

Pathophysiologie

Michael Schäfer

2.1 Einleitung – 18

2.1.1 Definition des Schmerzes – 18

2.1.2 Biologische Bedeutung des Schmerzes – 18

2.2 Periphere Mechanismen – 19

2.2.1 Sensorische Nervenfasern – 19

2.2.2 Nozizeptoren – 20

2.2.3 Erregung und Sensitivierung sensorischer Nervenendigungen – 21

2.2.4 Neurogene Entzündung – 22

2.2.5 Neuropathischer Schmerz – 23

2.3 Zentrale Mechanismen – 25

2.3.1 Spinale Übertragung von Schmerzimpulsen – 25

2.3.2 Synaptische Schmerzimpulsübertragung – 26

2.3.3 Zentrale Sensitivierung – 26

2.4 Höhere Zentren – 28

2.4.1 Subkortikale und kortikale Schmerzzentren – 28

2.4.2 Kortikale Schmerzrepräsentation – 31

2.5 Kontrollmechanismen des Schmerzes – 31

2.5.1 Zentrale Kontrollmechanismen – 31

2.5.2 Periphere Kontrollmechanismen – 32

2.6 Fazit – 32

Literatur – 33

2.1 Einleitung

2.1.1 Definition des Schmerzes

Schmerz ist die Wahrnehmung von schädlichen Reizen aus der Umwelt. Schmerz hat eine Warn- bzw. Schutzfunktion, die die Unversehrtheit des Körpers eines Individuums erhalten soll. Uns allen ist das Beispiel geläufig, dass wir beim Berühren einer heißen Herdplatte reflexartig die Hand zurückziehen. Die Wahrnehmung des Schmerzes ist ein Bewusstseinsvorgang (Perzeption), der von den physiologischen Vorgängen der schädlichen Reizung, Nervenenerregung und -weiterleitung (Nozizeption) unterschieden wird, diese jedoch voraussetzt.

Erst im Gehirn werden die aus der Peripherie eintreffenden nervalen Impulse schädlicher Reize aufgrund vorheriger Erlebnisse zu einem Schmerz-erlebnis verarbeitet. Das bedeutet, dass neben physiologischen Vorgängen der Schmerz auch emotionale und verhaltensbestimmte Aspekte umfasst (► Kap. 1).

Eine von Donald D. Price (1999) vorgeschlagene Schmerzdefinition ist **unabhängig** vom Nachweis einer Gewebeerletzung und dessen zwingender Assoziation mit der eigentlichen Sinneswahrnehmung: »Schmerz ist eine Wahrnehmung des Körpers, die eine Sinnesempfindung in der Qualität, die bei einer Gewebeerletzung beschrieben wird, eine erlebte Bedrohung, die mit dieser Sinnesempfindung assoziiert ist, und ein unangenehmes oder andersartig negatives Gefühl, das auf der erlebten Bedrohung basiert, umfasst.«

2.1.2 Biologische Bedeutung des Schmerzes

Schmerz hat eine wichtige biologische Schutzfunktion. Dies wird besonders deutlich an Kindern, die aufgrund einer mangelnden Anlage von schmerzleitenden Nervenfasern Schmerz nicht empfinden können (»congenital insensitivity to pain with anhidrosis«, CIPA; Weingarten et al. 2006). Die Folge sind vielfältige Gewebeerletzungen der äußeren Haut und Mundschleimhaut sowie Deformierungen der peripheren Gelenke. Während

die Kinder eine normale Empfindlichkeit für Berührung und Vibration haben, mangelt es ihnen an der Wahrnehmung von Hitze- und anderen schädlichen Reizen. Diese angeborene Erkrankung beruht auf einem Gendefekt eines Rezeptors des für die schmerzleitenden Nervenfasern essenziellen Wachstumsfaktors (Watkins u. Maier 2002). Es gibt auch eine angeborene Erkrankung, die mit gehäuft auftretenden Schmerzen einhergeht, die sog. primäre Erythromelalgie (Waxman u. Dib-Hajj 2005). Eine sog. Gain-of-Function-Mutation des spannungsabhängigen Natriumkanals Nav1.7 führt infolge verschiedener Umweltreize (z. B. körperliche Anstrengungen, Hitze etc.) zu brennenden bzw. pochenden Schmerzattacken mit begleitender Rötung der Haut.

Schmerzen, v. a. wenn sie über einen längeren Zeitraum anhalten, können jedoch für den Organismus nachteilig sein. Dies wird uns besonders deutlich im Rahmen einer notwendigen Operation. Schmerzen sollten vor, während und nach einer Operation wirksam bekämpft werden. Geschieht dies nicht, kommt es zu einem verzögerten Heilungsverlauf, vermehrten Komplikationen und damit zu erhöhter Morbidität und Mortalität. Dies trifft in besonderem Maße für chronische Schmerzen (z. B. chronisch arthritischer Schmerz, Tumorschmerzen) zu, die einen erheblichen Leidensdruck ausüben und die Lebensqualität der Betroffenen deutlich einschränken.

