

Schmerz 2016 · 30:510–518  
 DOI 10.1007/s00482-016-0168-8  
 Online publiziert: 10. November 2016  
 © Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published  
 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights  
 reserved 2016



S. Wirz<sup>1</sup> · M. Schenk<sup>2</sup> · B. Kleinmann<sup>3</sup> · K. Kieseritzky<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Anästhesie, Interdisziplinäre Intensivmedizin, Schmerzmedizin/Palliativmedizin, Zentrum für Schmerzmedizin, CURA – Katholisches Krankenhaus im Siebengebirge, Bad Honnef, Deutschland

<sup>2</sup> Abteilung für Anästhesie und Schmerztherapie, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Krankenhaus für Anthroposophische Medizin, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup> Interdisziplinäres Schmerzzentrum, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

<sup>4</sup> Psychoonkologie, Pius-Hospital Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

# Chronifizierungsmechanismen und Abhängigkeitspotenziale bei Tumorschmerz

## Vergleich mit Nichttumorschmerz – eine Literaturübersicht

### Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (doi: [10.1007/s00482-016-0168-8](https://doi.org/10.1007/s00482-016-0168-8)) enthält weitere Angaben zur Literaturrecherche. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen im elektronischen Volltextarchiv auf <http://www.springermedizin.de/der-schmerz> zur Verfügung. Sie finden das Zusatzmaterial am Beitragsende unter „Supplementary Material“.

Die mit den Fortschritten der onkologischen Therapieverfahren deutlich verbesserten Überlebensraten von Tumorpatienten gehen einher mit einer zunehmenden Prävalenz chronischer Schmerzen. Es stellt sich die Frage, ob bei dieser Patientengruppe ebenso Chronifizierungsmechanismen bestehen wie bei Patienten mit Nichttumorschmerz. Damit verknüpft ist auch die Fragestellung möglicher Abhängigkeitserkrankungen bei Patienten mit Tumorschmerz.

### Fragestellung

Sind anhand der Literatur Chronifizierungsmechanismen und Abhängigkeits-

S. Wirz, M. Schenk, B. Kleinmann und K. Kieseritzky sind Mitglieder des Arbeitskreises Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft (Working Group Cancer Pain, German Pain Society, Chapter of the IASP).

syndrome auch bei Tumorschmerzen belegbar?

Ziel der Publikation ist eine Übersicht zu dieser Fragestellung auf Basis einer MEDLINE-Recherche, wobei somatische und psychosoziale Chronifizierungsfaktoren, wie sie bei Nichttumorschmerz bekannt sind, auch bei Tumorschmerz identifiziert werden sollen. Dazu werden die Themenbereiche Tumor, Schmerz, chronischer Schmerz, biopsychosoziales Modell, psychologische und somatische Chronifizierungsfaktoren und Abhängigkeitserkrankung für die Fragestellung gesichtet. Im Zusatzmaterial online finden sich die Suchkriterien und eine Liste der relevanten Literatur.

### Somatische und psychosoziale Chronifizierungsmechanismen

#### Ausgangsbegriff: Chronifizierung bei Nichttumorschmerz

Chronifizierung ist ein Begriff, der ein komplexes Krankheitsbild schmerzkranker Patienten beschreibt. Hierbei kommt es neben einer „Chronizität“ zu einer von somatischen und psychologischen Faktoren unterhaltenen Schmerzerkrankung, die erhebliche soziale Auswirkungen aufweist und die aufgrund eines sich selbst unterhaltenden Prozesses schwer thera-

pierbar ist. Bekannte Beispiele sind das sogenannte Fibromyalgiesyndrom oder der chronifizierte Wirbelsäulenschmerz, Erkrankungsbilder also, die häufig mit einer hohen psychosozialen Beeinträchtigung einhergehen.

### » Psychische Störungen können ein Risikofaktor der Schmerzchronifizierung oder deren Folge sein

Chronifizierter Schmerz beginnt mit einem initialen Schmerzereignis, entweder als zeitlich eng umgrenztes „akutes“ Schmerztrauma oder sich kontinuierlich entwickelnder Schmerz. Dabei setzt sich ein Prozess in Gang, dessen Prädiktoren gut untersucht sind: Als somatische Faktoren sind identifiziert:

- Befunde eines vorbestehenden bzw. anhaltenden Schmerzes vor dem Initialereignis
- Unzureichende Schmerzkontrolle nach Akutschmerz
- Repetitive Schmerzerfahrungen, etwa im Rahmen von operativen Folgeeingriffen
- Neuropathischer Schmerz nach Nervenläsion

**Tab. 1** Therapiebedingte Tumorschmerzen. (Modifiziert nach Paice [20] und Glare et al. [8])

	Nozizeptiv	Neuropathisch bzw. „mixed pain“
Chirurgie	Lymphödem Mammaimplantation	Interkostalneuralgie Neurom Phantomschmerz Postmastektomieschmerz Postthorakotomieschmerz
Radiation	Mukositis, Zystitis, Proktitis Fibrose Abdominale Adhäsion Osteoradionekrose	Myelopathie Plexopathie Sekundäres Nervenengpasssyndrom
Chemotherapie	Osteoporose, Arthralgie Myalgie, Muskelkrampf	Chemotherapieinduzierte Neuropathie
Hormontherapie	Arthralgie Myalgie	Karpaltunnelsyndrom
Steroidtherapie	Osteoporose Osteonekrose	–
Bisphosphonate	Kieferosteonekrose	–
Stammzelltransplantation	Graft-versus-host-Reaktion	Periphere Neuropathie

- Demografische Faktoren wie Alter und Geschlecht
- Genetische Ursachen

Außerdem tragen periphere und zentrale Sensibilisierungsphänome zur Schmerzchronifizierung bei, z. B. unter Vermittlung durch den Nervenwachstumsfaktor („nerve growth factor“ [NGF]), Zytokine, Interleukine und den Tumor-Nekrose-Faktor (TNF; [17, 25]).

- Als psychologische Prädiktoren liegen
- Körperschema- oder Somatisierungsstörungen,
  - psychische Traumata,
  - Depression,
  - Angststörung,
  - Katastrophisierungstendenzen und
  - traumatisierende biografische Ereignisse

vor, die mit psychosozialen Problemen und Rückzugsverhalten assoziiert sind.

