

5 Diskussion

5.1 Opioidtherapie – individuelle Unterschiede der Wirkungen und Nebenwirkungen

Die erfolgreiche Anwendung von Opioiden in der Schmerztherapie wird nach wie vor durch große interindividuelle Unterschiede bezüglich der analgetischen Wirkung und der Nebenwirkungen beeinträchtigt. Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass genetische Faktoren auf beides einen großen Einfluss haben können. Sie spielen aber auch eine Rolle beim subjektiven Erleben von Schmerzen. Jedoch gibt es bislang nur wenige für die klinische Anwendung relevante Befunde über den Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren und interindividuellen Wirkungsunterschieden von Opioidanalgetika [Lotsch J et al. 2002].

Die Punktmutation A118G ist ein häufiger Polymorphismus des μ -Opiatrezeptors. Bei Trägern der Mutation A118G wurden funktionelle Veränderungen dieses Rezeptors festgestellt. Es wurden eine dreifach festere Bindung von β -Endorphinen und eine verstärkte G-Protein vermittelte K-Kanal-Aktivierung beschrieben [Bond C et al. 1998, Miller GM et al. 2004]. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Untersuchungen über weitere Auswirkungen der Mutation A118G.

In dieser Studie wurde die Mutation A118G im μ -Opiatrezeptor bezüglich Wirkungsunterschieden und Nebenwirkungen einer Opioidtherapie untersucht.

5.2 Der μ -Opiatrezeptor

Der μ -Opiatrezeptor ist der wichtigste Mediator für die Vermittlung der Opioidwirkung. In Experimenten an Knock-out-Mäusen ohne μ -Rezeptor zeigte sich, dass Opioide keine Analgesie vermitteln. Bei heterozygoten μ -Rezeptor-Knock-out-Mäusen wurde eine verminderte Opioidwirkung festgestellt [Sora I et al. 1997, Kitanaka N et al. 1998]. Untersuchungen von Polymorphismen im μ -Opiatrezeptorgen sind daher Gegenstand vieler Studien, welche die Ursache der unterschiedlichen Wirksamkeit von Opioidanalgetika analysieren [Lee NM et al. 2002].

Aus In-vivo und In-vitro-Studien sind mehr als 20 SNPs des μ -Opiatrezeptorgens bekannt, die z.T. funktionelle Auswirkungen haben bzw. mit einer hohen Allelfrequenz auftreten [Lotsch J et al. 2005].

Wir haben bei 99 nicht miteinander verwandten Schmerzpatienten nach der Mutation A118G im Bereich des μ -Opiatrezeptorgens gesucht. Dabei zeigte sich, dass der SNP mit einer Häufigkeit von 14,6% auftrat. Dies ähnelt der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit dieser Mutation bei Kaukasiern (Tab.5.1). Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die Allelfrequenz in verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich ist [Crowley JJ et al. 2003, Tan EC et al. 2003]. So wurde in Studien eine höhere Allelfrequenz in der asiatischen Bevölkerung angegeben [Kim SG et al. 2004, Ohmori O et al. 2001]. In der nachfolgenden Tabelle sind einige relevante Ergebnisse bezüglich der Häufigkeiten der Mutation A118G in unterschiedlichen ethnischen Gruppen zusammengestellt.

Tabelle 5.1 SNP A118G - Allelfrequenzen und ethnische Abstammung

Frequenz des nutierten Allels (%)	Frequenz der Heterozygoten (%)	Untersuchte Probanden (n)	Ethnische Abstammung	Referenz
12,5	25,0	80	Weißer	[Bergen AW et al. 1997]
11,5	19,2	52	Weißer	[Bond C et al. 1998]
15,4	keine Angabe	146	Weißer	[Gelernter J et al. 1999]
13,6	24,6	297	Weißer	[Schinka JA et al. 2002]
14,6	23,2	99	Weißer	Eigene Daten
30	36,4	434	Asiaten	[Li T et al. 2000]
43	keine Angabe	216	Asiaten	[Ohomori O et al. 2001]
39	keine Angabe	152	Asiaten	[Kim SG et al. 2004]

5.3 Patientencharakteristika

An der Entstehung und Modulation des Schmerzes sind zum einen biologische und zum anderen psychologische und soziale Faktoren beteiligt [Engel GL et al. 1977]. Die in unserer Studie

untersuchten Schmerzpatienten waren bezüglich ihrer Klinik heterogen. Sie entstammten allen sozialen Schichten. Ihre familiären Hintergründe und beruflichen Situationen waren vielfältig, was von Bedeutung für die Schmerzverarbeitung und die Wirksamkeit einer Schmerztherapie ist [Engel GL et al. 1977, Romano JM et al. 1985, Fernandez E et al. 1995, Diener C et al. 2003].

