriterien | 13 |
| 3.2.3 Einwilligungserklärung/ Ethikkommission | 14 |
| 3.3 Ablauf der Befragung | 14 |
| 3.3.1 Fragebögen | 14 |
| 3.3.2 Methodik der Befragung | 14 |
| 3.3.3 Erhebungsbögen | 15 |
| 3.3.4 Bögen der Erst- und Folgeuntersuchung | 15 |
| 3.3.5 Medikationsbögen | 16 |
| 3.4 Gewinnung des Untersuchungsmaterials | 16 |
| 3.4.1 DNA-Extraktion | 16 |
| 3.4.2 Genotypisierung | 18 |
| 3.4.3 PCR-RFLP | 19 |
| 3.4.3.1 Chemikalien, Puffer, Lösungen und Geräte | 19 |
| 3.4.3.2 Synthetische Nucleotide | 21 |
| 3.4.3.3 PCR, Reaktionsbedingungen | 21 |
| 3.4.3.4 RFLP | 21 |
| 3.5 Agarosegelherstellung | 22 |
| 3.5.1 Elektrophorese | 22 |
| 3.6 Statistik | 23 |
| 4 Resultate | 24 |
| 4.1 Mutation A118G: Häufigkeit im Patientenkollektiv | 24 |
| 4.2 Patientencharakteristika | 25 |
| 4.3 Opioidtherapie | 28 |
| 4.4 Häufigkeiten von Nebenwirkungen | 29 |

| | |
|---|-----------|
| 4.5 Opioidverbrauch, Wirksamkeit und Intensität der Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Genotyp | 31 |
| 4.6 Opioidverbrauch in Abhängigkeit vom Genotyp | 32 |
| 4.7 Wirksamkeit der Opioidtherapie | 33 |
| 4.7.1 Veränderung des Ruheschmerzes..... | 34 |
| 4.7.2 Veränderung des Bewegungsschmerzes | 35 |
| 4.7.3 Veränderung der schmerzbedingten Schlafstörung..... | 36 |
| 4.7.4 Veränderung der schmerzbedingten Energiebindung | 37 |
| 4.8 Intensität der Nebenwirkungen | 38 |
| 4.9 Nichtparametrische Kovarianzanalyse..... | 41 |
| 4.10 Zusammenhang zwischen der persönlichen Beurteilung der Therapiewirkung und der Mutation A118G | 41 |
| 4.11 Zusammenfassung der Resultate..... | 43 |
| 5 Diskussion | 44 |
| 5.1 Opioidtherapie - individuelle Unterschiede der Wirkungen und Nebenwirkungen... 44 | |
| 5.2 Der μ -Opiatrezeptor | 44 |
| 5.3 Patientencharakteristika | 45 |
| 5.4 Opioidbedarf in Abhängigkeit vom Genotyp..... | 46 |
| 5.5 Molekularbiologische Untersuchungen über Auswirkungen der A118G-Mutation.. 47 | |
| 5.6 Auswirkungen der Mutation A118G auf neuronale Regulationsmechanismen..... 49 | |
| 5.7 Intensitäten der Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Genotyp..... 50 | |
| 5.8 Prävalenz der Nebenwirkungen | 50 |
| 5.9 Zusammenhang zwischen der Mutation A118G und Suchtkrankheiten..... 53 | |
| 5.10 Zusammenhang zwischen der Mutation A118G und neurologischen Erkrankungen..... | 55 |
| 5.11 Methodenkritik | 55 |
| 6 Zusammenfassung..... | 58 |
| Literaturverzeichnis..... | 59 |
| Anhang A Bekannte SNPs | 65 |
| Anhang B Fragebögen..... | 68 |
| Erklärung | 76 |
| Lebenslauf..... | 77 |
| Danksagung..... | 78 |

Erklärung

„Ich, Heike von Löwis erkläre, dass ich die vorgelegt Dissertationsschrift mit dem Thema: [Zusammenhang zwischen der Mutation A118G im Opiatrezeptor - Gen und Wirkungen und Nebenwirkungen von Opiaten und Opioiden bei Schmerzpatienten] selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 30.10.2006

Heike von Löwis of Menar

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen
Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Rolf Kaiser für die Ermöglichung dieser Promotion, die Überlassung dieses wissenschaftlich spannenden Themas und die mir gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Dissertation.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. med. Gabriele Laschinski für ihre intensive Betreuung und ihre konstruktiven Anregungen bei der Bearbeitung der Dissertation bedanken.

Ich danke ganz herzlich Herrn Prof. Dr. med. I. Roots für die Bereitstellung der technischen Einrichtungen des Institutes für klinische Pharmakologie, die die Durchführung dieser Arbeiten ermöglichten.

Ich möchte mich ganz besonders bei Frau Dr. Brigitte Wegner aus dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie für die maßgebliche Unterstützung bei der Bearbeitung des statistischen Teils der Arbeit bedanken.

Ganz herzlich danke ich Karin Thürling, Dörte von Löwis, Peter von Löwis und Wolf-Dietrich Schröder für die Hilfe bei der Korrektur des schriftlichen Teils dieser Arbeit.

Ich danke allen Kollegen und Freunden, die mich begleitet, unterstützt und ermuntert haben und so eine kreative und motivierende Arbeitsatmosphäre geschaffen haben.

Mein herzlicher und ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich immer mit Rat und Tat und mit vielen Ermutigungen begleitet und durch ihre großzügige Unterstützung mein Studium und diese Arbeit ermöglicht haben.

Aufs herzlichste bedanke ich mich bei meinem Peter, der mich immer mit viel Liebe, Geduld und Verständnis unterstützt hat.