

Kaffee und Schmerz

Brummt bei Ihnen auch manchmal der Kopf? Dann geht es Ihnen wie ca. 60 % der Deutschen, die zeitweise unter Kopfschmerzen leiden. Jeder vierte Deutsche hat sogar regelmäßig Kopfschmerzen und fast jeder Zehnte leidet unter Migräne. Interessant ist, dass es bei Kopfschmerzen deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Ungefähr 70 % der Frauen klagen über Kopfschmerzen, aber nur etwa 50 % der Männer leiden unter diesen Schmerzen. Vermutlich spielen hier die weiblichen Hormone eine Rolle. Irgendwie müssen Kaffee und Kopfschmerz aber auch zusammenhängen. Eine Studie aus dem tendenziell kaffeesusüchtigen Skandinavien fand, dass sogenannte „Heavy Drinkers“ zwar öfter mal Kopfschmerzen, aber viel seltener Dauerbeschwerden haben.

Es gibt viele Arten von Kopfschmerz. Nach Empfehlungen der International Headache Society werden sie entweder den primären oder den sekundären Kopfschmerzen zugeordnet. Bei den primären Kopfschmerzen, wie Spannungskopfschmerz oder Migräne, ist der Schmerz selbst die Erkrankung. Bisherige Forschungen haben die eigentlichen Ursachen bzw. Auslöser noch nicht eindeutig klären können. Es scheinen mehrere Ursachen eine Rolle zu spielen. Bei der Migräne werden Überaktivität einzelner Nervenzellverbände, Fehlfunktion der Blutgefäße (vaskuläre Hypothese), Veränderung der elektrischen Aktivität der Gehirnzellen durch biochemische oder mechanische Reize (neurogene Hypothese) diskutiert. Auch eine genetische Veranlagung scheint eine Rolle zu spielen. Die einzelne Kopfschmerzattacke hat eine Dauer zwischen 30 Minuten und 7 Tagen. Seltener sind sekundäre Kopfschmerzen, die durch eine andere Erkrankung bedingt sind, z. B. durch eine Grippe, Bluthochdruck, Entzündungen oder eine Kopfverletzung. Sie müssen gut beobachtet und ihre Ursachen gegebenenfalls schnell beseitigt werden.

Die meisten Menschen leiden an einem leichten bis mittelstarken Spannungskopfschmerz. Charakteristisch ist ein schwer zu lokalisierender, dumpfer, drückender oder ziehender Schmerz im ganzen Kopf. Die Betroffenen haben das Gefühl, als laste ein schweres Gewicht auf ihrem Kopf oder als sei der Schädel eingezwängt. Typisch ist auch, dass sich der Schmerz bei körperlicher Arbeit nicht verschlimmert, oftmals tut Bewegung sogar gut. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wurde die Wirksamkeit folgender Schmerzmittel zur Therapie des episodischen Spannungskopfschmerzes in Studien nachgewiesen: Acetylsalicylsäure (ASS), Paracetamol, Ibuprofen, Naproxen, Metamizol sowie die fixe Wirkstoffkombination aus ASS, Paracetamol und Koffein.

Auch die zweite wichtige Form des primären Kopfschmerzes, die Migräne, ist in Deutschland weit verbreitet. Aufgrund ihrer Häufigkeit hat sie eine nicht zu unterschätzende volkswirtschaftliche Bedeutung. Jährlich werden in Deutschland etwa 500 Millionen Euro von Patienten und Krankenversicherungen für die ärztliche und medikamentöse Behandlung der Migräne ausgegeben. Die indirekten Kosten, die durch Arbeitsausfall zusätzlich entstehen, werden noch sehr viel höher geschätzt.