Wir konnten ausschließen, dass Faktoren wie Geschlecht, Schmerzursache, Schmerztyp, Schmerzdauer und Opioidvorbehalte, die schmerzmodulierende Einflüsse haben, bei den verschiedenen Genotypen mit signifikant unterschiedlicher Häufigkeit auftraten.

5.4 Opioidbedarf in Abhängigkeit vom Genotyp

Die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eingenommene Opioiddosis unterschied sich zwischen den Genotypen nicht signifikant. Damit bestanden in den untersuchten Gruppen gleiche Ausgangsbedingungen.

In unserer Studie stellten wir fest, dass der Morphinverbrauch zur Analgesierung im Beobachtungszeitraum zwischen den Genotypen nicht signifikant unterschiedlich war. Dabei haben wir, um genauere statistische Aussagen machen zu können, bei der Anwendung der statistischen Tests homozygote und heterozygote Mutationsträger in einer Gruppe zusammengefasst. Zwar zeigte sich, dass homozygote Träger der Mutation einen signifikant höheren Opioidverbrauch hatten, doch kann dies allenfalls als ein interessanter Hinweis gewertet werden, da die geringe Zahl in dieser Gruppe (n=3) keine statistisch verlässliche Aussage erlaubt.

Die bisher veröffentlichten Studien und Fallberichte kommen zu keinem einheitlichen Ergebnis, was den Zusammenhang zwischen Opioidbedarf und A118G-Genotyp betrifft. Gegenwärtig scheint die Meinung vorzuherrschen, dass die Wirkstärke von Morphin und dessen Metabolit Morphin-6-glucuronid (M6G) bei Trägern der Mutation A118G vermindert ist.

In einer Studie von [Klepstad P et al. 2004] wurden 99 Tumorpatienten, die orale Morphine einnahmen, untersucht. Dazu wurden die Serumkonzentrationen von Morphin und seiner Metabolite bei den Patienten bestimmt, die unter der gegebenen Morphinmedikation mit Hilfe der numerischen Analogskala eine adäquate Analgesierung angaben. Es zeigte sich, dass Patienten, die homozygot für das G-Allel waren (n=4) mehr Morphin zur adäquaten Analgesierung benötigten als Heterozygote (n=17) und Wildtypen (n=78). Dieser Unterschied zwischen den Genotypen ließ sich nicht durch andere schmerzmodulierende Faktoren wie Dauer der Morphinbehandlung, Zeitpunkt der Diagnosestellung oder Krankheitsfortschritt erklären. Das Ergebnis veranlasste die Autoren zu der Vermutung, dass Morphin bei Patienten mit der A118G-Mutation eine verminderte Wirkung hat.

In einer anderen Studie mit 12 Probanden, darunter 6 Mutationsträger (5 Heterozygote, 1 Homozygoter), wurde ebenfalls die Wirkung von Morphin und M6G untersucht. Für die statistische Auswertung wurden homozygote und heterozygote Mutationsträger zusammengefasst. Messparameter der Morphinwirkung war die Pupillenkonstriktion nach kontrollierter Infusion von Morphin und M6G. Um bei Mutationsträgern die gleiche Pupillenkonstriktion zu erreichen, mussten signifikant höhere Dosierungen von M6G gegeben werden. Andererseits war die Wirksamkeit von Morphin nicht vom Genotyp abhängig [Lotsch J et al. 2002].

In einer nachfolgenden Studie der gleichen Arbeitsgruppe erfolgte erneut die Messung der Pupillenkonstriktion nach Infusion von Morphin und M6G als Ausdruck der zentralen Opioidwirkung. Dabei wurde bei 12 Probanden der Pupillendurchmesser über 16 Stunden im Abstand von 30 min ermittelt. Sowohl nach Morphininfusion als auch nach M6G-Infusion war das Ausmaß der Pupillenkonstriktion bei Mutationsträgern signifikant geringer im Vergleich zu Wildtypen. Weiterhin gaben die Mutationsträger im Vergleich zu den Wildtypen nach der Infusion eine geringer ausgeprägte Übelkeit und seltener Erbrechen an.