Ebenso spielen Aspekte wie Krankheitsbewältigung oder Coping-Verhalten eine große Rolle bei der Schmerzchronifizierung. So beschreibt das Konzept Fear-avoidance-beliefs-Kognitionen, die zu einem Vermeidungsverhalten mit Vermeidung körperlicher Aktivität und allgemeiner Dekonditionierung führen, was wiederum den Prozess der Schmerzchronifizierung im Sinne eines Circulus vitiosus mit psychosozialen Folgen unterhält.

Psychische Störungen können als Risikofaktoren für eine Schmerzchronifizierung angesehen werden. Andererseits sind sie aber auch häufig Folge einer Chronifizierung. Im biopsychosozialen Modell des chronifizierten Schmerzes werden die oben genannten Prozesse zusammengefasst. Therapeutisch wird eine solche Schmerzerkrankung im Rahmen eines multimodalen Konzepts behandelt, bei dem neben medikamentösen unter anderem aktive physiotherapeutische,

ergotherapeutische und psychologische Verfahren eingesetzt werden [21, 26].

## Persistierender Tumorschmerz bei Langzeitüberlebenden nach Therapie

Die Fortschritte der onkologischen Therapieverfahren haben zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensraten geführt. So wird für die USA eine Zahl von 13,7 Mio. Tumorüberlebenden angenommen, wovon etwa 70 % die 5-Jahres-Überlebensmarke und etwa 40 % die 10-Jahres-Überlebensmarke erreichen [13].

Dem gegenüber steht eine zunehmende Zahl von Patienten mit persistierenden Schmerzen nach und trotz kurativer Tumorbehandlung. Obwohl keine exakten epidemiologischen Zahlen vorliegen, geht man von einer Rate zwischen 20 und 40 % aus [8, 9, 12, 22, 33].

Ätiologisch liegen bei Tumorüberlebenden mit chronischen Schmerzen eher behandlungsassoziierte als tumorinduzierte Schmerzen vor. Diese entstehen als Operationsfolge oder nach Radio-, Chemo- bzw. Hormontherapie und beruhen nach pathophysiologischem Korrelat auf nozizeptiven wie neuropathischen Schmerzmechanismen [20]. In **Tab. 1** werden diese Schmerzmechanismen entsprechend den onkologischen Behandlungsprinzipien aufgeführt.

Auch die Entstehung weiterer „Nicht-tumorschmerzen“ nach tumorchirurgischen Eingriffen ist beschrieben. So zeigt eine prospektive Studie eine hohe Prävalenz myofaszialer Schmerzen nach Mammatumorchirurgie von fast 50 % [30].

Hier steht eine Anzeige.

Schmerz 2016 · 30:510–518 DOI 10.1007/s00482-016-0168-8  
 © Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2016

S. Wirz · M. Schenk · B. Kleinmann · K. Kieseritzky

## Chronifizierungsmechanismen und Abhängigkeitspotenziale bei Tumorschmerz. Vergleich mit Nichttumorschmerz – eine Literaturübersicht

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Verbesserte onkologische Therapieoptionen verlängern die Überlebensraten. Damit steigt die Zahl der Tumorpatienten mit persistierenden Schmerzen, die eine analgetische Therapie benötigen. In Bezug auf chronischen Nichttumorschmerz gibt es nachgewiesene biopsychosoziale Chronifizierungsmechanismen. Als Komplikation einer Analgetikatherapie werden Abhängigkeitssyndrome beschrieben.  
**Fragestellung.** Lässt sich bei Patienten mit Tumorschmerz analog zu Patienten mit Nichttumorschmerz das multidimensionale Modell der Schmerzchronifizierung anwenden? Lassen sich Abhängigkeitssyndrome als Folge einer Analgetikatherapie belegen?  
**Material und Methoden.** In einem nichtsystematischen Review wurde nach

Belegen für somatische wie psychosoziale Chronifizierungsmechanismen bei Patienten mit Tumorschmerz gesucht. Hinweise auf mögliche Abhängigkeitssyndrome wurden anhand ausgewählter Literaturstellen dargestellt. In einer MEDLINE-Recherche wurde die Zahl relevanter Publikationen ermittelt und aufgelistet (s. Zusatzmaterial online).  
**Ergebnisse und Diskussion.** Somatische Chronifizierungsfaktoren wie Schmerzintensität, repetitive Schmerzreize sowie topische und demografische Faktoren entsprechen sich bei Tumor- und Nichttumorschmerz. Spezifisch für Tumorschmerz ist die Induktion tumorabhängiger peripherer und zentraler Sensitivierungsmechanismen, die einer genetischen Variation unterliegen können.

Hinsichtlich psychosozialer Chronifizierungsfaktoren weisen Patienten mit Tumor- und Nichttumorschmerz große Ähnlichkeiten auf. Diesbezüglich sind sie miteinander vergleichbar. Auch für Abhängigkeitssyndrome bei Patienten mit Tumorschmerz existieren Hinweise.  
**Schlussfolgerung.** Zur Therapieoptimierung sollte das Chronifizierungs- wie Abhängigkeitsrisiko bei chronischem persistierendem Tumorschmerz künftig mehr in den Fokus rücken.  
**Schlüsselwörter**  
 Zentrale Sensitivierung · Periphere Sensitivierung · Psychosoziale Faktoren · Substanzabhängigkeit · Analgetika

## Mechanisms of chronification and potential addiction in tumor pain. Comparison with non-tumor pain – A review of the literature

### Abstract

**Background.** Due to advances in oncological therapy options and increasing survival rates, the number of cancer patients with persistent pain, who are in need of analgesic therapy has increased. It has been proven that biopsychosocial mechanisms exist in patients with persistent non-cancer pain leading to chronification. Furthermore, addiction has been identified as a complication of analgesic therapy.  
**Objective.** Can the multidimensional model of chronic pain enhancement and chronification be used for patients with cancer pain, analogue to patients with non-cancer pain? Can addiction syndromes as a result of analgesic treatment be demonstrated?