Zahlreiche Veröffentlichungen belegen die nachteiligen Folgen un- oder unterbehandelter Schmerzen für verschiedene Organsysteme des Körpers (Baron u. Jänig 1998).

Physiologische Konsequenzen unbehandelter Schmerzen

- Eingeschränkte Atemfunktion
- Sympathische Kreislaufstimulation
- Eingeschränkte Magen-, Darmmotilität
- Erniedrigte Urinausscheidung
- Erhöhter Metabolismus
- Vermehrte Gerinnungsaktivität
- Immunsuppression
- Entstehung eines chronischen Schmerzsyndroms

Schmerzreize bewirken z. B. über segmentale Reflexbahnen einen erhöhten Muskeltonus der interkostalen, abdominalen und Zwerchfellmuskulatur. Daraus resultiert eine Einschränkung der Atmung und möglicherweise konsekutiv eine Atelektasen- und Pneumonieentstehung.

Schmerzen führen zur Stimulation des sympathoadrenergen Systems. Als Folge steigen Herzfrequenz, Herzarbeit und systolischer Blutdruck und dadurch letztlich der myokardiale Sauerstoffverbrauch. Durch eine adäquate Analgesie kann z. B. die Inzidenz postoperativer kardiovaskulärer Komplikationen reduziert werden. Schmerzen lösen eine neuroendokrine Stressantwort des Körpers aus (Schäfer 1999). Diese ist durch eine vermehrte Sekretion kataboler (ACTH, Kortisol, Glukagon, Katecholamine) und verminderte Sekretion anaboler (Insulin, Testosteron, Wachstumsfaktoren) Hormone gekennzeichnet. Für die Psyche des Menschen bedeuten unzureichend behandelte Schmerzen Leiden, Angst und Schlaflosigkeit, die in einer Art Circulus vitiosus an der Aufrechterhaltung der Stressantwort sowie an der erhöhten Sensitivität gegenüber Schmerzen beteiligt sind.

Die genannten Folgen inadäquat behandelter Schmerzen sind nicht nur für das jeweilige Individuum, sondern auch für die Gesellschaft von großem Nachteil. Sie führen zu verlängertem Krankenhausaufenthalt und verspäteter Wiedereingliederung in den Arbeitsprozess. Langfristig kommt es zu vermehrter Arbeitsunfähigkeit und eventuell vorzeitigem Ruhestand. Dies hat ernsthafte sozioökonomische Konsequenzen, die von der Gesellschaft getragen werden müssen (Schäfer 1999).

2.2 Periphere Mechanismen

2.2.1 Sensorische Nervenfasern

Unser Körper kommuniziert mit der Umwelt, indem er so verschiedenartige Reize wie Licht, Ton und Berührung in die Sprache des Nervensystems, die elektrischen Impulse (Aktionspotenziale) umwandelt und zum Gehirn weiterleitet. Wir fragen uns jedoch, wie es möglich ist, dass unser Gehirn aufgrund der eintreffenden elektrischen Impulse unterscheiden kann, ob der Reiz aus dem Auge,

dem Ohr oder der Haut kommt. Dies liegt an der Art, wie der Reiz mit einem spezifischen Rezeptor auf bestimmten Nervenendigungen interagiert. Die **Eigenschaft** des Reizes und damit des erregten Rezeptors, die **Intensität** des Reizes, die **Dauer** und **Lokalisation** des Reizes auf der Körperoberfläche und ihre **Kodierung** in elektrische Impulse bestimmen die Qualität der uns zu Bewusstsein kommenden Wahrnehmung. Durch die photosensorischen Rezeptoren der Netzhaut nehmen wir z. B. das Licht, durch die Haarzellen des Hörorgans den Ton und durch die Mechanorezeptoren der Haut Druck und Berührung wahr.

Welche Nervenfasern sind nun in subkutanem Gewebe zur Wahrnehmung von Druck, Berührung, Temperatur und Schmerz vorhanden? Periphere Nervenfasern werden unterschieden entsprechend

1. der Morphologie ihres peripheren Nervenendes,
2. der Sensitivität gegenüber der Reizintensität (Reizschwelle),
3. des Durchmessers von Axon und Zellkörper, und
4. dem Vorhandensein oder Fehlen einer Myelinscheide und dadurch bedingt der Leitungsgeschwindigkeit eines elektrischen Impulses (■ Tab. 2.1).