Die Vermutung, dass Opioide bei Trägern der Mutation A118G eine verminderte Wirkung haben, wurde durch eine klinische Beobachtung bestätigt, bei der Patienten mit dem 118G-Allel nach einer Stoßwellenlithotripsie eine höhere Dosis Alfentanil brauchten und eine geringere Schmerzlinderung hatten als Wildtypen [Caraco Y et al. 2001].

Ein Fallbericht beschreibt 2 Tumorpatienten, die sehr unterschiedlich auf die Morphinmedikation ansprachen: ein Patient (Patient 1) reagierte sehr stark auf das Analgetikum während der andere Patient (Patient 2) eine deutlich geringere Analgesie verspürte. Die Genotypisierung ergab, dass Patient 1 ein Wildtyp und Patient 2 heterozygot für die Mutation A118G war [Hirota T et al. 2003].

5.5 Molekularbiologische Untersuchungen über Auswirkungen der A118G Mutation

Die Ergebnisse molekularbiologischer Versuche zeigen ebenfalls in keine einheitliche Richtung.

Die Mutation A118G führt zum Aminosäureaustausch von Asparagin durch Aspartat in Position 40 des menschlichen μ -Opiatrezeptors und damit zum Verlust einer möglichen N-terminalen extrazellulären Glykolisierungsstelle des μ -Opiatrezeptors [Bergen AW et al. 1997, Bond C et al. 1998]. Die funktionellen Auswirkungen der Mutation A118G wurden von [Bond C et al. 1998 und Miller GM et al. 2004] in Rezeptorbindungsstudien untersucht. Die Studien wurden in Kulturen von Hamsterzellen durchgeführt, in die das μ -Opiatrezeptorgen mit bzw.

ohne A118G-Mutation eingebaut worden war. Während zwischen den meisten getesteten Agonisten und Antagonisten (Met-und-Leu-Enkephalin, Endomorphin-1, Endomorphin-2, Morphin, Fentanyl, Methadon, Naloxon) keine Bindungsunterschiede bestanden, war die Bindungsaffinität von β -Endorphinen am mutierten Rezeptor ca. dreifach höher.

Eine wesentliche zelluläre Funktion des Opiatrezeptors ist die Dämpfung neuronaler Erregbarkeit durch rezeptorvermittelte Hemmung präsynaptischer Ca^{2+} -Ströme und Aktivierung postsynaptischer K^{+} -Kanäle. In Versuchen mit Krallenfroschoozyten wurden die einwärts gerichteten K^{+} -Ströme gemessen [Bond C et al. 1998]. Dabei wurden die Werte, die nach Stimulation von Wildtyprezeptoren erzielt wurden mit denen verglichen, die nach Stimulation von Rezeptoren mit der Mutation A118G auftraten. Die Stimulation beider Rezeptorvarianten durch die meisten getesteten Opioidpeptide und Alkaloide führte zu keinem Unterschied. Die Bindung von β -Endorphinen an mutierte Rezeptoren führte jedoch im Vergleich zur Bindung an Wildtyprezeptoren zu einem dreifach stärkeren K^{+} -Einstrom.

Hingegen ist in Experimenten an COS-Zellen (=Nierenzelllinie von grünen Meerkatzen, transformiert durch ein virales SV40 Genom), die den mutierten Rezeptor und den Wildtyprezeptor exprimierten, keine signifikant veränderte Funktionalität des Rezeptors festgestellt worden [Befort K et al. 2001]. Durch Bindungsstudien an Membranpräparaten wurde festgestellt, dass die Bindungsaffinität der getesteten Opioidliganden, einschließlich der β -Endorphine, zwischen den Wildtyprezeptoren und den Rezeptoren der A118G-Mutation ähnlich war. Weiterhin war die Rezeptorstimulation am mutierten Rezeptor verstärkt. Der Unterschied zwischen den beiden Rezeptorvarianten war aber nicht signifikant. Zudem konnte auch eine verstärkte, jedoch wiederum nicht statistisch signifikant unterschiedliche „Down Regulation“ zwischen den Rezeptorvarianten festgestellt werden. Die Autoren spekulierten, dass die diskreten, nicht signifikanten o.g. funktionellen Unterschiede des mutierten Rezeptors unter bestimmten Umständen zu einer gesteigerten Rezeptorantwort führen könnten. Dass ihre Ergebnisse nicht mit denen übereinstimmen, die [Bond C et al. 1998] erzielt haben, führen die Autoren auch darauf zurück, dass sie bei ihren Versuchen andere Zellkulturen verwendet haben. Weiterhin gab es Rezeptorbindungsstudien an HEK293 Zellen (=menschliche embryonale Nierenzellen), welche den Wildtyprezeptor bzw. den mutierten Rezeptor exprimierten. Unter Anwendung von radioaktiv markiertem Morphin, M6G und β -Endorphin wurden an den