**Material and methods.** In this non-systematic review, a literature search was carried out for somatic and psychosocial chronification mechanisms in patients with cancer pain. Indications for potential addiction syndromes in cancer patients are demonstrated based on selected publications. A Medline search provided a number of relevant publications that are listed (see Supplementary Material).  
**Results and discussion.** Somatic chronification mechanisms, such as pain intensity, repetitive algesic stimuli, topical and demographic factors, are found both in persistent non-cancer pain and cancer pain. Cancer-induced peripheral and central sensitization mechanisms that can be due

to underlying genetic variations, are specific for cancer pain. With regard to psychosocial determinants for pain chronification, both cancer and non-cancer patients show similar patterns. Furthermore, data from the literature support the existence of addiction in cancer patients.  
**Conclusion.** In order to optimize treatment more attention should be paid to the risk of chronification and addiction in cases of chronic persistent cancer pain.  
**Keywords**  
 Central sensitization · Peripheral sensitization · Psychosocial factors · Substance addiction · Analgesics

### Somatische tumorspezifische Sensitivierungs- und Chronifizierungsfaktoren

Somatische Prädiktoren für die Chronifizierung von Tumorschmerzen ähneln denen von Nichttumorschmerzen. Dies gilt etwa für ein hohes initiales Schmerzniveau, lokale Schmerzen durch topisches Tumorwachstum, eine Metastasenabsiedlung bzw. deren Fol-

gen, wie die bereits oben genannten therapiebedingten Schmerzen, und für demografische Variablen [7, 9].

### Tumorspezifische Sensitivierungsmechanismen

Zusätzlich induzieren Tumoren periphere und zentrale Sensitivierungsmechanismen, wie sie auch bei Nichttumorschmerzen bekannt sind. Unabhän-

gig von therapiebedingten Schmerzen kommt es zu Sensitivierungsprozessen über verschiedene Mechanismen. Bekannt sind

- die Aktivierung von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren),
- die Veränderung der Katechol-O-Methyltransferase (COMT),
- eine gesteigerte Expression des *c-Fos*-Gens,

**Tab. 2** Somatische tumorspezifische und nichttumorspezifische Sensitivierungsmechanismen. (Mod. nach Jimenez-Andrade et al. [13], Paice [20], Reyes-Gibby [23] und Schmidt [25])

Tumorspezifisch	Nichttumorspezifisch	
Lokale Schmerzen durch topisches Tumorwachstum, Metastasenabsiedlung	Hohes initiales Schmerzniveau	Postoperativer Schmerz
Überexpression von nozizeptiven Rezeptoren, gliale und mikrogliale Aktivierung, Stimulation spinaler Astrozyten	Neuropathische Läsion	Repetitive Schmerzreize, anhaltender Schmerz Unzureichend behandelter Schmerz
„Nerve sprouting“	Gesteigerte Expression des <i>c-Fos</i> -Gens	Sekretion von Interleukinen und Tumor-Nekrose-Faktor
Genetische Regulation der microRNA sensorischer Neurone	Neuroplastische Veränderungen in der Substantia gelatinosa (Lamina II)	Sekretion neurotropher Faktoren: – brain-derived neurotrophic factor (BDNF) – Nervenwachstumsfaktor (NGF) – Neurotrophin-4/5
Genetische Modulation der Interleukinsekretion	Erweiterung rezeptiver Felder, Rekrutierung multimodaler Neurone („wide dynamic range“) Absenkung der Erregungsschwellen	Sekretion von ATP, Proteasen, endogenem Formaldehyd, Protonen
	Aktivierung TRPV1 Modulation des „vascular endothelial growth factor receptors 1“ (VEGFR1)	Stimulation Dynorphin-immunreaktiver Neurone
	Aktivierung von NMDA-Rezeptoren	Veränderung der Katechol-O-Methyltransferase (COMT)

*NMDA* N-Methyl-D-Aspartat; *TRPV1* Transient-receptor-potential-Kationenkanal, Unterfamilie V, Subtyp 1

- die Sekretion neurotropher Faktoren, so etwa von „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF), Neurotrophin-4/5 oder NGF, und
- eine Stimulation Dynorphin-immunreaktiver Neurone mit der Folge einer erhöhten neuronalen Aktivität durch „nerve sprouting“.

Auch weitere Faktoren, wie die Sekretion von ATP, Proteasen oder endogenem Formaldehyd, sowie eine Protonenfreisetzung mit der Folge einer Aktivierung des Transient-receptor-potential-Kationenkanals der Unterfamilie V (für „vanilloid“), Subtyp 1 (TRPV1), sind als Sensitivierungsmechanismen bei Tumoren identifiziert worden [23, 25].

Ebenso können Liganden am „vascular endothelial growth factor receptor 1“ (VEGFR1) von sensorischen Neuronen Tumorschmerz verstärken, was zeigt, dass diese Rezeptorfamilie neben ihrer

Bedeutung für tumorangiogenetische Prozesse auch in der Schmerzregulation eine Rolle spielt [26].

Interleukine und TNF sind Mediatoren mit schmerzinduktiven Eigenschaften, die überdies eine genetisch bedingte Variabilität aufweisen. So lässt sich bei bestimmten Genotypen beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom und Pankreaskarzinom eine verstärkte Expression der Interleukine 6, 8, 10, 18 und des TNF nachweisen, was phänotypisch bzw. klinisch mit einer erhöhten Schmerzwahrnehmung assoziiert ist [19, 25]. Die Folge ist die Induktion von Sensibilisierungsprozessen, verbunden mit einer Verstärkung des Tumorschmerzes.

Hinsichtlich der genetischen Variabilität von Tumorschmerzen wurden neben den zytokin codierenden Genen weitere identifiziert, z. B. die Gene für die Opioidrezeptoren  $\kappa 1$  (*OPRK1*) und  $\mu 1$  (*OPRM1*) oder die COMT-codieren-

de Gengruppe. Bei ossären Metastasen konnte gezeigt werden, dass die genetische Regulation der microRNA sensorischer Neurone mit dem Schmerzniveau assoziiert ist [19].

Im Rahmen einer zentralen Sensitivierung kommt es tumorbedingt auf Rückenmarksebene zu neuroplastischen Veränderungen, insbesondere in der Substantia gelatinosa des Hinterhorns (Lamina II). So erweitert sich das rezeptive Feld mit der Rekrutierung multimodaler Neurone („wide dynamic range“) und Absenkung der Erregungsschwellen. Es kommt zu einer Überexpression von nozizeptiven Rezeptoren, elektrophysiologischen Veränderungen und zu einer glialen und mikroglialen Aktivierung. Tumoren können spinale Astrozyten stimulieren und zu einer Astrogliose führen, was mit zentralen Sensibilisierungsprozessen einhergeht [13, 25].