Typisch für die Migräne ist der periodisch wiederkehrende, anfallartige und pulsierende Kopfschmerz. Im Gegensatz zum Spannungskopfschmerz tritt die Migräne fast immer nur in einer Kopfhälfte auf und verschlimmert sich bei körperlicher Anstrengung. Häufig klagen Migränepatienten zusätzlich über Übelkeit, Erbrechen, Licht-, Lärm- und Geruchsempfindlichkeit. In der Regel dauert ein Migräneanfall zwischen 4 und 72 Stunden, wobei sich die Attacke bei Vielen bereits Stunden oder Tage vorher ankündigt. Manche Betroffene berichten im Vorfeld der Migräne über Stimmungsschwankungen oder innere Unruhe, andere haben Heißhunger und übermäßigen Durst oder klagen über Konzentrationsschwäche, Schlaf- oder Verdauungsstörungen.

Als Ursache eines Migräneanfalls werden verschiedene sich ergänzende Hypothesen diskutiert. Die Neurotransmitter Serotonin und Glutamat, das Calcitonin Gene-Related Peptide und Stickstoffmonoxid spielen bei diesen Theorien eine wichtige Rolle. Die Schmerzmittel ASS, Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac und Paracetamol sind bei einer leichten bis mittelschweren Migräne gut wirksam und gelten dafür als Mittel der ersten Wahl. Auch eine Kombination aus ASS, Paracetamol und Koffein, die wirksamer ist als die Einzelsubstanzen allein, wird in den neuen Leitlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft als Mittel der ersten Wahl empfohlen.

Für den Kopfschmerzpatienten sind zwei Fragen wichtig: „Wie gut ist die Wirksamkeit?“ und „Wie gut ist die Verträglichkeit?“ der zur Auswahl stehenden Schmerzmittel. Dem aufmerksamen Leser ist sicher aufgefallen, dass sowohl bei leichten bis mittelschweren Kopfschmerzen als auch bei leichter bis mittelschwerer Migräne eine Kombination mit Koffein empfohlen wird, und das, obwohl Kombinationspräparate von manchen Experten abgelehnt werden. Denn Tabletten, die mehrere Wirkstoffe in einer fixen Kombination enthalten, sind nur sinnvoll, wenn dadurch ein größerer Nutzen als bei den Einzelsubstanzen entsteht. Deshalb unterliegen Wirkstoffkombinationen bei der Zulassung strengen Regeln des Gesetzgebers. Folgende Vorgaben müssen erfüllt werden:

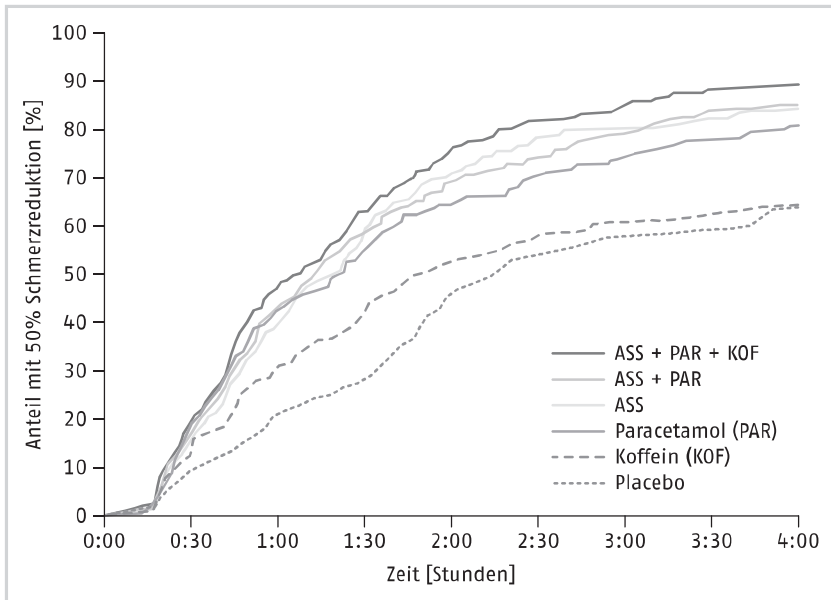


Abb. 29: Wirkung von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und einer Kombination mit Koffein auf die Schmerzreduktion. In jeder Behandlungsgruppe wurde über 4 Stunden die Schmerzintensität beobachtet und der Zeitpunkt berechnet, zu dem eine 50-prozentige Schmerzreduktion eingetreten war. Die fixe Dreierkombination Acetylsalicylsäure (ASS) + Paracetamol (PAR) + Koffein (COF) war allen Vergleichsbehandlungen, d. h. sowohl dem Kombinationspräparat ohne Koffein als auch den Einzelpräparaten Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein sowie der Placebobehandlung signifikant überlegen.