Membranen dieser Zellen die Parameter Bindungsaffinität, Wirkstärke, Agonisten-induzierte Endozytose, Desensitisierung, Internalisierung und Resensitisierung bei beiden Rezeptorvarianten gemessen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieser funktionellen Eigenschaften zwischen dem Wildtyprezeptor und dem mutierten Rezeptor [Beyer A et al. 2004].

5.6 Auswirkungen der Mutation A118G auf neuronale Regulationsmechanismen

Die Ergebnisse der o.g. Studien über eine verstärkte β -Endorphinbindung bei Mutationsträgern veranlassten zu weiteren Versuchen, die mögliche veränderte Regulationsmechanismen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse aufdecken sollten. Im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus exprimieren die Neurone, die das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) produzieren, auch μ -Opiatrezeptoren. β -Endorphine, die in inhibitorischen Neuronen der Nuclei arcuati gespeichert sind, vermitteln über diese Rezeptoren eine ständige Inhibition der Neurone des Hypothalamus. Naloxon blockiert die Opiatrezeptoren. [Wand GS et al. 2002] hatten in einer Studie mit 39 gesunden, männlichen Probanden beobachtet, dass eine Assoziation zwischen der A118G Mutation und einem erhöhten Naloxon induzierten Cortisolanstieg sowie einem veränderten ACTH-Anstieg bestand.

Eine Studie von [Hernandez A.C.A. et. al. 2003] zeigte ähnliche Resultate. Dreißig gesunde Probanden im Alter von 18-30 Jahren erhielten intravenös entweder 125 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ Naloxon oder Kochsalz als Placebo. Vor Injektion und in engmaschigen Zeitabständen bis 2 h nach Injektion wurde Blut zur radioimmunologischen Konzentrationsbestimmung von ACTH und Cortisol abgenommen. Die Genotypisierung zeigte bei den Mutationsträgern (5 Heterozygote, 1 Homozygoter) signifikant höhere Cortisolkonzentrationen zum Ausgangszeitpunkt sowie 15 min, 60 min und 90 min nach Naloxoninjektion im Vergleich zu den Wildtypen (n=24). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der ACTH-Konzentration und der A118G-Mutation konnte nicht festgestellt werden. Als Erklärung des Ergebnisses wurde postuliert, dass die verstärkte β -Endorphin bedingte Hemmung der Opioidrezeptoren bei Mutationsträgern eine stärkere Hemmung der CRH-produzierenden Neurone bedingt, was eine Verminderung der Cortisolproduktion und möglicherweise eine Up-Regulation der CRH-Rezeptoren bewirkt. Unter diesen Bedingungen ist dann bei Mutationsträgern nach Naloxonblockade der inhibitorischen Neurone eine überschießende Reaktion feststellbar. Die deutlich erhöhte Cortisonkonzentration bei Mutationsträgern könnte über negative Feed-Back-

Mechanismen dazu führen, dass die ACTH-Blutspiegel bei diesen Mutationsträgern nicht signifikant höher sind.

5.7 Intensitäten der Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Genotyp

Die Intensitäten der Nebenwirkungen Müdigkeit und Übelkeit unter Therapie wurden mit den Genotypen in Beziehung gesetzt. Bezüglich der Intensitäten dieser Nebenwirkungen zeigten sich in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Genotypen. Im Gegensatz dazu fanden [Skarke C et al. 2004] neben der verminderten Pupillenkonstriktion bei Mutationsträgern auch eine geringer ausgeprägte Übelkeit und weniger häufiges Erbrechen. Die verminderte Opioidwirkung bei Mutationsträgern wird dabei ebenfalls als ursächlich für die schwächer ausgeprägten Nebenwirkungen gesehen.