In **Tab. 2** sind die spezifischen Sensitivierungsmechanismen als somatischer Chronifizierungsfaktor bei Tumorerkrankungen sowie unspezifische tumorunabhängige Sensitivierungsmechanismen zusammengefasst.

Insgesamt folgt daraus, dass auf somatischer Ebene bei Tumorschmerz wie bei Nichttumorschmerz ähnliche, wenn nicht identische, Chronifizierungsprozesse durch periphere und zentrale Sensitivierung bestehen. Unterschiedlich zum Nichttumorschmerz sind lediglich die Ätiologie, spezifische therapiebedingte Effekte und tumorspezifische Induktionsmechanismen [35].

### Psychologische Chronifizierungsfaktoren

Schon in den 1970er-Jahren wurden die psychologischen und psychosozialen Variablen bei Tumorschmerz beschrieben. Turk et al. weisen darauf hin, dass es ein Irrtum sei, Tumorschmerz als rein somatisch bedingt und psychologische Einflussfaktoren als zweitrangig anzusehen [31]. Die „Einzigartigkeit“ von Tumorschmerzen zweifeln die Autoren an und postulieren, dass das biopsychosoziale Modell chronifizierter Schmerzen von Patienten mit Nichttumorschmerz ebenso bei Patienten mit Tumorschmerz zutrifft. Zusammenhänge zwischen chro-

**Infobox 1** Kognitive, emotionale und soziale Faktoren bei Tumorschmerzen. (Nach Zaza [35])

- Furcht vor Schmerzen
- Kontrollverlust
- Mobilitätsverlust
- Verlust der Unabhängigkeit
- Gefühl, anderen zur Last zu fallen
- Verzweiflung
- Depression
- Ärger
- Unsicherheit bezüglich der Zukunft
- Finanzielle Probleme
- Angst vor Tod und Sterben

nischem Krebseschmerz und psychosozialen Faktoren sind hinlänglich empirisch belegt (■ **Infobox 1**; [1, 2, 27, 28, 35]).

So beschreibt eine Publikation von Green zur Entwicklung chronischer Schmerzen nach einer Tumoroperation eine Prävalenz von 20 %, wobei eine hohe Korrelation mit psychologischen und psychosozialen Faktoren bestand. Im Einzelnen waren dies die Variablen soziale Stellung, finanzielle Probleme, Depression, „fatalistische Grundeinstellung“ als Korrelat für eine passive Haltung im Sinne von „fear avoidance beliefs“, weibliches Geschlecht, niedriger sozioökonomischer Status, Arbeitslosigkeit sowie Minderheitenangehörigkeit und weitere psychosoziale Risikofaktoren für Schmerzchronifizierung nach durchschnittlich 16,5 Jahren Diagnosestellung ehemaliger pädiatrischer Tumorpatienten [9]. Trotz der Heterogenität der Studienmethodik, der Schmerzerfassung und der erfassten psychologischen Parameter in den vorliegenden Untersuchungen besteht Einigkeit darüber, dass das biopsychosoziale Modell gleichermaßen auf den Tumorschmerz wie auf den Nichttumorschmerz zutrifft [2, 27, 28].

**Psychische Mechanismen der Schmerzchronifizierung**

Für Nichttumorschmerzen sind die in ■ **Infobox 2** aufgeführten psychologischen Chronifizierungsmechanismen bekannt [21].

**Psychologische Chronifizierungsmechanismen von Tumorschmerzen**

Patienten mit chronischem Tumorschmerz wie mit nichttumorbedingten Schmerzen erleben gleichermaßen schmerzbezogene Beeinträchtigungen in den Bereichen körperliches bzw. psychisches Wohlbefinden, in Bezug auf affektive, kognitive und spirituelle Faktoren, Kommunikation, Bewältigungsstrategien, Einschätzung der Bedeutung von Schmerz für ihre Erkrankung und soziale Interaktion, Unterstützung oder Rollenfunktion [28]. Zu differenzieren sind emotionale, kognitive, psychosoziale, verhaltensbezogene, stressbezogene, iatrogene und funktionale Faktoren [9, 21, 35].

**Emotionale Chronifizierungsfaktoren**

Bei Tumorpatienten besteht eine Korrelation vorbestehender psychiatrischer Diagnosen mit chronischen Schmerzen. Diese Patienten weisen häufiger Angst, Depression, Stresssymptome, Stimmungsschwankungen und Ärger auf [18, 28]. Patienten mit Tumorschmerz weisen die Depression als stärksten Prädiktor für eine Schmerzmodulation auf. Spiegel et al. fanden eine hohe Korrelation der Depression mit anhaltendem Tumorschmerz [35]. Es besteht eine Evidenz für die Verstärkung von Schmerzen, Fatigue und Schlafstörungen durch Depression, allerdings nicht für den umgekehrten Zusammenhang. Bei Krebsüberlebenden litten diejenigen mit Schmerzen signifikant häufiger unter Depression [28]. Etwa 30 % der Tumorpatienten entwickeln nach onkologischer Therapie Furcht vor einer Tumorprogredienz, etwa 21 % stark ausgeprägt oder sehr stark belastend. Mehr als 20 % fürchten sich vor einem erneuten Eintreten von Schmerzen. Diese „Progredienzangst“ ist von einer psychiatrischen Angststörung abzugrenzen, da es sich um eine reale bzw. rationale und nachvollziehbare Befürchtung handelt [10]. Diese ist eng verknüpft mit tatsächlich zunehmenden Schmerzen nach onkologischer Therapie. Präoperativer

Stress ist ein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung von Schmerzen nach einer Karzinomoperation [16, 28].

Bis zu einem Drittel aller Krebspatienten entwickelt eine krankheitsbezogene posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), die wiederum schmerzverstärkend sein kann. Eine PTBS stellt überdies für Patienten eine Kommunikationsbarriere dar, was zu einer Vermeidung von Schmerzmitteilungen sowie einer Schwächung der Adhärenz in der Schmerztherapie führt und Todeswünsche und Beeinträchtigung in sozialen Aktivitäten fördert. Ebenso korreliert sozialer Rückzug mit dem Gefühl der Einsamkeit bei Überlebenden von Brust- und Darmkrebs mit Schmerzen, ebenso wie das Gefühl der Hoffnungslosigkeit, Ärger und Feindseligkeit [18, 28].