- Jeder verwendete Wirkstoff muss seine eigene Wirkung nachweisen.
- Die Substanzen müssen gemeinsam besser wirken als jeder Einzelwirkstoff allein.
- Das Risiko von Nebenwirkungen sollte in der Kombination geringer sein als beim Einzelwirkstoff in höherer Dosierung.

Diese Anforderungen werden bei Kopfschmerzmitteln der Kombination aus ASS, Paracetamol und Koffein erfüllt. Wie groß die schmerzlindernde Wirkung und damit auch der therapeutische Nutzen der Kombination tatsächlich ist, konnte in drei großen klinischen Studien, in denen die Kombination gegen jedes einzelne Schmerzmittel untersucht wurde, gezeigt werden. Zwei Studien wurden in den USA durchgeführt. Da sich aber die Einnahmegewohnheiten und die Zusammensetzung der Kombinationen in den einzelnen Ländern unterscheiden, wurde zur Bestätigung der Ergebnisse eine weitere Studie in Deutschland durchgeführt.

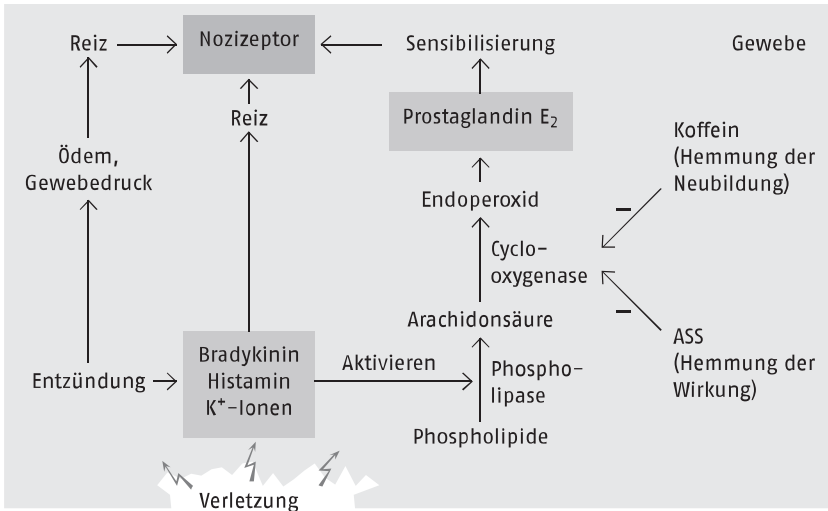


Abb. 30: Schmerzentstehung und die unterschiedliche Beeinflussung durch Acetylsalicylsäure und Koffein. Durch eine Verletzung eines Gewebes oder Entzündungen werden Substanzen wie Bradykinin und Histamin sowie Kaliumionen frei, die die Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) reizen. Außerdem stimulieren sie die Phospholipase, und diese führt über Arachidonsäure zur Bildung von Prostaglandin E₂, das die Ansprechbarkeit der Schmerzrezeptoren erhöht. ASS und Koffein hemmen durch unterschiedliche Mechanismen die Cyclooxygenasen.