5.8 Prävalenz der Nebenwirkungen

Die Prävalenzen der Nebenwirkungen dieser Arbeit sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Vergleichend wurden die Ergebnisse anderer Studien dargestellt. In der Meta-Analyse von [Moore RA et al. 2005] wurden die Prävalenzen unerwünschter Wirkungen oraler Opioide bei chronischen Schmerzpatienten, die keine Tumorpatienten waren, eruiert. Dazu wurden in 34 Studien insgesamt 5546 Patienten untersucht. Eingeschlossen wurden randomisierte, doppelblinde Studien, bei denen ein Vergleich oraler Opioide mit Placebopräparaten oder mit Nicht-Opioid-Analgetika vorgenommen wurde. Die in den Studien mehrheitlich vertretenen Krankheitsbilder waren Arthritiden und Krankheiten des Bewegungsapparates. Die in den Untersuchungen am häufigsten eingenommenen oralen Opioide waren Tramadol, Codein, Morphin und Dextropropoxyphen. 50% der Teilnehmer berichteten über mindestens eine Nebenwirkung. Da die untersuchten Studien sehr heterogen bezüglich ihrer Versuchsbedingungen (Dauer der Studien, angewandte Opioide, Dosierung der Opioide) waren, konnten in dieser Meta-Analyse lediglich Prävalenzen der aufgeführten Nebenwirkungen herausgefunden werden. Weiterführende statistische Analysen waren nicht möglich. Es wird von den Autoren der Meta-Analyse auch darauf hingewiesen, dass die angegebenen Mittelwerte der Prävalenzen deutliche Variationen der Häufigkeiten der einzelnen Studien nicht wiedergeben. So trat gerade die Nebenwirkung Obstipation in den einzelnen Studien mit einer Variationsbreite von 0-71% auf.

Weiterhin sind die Ergebnisse einer retrospektiven Studie an 104 Schmerzpatienten dargestellt. Die Teilnehmer der Studie waren Patienten einer Londoner Schmerzklinik, die sich wegen unterschiedlicher Krankheitsbilder einer Opioidtherapie mit oralen Morphinen oder

transdermalen Fentanylplastern unterzogen. 77% der Patienten gaben Nebenwirkungen an. Am häufigsten traten Obstipation, Übelkeit und Schläfrigkeit auf. Von den 45 Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung noch Opioide einnahmen, berichteten 31% über weiterhin bestehende Nebenwirkungen, 53% hatten keine Nebenwirkungen mehr.

Aufgeführt sind auch die Resultate einer Studie von [Zenz M et al. 1992]. Dabei wurden die Prävalenzen der Nebenwirkungen einer langfristigen Opioidtherapie bei Patienten mit chronischen, nicht malignen Schmerzen ermittelt. In dieser Studie wurden 100 Patienten, die sich einer Schmerztherapie mit den Opioiden Dihydrocodein, Buprenorphin oder Morphin unterzogen, über einen Zeitraum von 4 Jahren beobachtet. Die aufgeführten Prävalenzen der Nebenwirkungen wurden kurz nach Beginn der Opioidtherapie ermittelt.

Tabelle 5.2 Prävalenzen der Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Prävalenz	Referenzen
Obstipation	31,3%	15% [Moore RA et al. 2005] 22% [Cowan DT et al. 2003] 38% [Zenz M et al. 1992]
Übelkeit	28,3%	21% [Moore RA et al. 2005] 26% [Cowan T et al. 2003] 30% [Zenz M et al. 1992]
Verwirrung	18,2%	14% [Moore RA et al. 2005] 28% [Zenz M et al. 1992]
Schwindel	15,2%	14% [Moore RA et al. 2005] 41% [Zenz M et al. 1992]
Halluzinationen	3%	

In der vorliegenden Arbeit traten Obstipation und Übelkeit als häufigste Nebenwirkung auf. Die Ergebnisse stimmen mit den Resultaten der in der Literatur angegebenen Studien und Fallberichte überein. Da das Untersuchungsintervall in der vorliegenden Studie sieben Tage betrug, wurden Toleranzentwicklungen, wie sie in der Literatur für viele Nebenwirkungen insbesondere für Übelkeit, Erbrechen, Sedierung, Schwindel, Verwirrung und Atemdepression beschrieben sind, nicht beobachtet.