**Kognitive Chronifizierungsfaktoren**

Schmerzintensität und emotionaler Stress korrelieren mit der Attribution von Schmerzen als tumorinduziert. Patienten mit Katastrophisierungsverhalten als kognitive Bewältigungsstrategie zeigen eine höhere Schmerzintensität, geringere körperliche und soziale Aktivitäten und einen höheren Medikamentenverbrauch [35]. Informationsmängel oder Einschränkungen, ihren Zustand zu verstehen, oder wahrgenommene Mängel in der psychosozialen und medizinischen Unterstützung beeinträchtigen die Bewältigungsstrategien und sind mit dem Auftreten von Schmerzen verbunden [27]. Auch „fear avoidance beliefs“ und damit verbundenes Vermeidungsverhalten korrelieren mit einer höheren Schmerzintensität [21, 35].

**Verhaltensbezogene Faktoren, funktionale Zusammenhänge, Stressoren**

Tumorpatienten mit aktiven Schmerzbewältigungsstrategien berichten seltener von chronischen Schmerzen. Aktive Bewältigungsstrategien gehen bei Patientinnen mit Brustkrebs mit einer geringeren schmerzbedingten Beeinträchtigung einher als passive [4]. Mechanismen der klassischen und operanten Konditionierung können Schmerzverhalten, Schmerzstär-

## Infobox 2 Psychosoziale Risikofaktoren der Schmerzchronifizierung bei Nichttumorschmerz und Tumorschmerz. (Nach Pfingsten [21])

- Psychische Komorbidität/emotionale Faktoren:
  - Angst
  - Depression
- Schmerzbezogene Kognitionen:
  - Ungünstige Kontrollüberzeugungen und Kausalattributionen
  - Hilflosigkeit
  - Katastrophisieren
  - Bagatellisieren
  - „Fear avoidance beliefs“
  - Aufmerksamkeitsfokussierung
  - Geringe Selbstwirksamkeitserwartung
- Verhaltensbezogene Faktoren:
  - Schmerz-/Aktivitätsintoleranz
  - Schonverhalten
  - Abbau aktiver Kompensationsmöglichkeiten
  - Durchhalteverhalten
  - Überlastung
- Biografische Risikofaktoren:
  - Kritische Lebensereignisse
  - (Schmerz-)Erkrankungen in der Familie
  - Verlusterlebnisse, emotionale Deprivation
  - Vernachlässigung
  - Körperliche Misshandlungen, sexueller Missbrauch
  - Soziale Zurückweisung
- Soziale Risikofaktoren/Interaktion mit der Umgebung:
  - Direkte, positive Verstärkung durch Zuwendung
  - Aufmerksamkeit
  - Finanzielle Entschädigungswünsche
  - Sekundärer Krankheitsgewinn
  - Fehlende soziale/berufliche Perspektiven
  - Verlust von Sinn
  - Verhängnisvolle Interaktion mit Ärzten
- Iatrogene Faktoren:
  - Informationsmangel
  - Übermäßige Diagnostik und deren Fehlinterpretation
  - Fehllindikation invasiver Verfahren mit dem zusätzlichen Risiko iatrogenen Nervenschädigungen
  - Einseitig somatisch ausgerichtete Behandlungsversuche
  - Undifferenzierte/übermäßige/geringe Schmerzmedikation
  - Vernachlässigung psychosozialer Faktoren und psychischer Komorbiditäten
- Funktionale Zusammenhänge:
  - Maladaptive Schmerzverarbeitung
  - Klassische und operante Konditionierungsprozesse
  - Einfluss aktueller Stressoren
  - Maladaptive Stressverarbeitung
  - Somatisierung psychischen Leidens
  - Beziehungsstabilisierung

ke und Auftretenshäufigkeit auch bei Tumorschmerzen unterhalten. Novy et al. konnten zeigen, dass Patienten mit Tumorschmerzen ein ähnliches Ausmaß an Somatisierung zeigten wie Patienten mit Nichttumorschmerzen, jedoch ein weit höheres Ausmaß als eine onkologische Vergleichsgruppe [17].

Bewegungsmangel und Gewichtszunahme bei Überlebenden einer Brustkrebskrankung erhöhen im Langzeitverlauf das Risiko für chronische

Krebsschmerzen [4]. Krebsüberlebende mit Schmerzen berichten häufiger über finanzielle Probleme als diejenigen ohne Schmerzen [9]. Bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung korreliert die wahrgenommene Belastung mit stärkeren Schmerzen [35].

## Iatrogene und kommunikative Faktoren

Die somatischen Faktoren für chronischen oder chronifizierten Schmerz bei Tumorpatienten sind bereits oben aufgeführt. In der Interaktion mit den behandelnden Ärzten neigen Tumorpatienten häufig zu Dissimulation. Gründe dafür werden in **Infobox 3** angeführt. Die Kommunikations- und Behandlungsbarrieren können dazu führen, dass aufgrund dieser Einschätzungen eine die Chronifizierung verhindernde Schmerzbehandlung nicht erfolgt [28].

### „Total pain“ oder Chronifizierung?

Somatische wie psychische Faktoren modulieren Tumorschmerzen und tragen zur Chronifizierung bei. Patienten mit Tumorschmerz unterliegen den gleichen Chronifizierungsmechanismen wie Patienten mit Nichttumorschmerz. Im Total-pain-Konzept nach Saunders sind alle biopsychosozialen Faktoren – um spirituelle Aspekte ergänzt – enthalten als „Leiden, das alle körperlichen, psychologischen, sozialen, spirituellen und praktischen Belange einer Person umfasst“ [24]. Nach einer Publikation von Leleszi werden die psychosozialen Aspekte allerdings auf Angst, personelle Interaktion und Krankheitsakzeptanz reduziert. Depression wird in einem Drei-Phasen-Modell als eine passagere Erscheinung gedeutet. Insofern ähneln sich zwar das biopsychosoziale und das Total-pain-Konzept, aber es bestehen Unterschiede in der Gewichtung der einzelnen Faktoren [15]. Der gravierendste Unterschied zum Chronifizierungsmodell ist die Zuordnung des „total pain“ zu einer begrenzten – palliativen – Lebensphase terminaler Tumorpatienten. Somit entfällt hier aufgrund des Wegfalls der Zeitkomponente die Möglichkeit der Chronifizierung nach der Definition des Chronifizierungsbegriffs, wie sie bei Nichttumorschmerz gebräuchlich ist. Nicht beachtet wird dabei die Möglichkeit, ob nicht bereits vor dem Eintritt in die End-of-life-Situation chronifizierter Schmerz bestanden hat.