In der sehr aufwendigen deutschen Studie wurden 1750 Kopfschmerzpatienten untersucht und die Daten hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz bewertend analysiert. Wie sich zeigte, sorgt das Koffein als Wirkstoffbeschleuniger nicht nur dafür, dass die Schmerzmittel ASS und Paracetamol schneller wirken, sondern auch dafür, dass deren Wirkung um bis zu 70 % verstärkt wird. Die Verträglichkeit wurde von über 90 % der Patienten als sehr gut oder gut bewertet. Diese Studie wie auch die beiden amerikanischen Studien deuten auf eine Synergiewirkung von Koffein mit den Schmerzmitteln hin. Dass zwei verschiedene Schmerzmittel additiv wirken können, erscheint plausibel. Doch welchen Vorteil hat es, wenn als dritter Kombinationspartner noch Koffein hinzukommt? Die Erklärung findet sich in den physiologischen Prozessen der Schmerzentstehung.

Es gibt im Organismus eine Gruppe von Botenstoffen, die Prostaglandine, von denen einige (PGD₂, PGE₂, PGI₂) in der Peripherie die Ansprechbarkeit der Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) für andere Botenstoffe wie Histamin, Bradykinin oder Serotonin erhöhen und auf Rückenmarksebene die Weiterleitung erregender Impulse fördern. Dadurch wird die Wirkung der Schmerz-

reize verstärkt empfunden. Für die Bildung der Prostaglandine sind Cyclooxygenasen (COX) sehr wichtig. Es sind Enzyme, die im Bereich des Arachidonsäurestoffwechsels wirken und dort für die Bildung von Prostaglandinen notwendig sind. Sie sind gleichzeitig der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Prostaglandinsynthese. Die COX haben daher eine zentrale Funktion in der Regulation des Schmerzgeschehens. Um den Schmerzprozess wirksam zu unterbrechen, muss die Wirkung des Enzyms unterbunden werden. Diese Aufgabe erfüllen Acetylsalicylsäure (ASS) und Paracetamol.

Die Schmerzmittel konkurrieren im Zentrum des Enzyms um die Bindungsstelle für die Arachidonsäure. ASS beispielsweise führt zu einer Transacetylierung an der Aminosäure Serin in Position 530 im katalytischen Zentrum der Cyclooxygenase, die das Enzym funktionsunfähig macht, bis es wieder neu gebildet wird. Dadurch werden keine Prostaglandine mehr gebildet, die Ansprechbarkeit der Schmerzrezeptoren nimmt ab und dadurch auch das Schmerzempfinden. Koffein greift schon früher in das Schmerzgeschehen ein. Es verhindert vorübergehend die Bildung der COX, so dass es nicht zu einer erhöhten Ansprechbarkeit der Schmerzrezeptoren kommt und dadurch die Schmerzbotenstoffe geringer wirken. Es handelt sich also um einen anderen Angriffsort in der Schmerzreaktion. Daraus erklärt sich der synergistische Effekt in den Kombinationspräparaten mit Koffein.

Aber Koffein kann noch mehr. Es vermindert den Blutdruck und die Fließgeschwindigkeit des Blutes in den Hirngefäßen. Das hat zur Folge, dass die Kopfschmerzen abnehmen. Aber das ist noch nicht alles. Koffein hat noch eine dritte Wirkung als Partner der Schmerzmittel. Durch den synergistischen Effekt mit Koffein können bei der Kombination die Dosen der beiden Schmerzmittel reduziert und damit die Nebenwirkungen vermindert werden. Für diese Effekte reichen bereits 50 mg Koffein aus. Das entspricht dem Koffeingehalt einer halben Tasse Kaffee.

Unabhängig von den zellbiologisch-pharmakodynamischen Wirkmechanismen gibt es Hinweise, dass Koffein die Resorptionsgeschwindigkeit von Paracetamol und die Bioverfügbarkeit von ASS nach oraler Einnahme erhöht. Das würde erklären, warum das Kombinationspräparat schneller wirkt als die Einzelkomponenten.

Wie ist es aber nun mit dem Cola-Getränk? Hilft Coke (geschützte Warenzeichen für ein koffein- und kohlenstoffhaltiges Erfrischungsgetränk und seine koffeinfreien Varianten) auch gegen den Kopfschmerz? In der Tat wurde Coca Cola von dem amerikanischen Drogisten und Apotheker John Stith