Weiterhin wurden in unserer Probandengruppe zentrale Beeinträchtigungen relativ häufig angegeben (Schwindel: 15,2%, Verwirrung: 18,2%). Die Angaben zur Prävalenz des Schwindels in der Literatur sind unterschiedlich [Zenz M et al. 1992, Moore RA et al. 2005]. In der Literatur wird beschrieben, dass milde kognitive Dysfunktionen insbesondere kurz nach Beginn der Opioidtherapie bzw. nach Dosissteigerung nicht ungewöhnlich sind [Christo PJ et al. 2003]. Diese Symptome unterliegen aber der Toleranz und neuropsychologische Tests zeigen, dass Patienten, die über längere Zeit Opioide einnehmen, keine kognitiven Einbußen haben [Tassain V et al. 2003, Raja SN et al. 2002, Haythornthwaite JA et al. 1998]. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass neuropsychologische Leistungen auch durch Depressionen und Stimmungsschwankungen infolge der chronischen Schmerzen oder des terminalen Krankheitszustandes beeinträchtigt sein können [McNicol E et al. 2003].

3% der Patienten gaben an, an Halluzinationen zu leiden. Diese als schwere kognitive Dysfunktion einzustufende Nebenwirkung wird auch in der Literatur nur vereinzelt beschrieben [Christo PJ et al. 2003].

5.9 Zusammenhang zwischen der Mutation A118G und Suchtkrankheiten

In mehreren Studien ist die Assoziation zwischen der Mutation A118G und einer erhöhten Inzidenz von Suchtkrankheiten untersucht worden.

In einer Studie mit 105 nicht verwandten Probanden im Alter von $47,1 \pm 10,3$ Jahren, bei denen nach dem Diagnosesystem DSM IV („Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“) eine Alkoholabhängigkeit bestand und die mehrheitlich (81,9%) amerikanische Kaukasier waren, ist eine Genotypisierung vorgenommen worden. Gleichzeitig erfolgte eine Genanalyse bei 122 Kontrollpersonen, die ebenfalls mehrheitlich kaukasisch waren (78,7%). Alle Kontrollen waren über 50 Jahre alt ($73,0 \pm 9,44$), wodurch die Wahrscheinlichkeit einer möglichen späteren Suchtentwicklung gering ist. Die Genotypisierung erfolgte mittels RFLP unter Anwendung der von [Bergen AW et al. 1997] beschriebenen Bedingungen. Der statistische Vergleich zeigte unter Anwendung des χ^2 Tests eine signifikante Assoziation ($P=0,020$) zwischen Alkoholabhängigkeit und A118G-Mutation [Town T et al. 1999].

Hingegen stellten [Kim SG et al. 2004] in einer Studie, bei der 112 koreanische alkoholabhängige Probanden (gemäß DSM IV) und 140 nicht alkoholabhängige Kontrollen bezüglich der A118G-Mutation untersucht wurden, keine signifikante Assoziation zwischen Alkoholabhängigkeit und A118G-Genotyp fest. In die Studie eingeschlossen wurden alkoholabhängige Probanden (106 Männer, 6 Frauen), die weder an einer weiteren Substanzabhängigkeit noch an einer anderen psychiatrischen Störung erkrankt waren. Die nicht alkoholabhängigen Kontrollen (80 Männer, 60 Frauen) waren sämtlich 50 Jahre alt und älter und hatten einen Alkoholkonsum von weniger als 5 Standardalkoholgetränken im Monat. Die DNA-Analyse erfolgte unter Anwendung des RFLP nach der Methodik von [Gelernter J et al. 1999]. Die statistischen Berechnungen wurden unter Anwendung des χ^2 Tests durchgeführt. Insgesamt betrug die Allelfrequenz des mutierten Allels 39%, was den in der Literatur beschriebenen Allelfrequenzen in der asiatischen Bevölkerung entspricht.

In einer von [Rommelspacher H et al. 2001] durchgeführten Studie wurden 327 deutsche, nicht verwandte, nach den ICD-10-Kriterien alkoholabhängige Probanden mit 340 physisch und psychisch gesunden Kontrollen bezüglich der A118G Mutation verglichen. Die ermittelte Allelfrequenz der A118G-Mutation war tendenziell höher bei Alkoholabhängigen, die Unterschiede der Allelfrequenzen waren aber nicht signifikant.