### Infobox 3 Gründe für eine mangelnde Mitteilung von Schmerzen seitens des Patienten. (Nach Syrjala [28, 29])

- Befürchtung,
  - für schwach gehalten zu werden,
  - der Schmerz könne das Fortschreiten oder den Wiederausbruch der Krebserkrankung anzeigen,
  - wegen der Schmerzen könnte die Behandlung der Krebserkrankung reduziert werden,
  - dass eine Schmerzmittelabhängigkeit eintritt,
  - für abhängig gehalten zu werden (Stigmatisierungsangst),
  - es könnte zu einer Toleranzentwicklung bei Schmerzmedikamenten kommen
- Wunsch, den Behandler nicht zu enttäuschen oder von der Krebstherapie abzulenken
- Soziale Erwünschtheit
- Nebenwirkungen einer medikamentösen Schmerztherapie
- Ansicht,
  - dass es keine wirksame Behandlung gegen Krebs Schmerzen gibt (Fatalismus),
  - Krebs Schmerzen seien erst bei sehr hoher Intensität zu behandeln,
  - dass Schmerzen als Preis für das Überleben zu bewerten und in Kauf zu nehmen seien

## Tumorschmerz und Abhängigkeitserkrankung – ein Tabu?

Im Analogieschluss zu der These, dass Chronifizierungsmechanismen gleichermaßen bei Nichttumorschmerz wie bei Tumorschmerz bestehen können, erhebt sich die Frage, ob es bei Patienten mit Tumorschmerz auch zu einer Substanzabhängigkeit kommen kann. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Substanzabhängigkeit als einen Zustand, in dem ein Mensch trotz körperlicher, seelischer oder sozialer Nachteile ein unüberwindbares Verlangen nach einer bestimmten Substanz empfindet, das er nicht mehr steuern kann und von dem er beherrscht wird. Dazu kommen eine Toleranzentwicklung und Dosissteigerung [34]. Die Kriterien für ein Abhängigkeitssyndrom nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Ge-

### Infobox 4 Kriterien für ein Abhängigkeitssyndrom nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10). (Nach [34])

„In einem Zeitraum von 12 Monaten drei oder mehr der folgenden Kriterien:

- ein starker Wunsch bzw. Zwang, die psychotrope Substanz zu konsumieren,
- verminderte Kontrollfähigkeit im Umgang mit der Substanz,
- beim Absetzen der Substanz tritt ein körperliches Entzugssyndrom auf,
- Toleranzentwicklung,
- soziale und berufliche Aktivitäten werden anhaltend vernachlässigt,
- Substanzgebrauch wird trotz eindeutiger Schädigung fortgesetzt, worüber sich der Konsument im Klaren ist.“

sundheitsprobleme (ICD-10) sind in **Infobox 4** angeführt.

Opiode wirken neben ihren analgetischen Eigenschaften im Belohnungssystem mit einem Einfluss auf die Verarbeitung von emotionalem Stress („chemical coping“).

Eine nicht leitliniengerechte Langzeiteinnahme von kurz wirksamen bzw. unretardierten, aber auch von retardierten Opioiden kann bei Patienten mit Nichttumorschmerz die Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung begünstigen. [3]. Mit einer hohen Prävalenzrate ist die Anamnese einer Abhängigkeitserkrankung oder eines Fehlgebrauchs in Bezug auf andere Substanzen ein Risikofaktor. Weitere prädisponierende Faktoren sind eine Depressions- oder Angsterkrankung, psychosoziale Belastungen, eine somatoforme Schmerzstörung und ein jüngeres Patientenalter [3, 5].

Auch bei Tumorpatienten kann es bei langfristiger Gabe unretardierter und „schnell anflutender“ Opiode zur Entwicklung einer Opioidabhängigkeit kommen. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) berichtete bereits 2008 von einer deutlich erhöhten Risikosituation bei Einnahme von unretardierten hochpotenten Opioiden zur Therapie von Durchbruchschmerzen [32]. Bruera et al. sehen die Gefahr einer Opioidabhängigkeit von Tumorpatienten durch ein mangelhaftes Assessment, den unzureichenden

Einsatz weiterer schmerzreduzierender Maßnahmen, wie Physiotherapie und Psychotherapie, und durch eine Opioidmonotherapie gegeben [5].

Zudem bestehen auch bei Tumorpatienten die oben beschriebenen prädisponierenden psychischen Komorbiditäten wie Depression oder Angst. Auch bei Tumorpatienten kann ein Substanzmissbrauch oder eine Abhängigkeitserkrankung vorhanden sein bzw. auftreten [6].

Die Datenlage zur Prävalenz einer Opioidabhängigkeit bei Tumorpatienten ist unzureichend. Hojsted u. Sjogren ermittelten in einer 2007 durchgeführten Literaturrecherche je nach untersuchter Population und den angewandten Kriterien eine Prävalenz von 0 bis 7,7%. Sie vermuten jedoch, dass viele Tumorpatienten mit einer Opioidabhängigkeit bei den Datenerhebungen nicht adäquat erfasst wurden. Insgesamt gehen die Autoren von der Annahme einer geringeren Inzidenz bei Tumorpatienten als bei Nichttumorpatienten aus [11].

In der internationalen Literatur werden Screening-Instrumente zur frühzeitigen Identifikation gefährdeter oder betroffener Patienten empfohlen. Sinnvoll wären die Entwicklung und das Einsetzen entsprechender validierter und deutschsprachiger Screening-Instrumente, um prädisponierende Faktoren für eine Abhängigkeit frühzeitig zu identifizieren und einen sicheren Einsatz von Opioiden bei chronischen Schmerzen von Tumorpatienten zu ermöglichen [14].