Unter der Annahme, dass sowohl Ethanol als auch Opioide das mesolimbische Dopaminsystem aktivieren können und dass genetisch bedingte Sensitivitätsunterschiede des endogenen Opioidsystems gegenüber Alkohol ursächlich für einen unterschiedlichen Alkoholkonsum sein könnten, wurden in dieser Studie zudem Untersuchungen mit dem Dopamin-Agonisten Apomorphin vorgenommen. Vom Hypothalamus ausgehend bewirken Dopamin wie auch Apomorphin über die Freisetzung von Somatoliberin einen Anstieg des Somatotropins im Blut. β -Endorphine können diesen Regelkreis ebenfalls aktivieren. Nach einer subkutanen Injektion von Apomorphin wurde der Anstieg des Somatotropins im Blut bei 97 der alkoholabhängigen Probanden bestimmt. Während bei alkoholisierten Probanden keine signifikant unterschiedlichen Somatotropin-Blutspiegel zwischen Wildtypen und Mutationsträgern feststellbar waren, zeigte sich bei der Bestimmung sieben Tage nach Alkoholentzug bei Mutationsträgern ein signifikant höherer Somatotropinspiegel. Dieser Tatbestand ist möglicherweise ein Hinweis auf eine reduzierte dopaminerge Neuronenaktivität bei alkoholabhängigen Trägern der A118G-Mutation, was mit einer deutlich erhöhten Aktivität der Dopaminrezeptoren einhergeht. Dieser Sachverhalt kann aber nur unter ganz bestimmten Bedingungen (Alkoholentzug) dargestellt werden, da nur in solchen Situationen eine Adaption der Neurone auf ein neues Homöostasegleichgewicht besteht.

Weiterhin sind genetisch bedingte Unterschiede in der Wirkung von Naltrexon zur Entzugsbehandlung bei Alkoholabhängigen beschrieben worden. Oslin DW et al. (2003) führten eine Studie über den Zusammenhang von Polymorphismen des μ -Opiatrezeptors und unterschiedlicher Naltrexonwirkung durch. 82 Patienten (darunter 71 Europäer) erhielten eine Naltrexontherapie und 59 Patienten (alles Europäer) ein Placebo. Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Wochen. Es zeigte sich, dass Patienten, die homozygot bzw. heterozygot für die A118G-Mutation waren, im Gegensatz zu den Wildtypen eine signifikant geringere Rückfallrate hatten bzw. über einen längeren Zeitraum nicht rückfällig wurden. Diese Unterschiede konnten bei den Probanden, die das Placebo erhielten, nicht festgestellt werden. Diese Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass das Opioidsystem an der Wirkung von Alkohol beteiligt ist. Weiterhin zeigen sie auch, dass die Mutation A118G des μ -Opiatrezeptors Einfluss auf die Wirksamkeit von Naltrexon zur Behandlung einer Alkoholabhängigkeit hat.

Auch der Zusammenhang zwischen der Mutation A118G und Heroinabhängigkeit wurde untersucht [Shi J et al. 2002]. An dieser Studie nahmen 145 heroinabhängige chinesische Probanden und 45 gesunde Kontrollen teil. Bei sämtlichen Studienteilnehmern wurde das μ -Rezeptorgen sequenziert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Heroinabhängigkeit und Kontrollen hinsichtlich der Häufigkeit der A118G-Mutation. Jedoch

wurde festgestellt, dass Heroinabhängige mit einer Mutation im Intronbereich (IVS2+31GA) größere Mengen Heroin konsumierten als solche ohne diesen SNP. Heroinabhängige Patienten, die beide Mutationen trugen (A118G und IVS2+31GA), hatten bezogen auf den Median einen 2,5fach höheren täglichen Drogenkonsum als Probanden ohne diese Mutationen. Diese Untersuchung macht deutlich, dass sowohl die kodierende als auch die nicht kodierende Region des μ -Opiatrezeptors Veränderungen mit funktioneller Bedeutung tragen können.

5.10 Zusammenhang zwischen der Mutation A118G und neurologischen Erkrankungen

[Urraca N et al. 2003] untersuchten in einer Studie den Zusammenhang zwischen der Mutation A118G und Zwangsneurosen, d.h. repetitiven und gleichförmigen, nicht willkürlich steuerbaren Verhaltensweisen oder sich aufdrängenden Gedanken. Aus Untersuchungen von [Insel T und Pickar D 1983] sowie [Keuler D et al. 1996] ist bekannt, dass Naloxon eine Verstärkung der Symptome bedingen kann. Hingegen wiesen [Goldsmith T et al. 1999] und [Shapira NA et al. 1997] nach, dass die Anwendung von Tramadol zu einer Besserung der Symptomatik führt. Ziel der Studie von [Urraca N et al. 2004] war es, die Vererbung der A118G-Mutation bei Patienten mit Zwangsneurosen zu untersuchen. Es wurden 51 Patienten im Alter von $28,8 \pm 6,5$ Jahren einbezogen, deren Eltern wurden ebenfalls genotypisiert. Es zeigte sich ein Trend für eine signifikante Assoziation ($p=0,065$) zwischen der Mutation A118G bei Patienten mit Zwangsneurosen in Form von Tics, was nach Auffassung der Autoren durch Studien mit einer größeren Patientenzahl überprüft werden müsste.