## Schlussfolgerungen

Die begrüßenswerte Verlängerung der Überlebensraten von Tumorerkrankungen hat zu einer Zunahme von kurativ behandelten Patienten geführt. Etwa 20% von ihnen leiden unter chronisch persistierenden Schmerzen und sind somit schmerzmedizinisch unterversorgt. Auch bei Patienten mit Tumorschmerz kann es zu einer Schmerzchronifizierung kommen. Ebenso wie Nichttumorpatienten weisen sie die „klassischen“ Chronifizierungsmerkmale auf, mit ähnlichen somatischen und psychologischen Prädiktoren und biopsychosozialen Chronifi-

zierungsmechanismen. Gleichwohl existieren tumorspezifische Sensitivierungsmechanismen auf somatischer Ebene, die eine Chronifizierung begünstigen können.

### » Eine Beschränkung des Chronifizierungsbegriffs auf Nichttumorschmerzen sollte unterbleiben

Chronifizierungsprozesse sollten bei Patienten mit Tumorschmerz konsequenter beachtet werden. Eine Beschränkung des Chronifizierungsbegriffs auf Patienten mit Nichttumorschmerz sollte unterbleiben, da dadurch spezifische Therapieansätze für diese Patientengruppe nicht berücksichtigt werden. Es erhebt sich die Frage, ob eine Trennung zwischen Nichttumorschmerz und Tumorschmerz in diesem Zusammenhang sinnvoll ist. Das ursprünglich für den palliativen Behandlungskontext, also für Patienten mit einer inkurablen Erkrankung und zeitlich begrenzter Lebenserwartung entwickelte Konzept des „total pain“ lässt sich als Grundlage für Diagnostik und Therapie *chronischer* Tumorschmerzen nur bedingt nutzen.

Die Thematik der Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung unter einer Tumorschmerztherapie ist wissenschaftlich unzureichend bearbeitet. Es gibt Hinweise auf Risiken eines Abhängigkeitssyndroms, wenn Opioide bei Patienten mit Tumorschmerz eingesetzt werden. Dieses Abhängigkeitssyndrom ähnelt dem bei Nichttumorschmerz.

Auf der Grundlage eines biopsychosozialen Krankheitsverständnisses des Tumorschmerzes sollte neben den somatischen Befunden routinemäßig ein Screening auf psychologische Variablen, psychische Komorbiditäten und Abhängigkeitspotenzial durchgeführt werden, um ein umfassendes Verständnis der Entstehung und Aufrechterhaltung des Schmerzes zu erreichen und gezielt spezifische Therapieansätze, z. B. der multimodalen Schmerztherapie, einsetzen zu können.

## Fazit für die Praxis

- Auch bei Patienten mit Tumorschmerz kann es zu einer Schmerzchronifizierung kommen.
- Die Chronifizierungsmerkmale, Prädiktoren und biopsychosozialen Chronifizierungsmechanismen ähneln denen bei Nichttumorschmerzen.
- Es gibt tumorspezifische somatische Sensitivierungsmechanismen, die eine Chronifizierung begünstigen können.
- Chronifizierungsprozesse sollten bei Patienten mit Tumorschmerz konsequenter beachtet werden, da sonst spezifische Therapieansätze nicht berücksichtigt werden.
- Das Konzept des „total pain“ lässt sich als Grundlage für Diagnostik und Therapie *chronischer* Tumorschmerzen nur bedingt nutzen.
- Es gibt Hinweise auf Risiken eines Abhängigkeitssyndroms, wenn Opioide bei Patienten mit Tumorschmerz eingesetzt werden.
- Auf der Grundlage eines biopsychosozialen Krankheitsverständnisses sollte routinemäßig ein Screening auf psychologische Variablen, psychische Komorbiditäten und Abhängigkeitspotenzial durchgeführt werden, um den Schmerz besser zu verstehen und gezielt spezifische Therapieansätze einsetzen zu können.

## Korrespondenzadresse

### PD Dr. S. Wirz

Anästhesie, Interdisziplinäre Intensivmedizin, Schmerzmedizin/Palliativmedizin, Zentrum für Schmerzmedizin, CURA – Katholisches Krankenhaus im Siebengebirge  
Schülgenstr. 15, 53604 Bad Honnef, Deutschland  
stefan.wirz@cura.org

**Danksagung.** Die Autoren bedanken sich bei den Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft für die Diskussion, aus der dieses Manuskript entstand. Damit verbunden danken die Autoren dem Präsidium der Deutschen Schmerzgesellschaft für die Unterstützung. Ein weiterer Dank gilt Frau Prof. Novy, Houston, für ihre freundliche Überlassung von Literatur.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Wirz, M. Schenk, B. Kleinmann und K. Kieseritzky geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Adler RH (2009) Engel's biopsychosocial model is still relevant today. *J Psychosom Res* 67:607–6011
2. Ahles TA, Blanchard EB, Ruckdeschel JC (1983) The multidimensional nature of cancer-related pain. *Pain* 17:277–288
3. Ballantyne JC, LaForge KS (2007) Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 129(3):235–255
4. Bishop SR, Warr D (2003) Coping catastrophizing and chronic pain in breast cancer. *J Behav Med* 26:265–281
5. Bruera E, Paice JA (2015) Cancer pain management: safe and effective use of opioids. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:e593–e599. doi:10.14694/EdBook\_AM.2015.35.e593
6. Childers JW, King LA, Arnold RM (2015) Chronic pain and risk factors for Opioid misuse in a palliative care clinic. *Am J Hosp Palliat Care* 32(6):654–659
7. Fainsinger RL, Fairchild A, Nekolaichuk C et al (2009) Is pain intensity a predictor of the complexity of cancer pain management? *J Clin Oncol* 27(4):585–590
8. Glare PA, Davies PS, Finlay E et al (2014) Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol* 32(16):1739–1747
9. Green CR, Hart-Johnson T, Loeffler DR (2011) Cancer-related chronic pain. Examining quality of life in diverse cancer survivors. *Cancer* 117(9):1994–2003
10. Herschbach P (2011) Progredienzangst. Die Sorge um das Fortschreiten der Krankheit. *Best Pract Onkol* 6:33–39
11. Hojsted J, Sjogren P (2007) Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain* 11(5):490–518
12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al (2012) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/). Zugegriffen: 1. März 2016
13. Jimenez-Andrade JM, Bloom AP, Stake JI et al (2010) Pathological sprouting of adult nociceptors in chronic prostate cancer-induced bone pain. *J Neurosci* 30(44):14649–14656
14. Kircher S, Zacny J, Apfelbaum SM et al (2011) Understanding and treating opioid addiction in a patient with cancer pain. *J Pain* 12(10):1025–1031
15. Leleszi JP, Lewandowski JG (2005) Pain management in end-of-life-care. *J Am Osteopath Assoc* 105:6–11
16. Masselin-Dubois A et al (2013) Are psychological predictors of chronic Postsurgical pain dependent on the surgical model? A comparison of total knee arthroplasty and breast surgery for cancer. *J Pain* 14(8):854–864
17. Novy DM, Berry M, Palmer JL et al (2005) Somatic symptoms in patients with chronic non-cancer-related and cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 29(6):603–612
18. Novy DM, Aigner CJ (2014) The biopsychosocial model in cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 8(2):117–123

19. Oliveira A, Dinis-Oliveira RJ, Nogueira A et al (2014) Genetic profile and cancer-related pain: a tale from two outlier cases with bone metastatic disease. *Pain Med* 15(4):710–712
20. Paice JA (2011) Chronic treatment-related pain in cancer survivors. *Pain* 152(3 Suppl):S84–89
21. Pflingsten M, Korb J, Hasenbring M (2011) Psychologische Mechanismen der Chronifizierung. In: Kröner-Herwig B et al (Hrsg) *Schmerzpsychotherapie*, 7. Aufl. Springer, Heidelberg, S 115–134
22. Raphael J et al (2010) Cancer pain: part 1: Pathophysiology; oncological, pharmacological, and psychological treatments: A perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med* 11(5):742–764
23. Reyes-Gibby CC, Shete S, Yennurajalingam S et al (2009) Genetic and nongenetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma of the pancreas: assessing the influence of cytokine genes. *J Pain Symptom Manage* 38(6):894–902
24. Saunders C (1963) The treatment of intractable pain in terminal cancer. *Proc R Soc Med* 56:195–197
25. Schmidt BL (2015) The neurobiology of cancer pain. *J Oral Maxillofac Surg* 73(12 Suppl):S132–135
26. Selvaraj D, Gangadharan V, Michalski CW et al (2015) A functional role for VEGFR1 expressed in peripheral sensory neurons in cancer pain. *Cancer Cell* 27(6):780–796
27. Sutton LM, Porter LS, Keefe FJ (2002) Cancer pain at the end of life: a biopsychosocial perspective. *Pain* 99:5–10
28. Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME et al (2014) Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. *J Clin Oncol* 32(16):1703–1711
29. Syrjala KL, Chapko ME (1995) Evidence of a biopsychosocial model of cancer-related pain. *Pain* 61:69–79
30. Torres Lacomba M, Mayoral del Moral O et al (2010) Incidence of myofascial pain syndrome in breast cancer surgery: a prospective study. *Clin J Pain* 26(4):320–325
31. Turk DC (2002) Remember the distinction between malignant and benign pain? Well, forget it. *Clin J Pain* 18:75–76
32. U.S. Food and Drug Administration (2008) Safety alert for fentanyl buccal tablets. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 22(1):47
33. van den Beuken-van Everdingen M (2012) Chronic pain in cancer survivors: a growing issue. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 26(4):385–387
34. World Health Organization (1992) *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. World Health Organization, Geneva
35. Zaza C, Baine N (2002) Cancer pain and psychosocial factors: A critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 24:526–542

## Neue genetische Ursachen für Migräne entdeckt

Einem internationalen Konsortium, an dem auch Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) beteiligt sind, ist es gelungen, rund 30 neue genetische Risikofaktoren zu identifizieren, die mit Migräneerkrankungen zusammenhängen. Da viele dieser Genvarianten in der Nähe oder in Bereichen liegen, die das Gefäßsystem regulieren, stützen diese Erkenntnisse die Theorie, dass eine Störung der Blutversorgung im Gehirn Migräneanfälle auslösen kann. Die Ergebnisse dieser Studie erscheinen in der Fachzeitschrift *Nature Genetics*.

Migräne ist eine neurologische Erkrankung, von der weltweit jede siebte Person betroffen ist. Über die molekularen Ursachen der Migräne ist bislang allerdings wenig bekannt, was die Suche nach geeigneten Therapien erschwert. In der bislang weltweit größten Studie haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 12 Ländern die DNA-Proben von 375.000 Personen aus Europa, Amerika und Australien verglichen, von denen 60.000 an Migräne leiden. Von Millionen genetischen Varianten, die die Forscherinnen und Forscher analysiert haben, konnten sie 38 unabhängige Genregionen im Erbgut identifizieren, die mit Migräne in Verbindung stehen.

„Interessanterweise ist von rund zehn dieser Gene bereits bekannt, dass sie in Verbindung mit Erkrankungen der Blut- und Lymphgefäße stehen“, sagt Professor Stefan Schreiber, Institut für Klinische Molekularbiologie, Medizinische Fakultät der CAU und Co-Autor dieser Studie. Vier weitere der identifizierten Gene steuern die Aufrechterhaltung der Gefäßspannung.

Somit zeigt diese Studie, dass eine Fehlregulation im Blutkreislaufsystem mit Migräne zusammenhängt. „Diese Ergebnisse ermöglichen es jetzt, personalisierte Therapien für Patientinnen und Patienten mit Migräne zu entwickeln“, sagt Schreiber.

Die weltweit größte Studie wurde von Mitgliedern des International Headache Genetics Consortium (IHGC) durchgeführt. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 12 Ländern haben dafür die Daten von 22 genomweiten Assoziationsstudien vereint und nach genetischen Variationen im Ge-

nom gesucht, die das Risiko, an Migräne zu erkranken, erhöhen.

Originalpublikation: Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine (2016). Padhraig Gormley, Verneri Anttila, Bendik S Winsvold et al. *Nature Genetics*. doi: 10.1038/ng.3598

Kontakt:  
Prof. Dr. med. Stefan Schreiber  
Institut für Klinische Molekularbiologie  
E-Mail: s.schreiber@mucosa.de