5.11 Methodenkritik

1) Es wurden 99 nicht miteinander verwandte Schmerzpatienten untersucht. Bei einer Häufigkeit des SNP von ca. 15% in der europäischen Bevölkerung war die Fallzahl der Untergruppen klein. Das Ergebnis dieser Arbeit müsste an größeren Probandengruppen überprüft werden.

2) Wir haben in unserer Studie den zur Analgesierung benötigten Opioidverbrauch bestimmt und versucht, einen Zusammenhang zwischen dem A118G-Polymorphismus und der Opioidempfindlichkeit zu finden. Ein solcher Befund muss durch die zusätzliche Bestimmung der Morphin- bzw. M6G Blutspiegel abgesichert werden, damit ausgeschlossen wird, dass pharmakokinetische Einflussfaktoren das Ergebnis wesentlich mitbestimmt haben. Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienzen wurden ausgeschlossen, um ein bezüglich der Metabolisierungsbedingungen möglichst homogenes Patientenkollektiv zu erhalten.

3) Das Untersuchungsintervall betrug 7 Tage, da nach dieser Zeitspanne eine adäquate Analgesierung und eine optimale Beurteilung der auftretenden Nebenwirkungen angenommen wurden, denn einige Nebenwirkungen unterliegen nach ca. einer Woche einer Toleranz. Es zeigte sich, dass die Titration der Analgetika bei einigen Patienten noch nicht vollständig abgeschlossen war. In künftigen Studien mit der Zielstellung der Beurteilung der Opioidwirksamkeit anhand der Analgesierung sollte nicht der zeitliche Rahmen Kriterium für den Zeitpunkt der Folgeuntersuchung sein, sondern die adäquate Analgesierung. Die Prävalenzen der Nebenwirkungen sollten an mehreren Zeitpunkten untersucht werden.

4) Entsprechend der vielfältigen Krankheitsbilder der teilnehmenden Patienten und deren unterschiedliche Therapieformen gab es viele weitere Faktoren, welche die untersuchten Parameter der Opioidwirkung (Schmerzintensität, Intensität der Energiebindung, Intensität der Müdigkeit etc.) ebenfalls beeinflusst haben. Mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests wurde bei der statistischen Auswertung zum Untersuchungsbeginn eine homogene Verteilung dieser untersuchten Parameter innerhalb der Probandengruppe belegt. Weiterhin konnten wir ausschließen, dass Faktoren wie Geschlecht, Schmerzursache, Schmerztyp, Schmerzdauer und Opioidvorbehalte, die schmerzmodulierende Einflüsse haben, bei den verschiedenen Genotypen mit signifikant unterschiedlicher Häufigkeit auftraten.

Es müsste jedoch mit einem auf diese Fragestellung exakter abgestimmten Design (Morphin/M6G-Serumspiegelbestimmung, standardisierte Schmerzreize, Strukturgleichheit und Schichtung der Probandengruppen, Ausschluss weiterer schmerzrelevanter bzw. analgetisch wirksamer Faktoren) überprüft werden, ob unsere Ergebnisse bisherige Postulate widerlegen oder nicht.

5) In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Neueinstellung einer Opioidmedikation bzw. eine Dosissteigerung einer gegebenen Opioidtherapie vorgenommen wurde. Es besteht die Möglichkeit, dass sich eine Neueinstellung von Opioiden im Gegensatz zu einer Dosissteigerung unterschiedlich auf die untersuchten Parameter auswirken könnte.

6) Die A118G-Mutation könnte noch über andere Mechanismen die Wirkung der Opiate/ Opioiden verändern. So ist es möglich, dass mit dem Polymorphismus alternative Splicevarianten des mutierten Gens oder weitere unabhängige Gene im Zusammenhang stehen, die z.B. Einfluss haben auf

- Bioverfügbarkeit, ZNS-Verteilung und Elimination der Opioiden / Opiate
- die Metabolisierung der Opiate/ Opioiden
- die Pharmakodynamik der Opiate/ Opioiden

Erweiterte genetische und molekularbiologische Untersuchungen im Zusammenhang mit klinischen Studien könnten Aufschluss darüber geben.