Die Wahrnehmung von Druck und Berührung wird hauptsächlich durch die **Mechanorezeptoren** (A_{β} -Nervenfasern) der Haut vermittelt (Handwerker 1998; ■ Abb. 2.1). Sie besitzen eine niedrige Reizschwelle und spezialisierte Nervenendigungen, die mechanische Einwirkungskräfte in elektrische Signale umwandeln (■ Tab. 2.1). Der genaue Mechanismus ist noch ungeklärt. Langsam adaptierende Mechanorezeptoren (Merkel- und Ruffini-Körperchen) reagieren bevorzugt auf persistierende Reize und informieren über die räumlichen Gegebenheiten (z. B. die Textur eines Objektes). Schnell adaptierende Mechanorezeptoren (Meissner- und Pacini-Körperchen) zeigen nur zu Beginn und am Ende eines Reizes eine Antwort und informieren hauptsächlich über den zeitlichen Ablauf eines Reizes (z. B. das Streichen eines Fingers über eine Oberfläche).

Meissner- und Merkel-Körperchen befinden sich gehäuft auf der Innenfläche von Hand und Fuß. Sie versorgen kleine **rezeptive Felder** (das

■ Tab. 2.1 Klassifikation peripherer sensorischer Nervenfasern

	Funktion	Wahrnehmungs- qualität	Reizschwel- le/rezepti- ves Feld	Durch- messer [μm]	Leitgeschwin- digkeit [m/s]	Myelin
A _α	Muskelspindelafferenzen, Sehnenorganafferenzen	Propriozeption	–	12–20	70–120	+++
A _β	Meissner-Körperchen	Berührung, Schwingung, Vibration, Druck	niedrig/ klein	5–12	30–70	+++
	Pacini-Körperchen		niedrig/ groß			
	Ruffini-Körperchen		niedrig/ groß			
	Merkel-Körperchen		niedrig/ klein			
A _δ	Schmerzafferenzen, Tempe- raturafferenzen	scharf, stechen- de Schmerzen	hoch/klein	1–4	12–30	++
A _γ	Muskelspindelafferenzen	–	–	5–12	30–70	++
B	Sympathisch-präganglio- näre Nervenfasern	–	–	1–3	15	+
C	Polymodale Schmerz-/Tem- peraturafferenzen	langsame, brennende Schmerzen	hoch/klein	0,5–1	1	–

Hautareal, das von einem Nervenende innerviert wird) und haben daher eine hohe räumliche Auflösung (hohe Zwei-Punkte-Diskrimination). Im Gegensatz dazu versorgen Ruffini- und Pacini-Körperchen größere rezeptive Felder und haben eine eher grobe räumliche Auflösung (geringe Zwei-Punkte-Diskrimination).

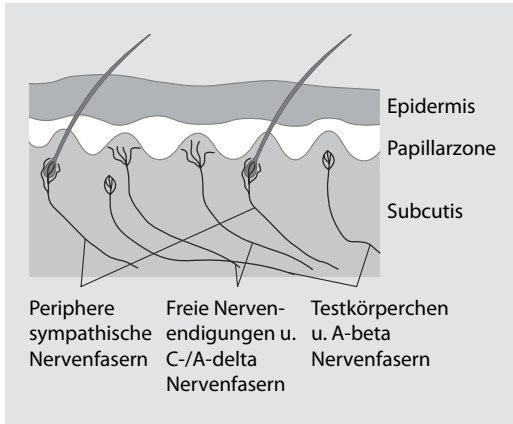
Die Wahrnehmung von Wärme oder Kälte wird durch spezialisierte **Thermorezeptoren** (A_δ-/C-Nervenfasern) der Haut vermittelt (Handwerker 1998; ■ Tab. 2.1). Auf der Hautoberfläche befinden sich distinkte Kälte- und Wärmerezeptoren. Kälterezeptoren (A_δ-Nervenfasern) werden in einem Temperaturbereich von 1–20 °C unterhalb der normalen Hauttemperatur (37 °C) aktiviert. Wärmerezeptoren (C-Nervenfasern) dagegen werden in einem Temperaturbereich von 32–45 °C der Hauttemperatur aktiviert. Bei Temperaturreizen > 45 °C Körpertemperatur bzw. > 20 °C unterhalb der Körpertemperatur werden weder Wärme- noch Kälterezeptoren, sondern entsprechende Thermo-nozizeptoren aktiviert, die einen Hitze- bzw. Kälteschmerz verursachen.

2.2.2 Nozizeptoren

Spezifische Nervenendigungen der Haut, die eine drohende Gewebeerstörung durch noxische Reize anzeigen, werden Schmerzrezeptoren bzw. Nozizeptoren genannt (Handwerker 1998; ■ Abb. 2.1). Sie besitzen üblicherweise eine hohe Reizschwelle. Funktionell werden drei Arten von Nozizeptoren unterschieden:

- **Mechanonozizeptoren**, die durch starke mechanische Reize aktiviert werden,
- **Thermonozizeptoren**, die durch Hitze oder Kälte erregt werden, und
- **polymodale Nozizeptoren**, die auf verschiedene Reize – mechanische, Hitze- oder chemische Reize – antworten.

Morphologisch werden 2 Arten von Nozizeptoren, die schnell leitenden A_δ- und die langsam leitenden C-Nervenfasern, unterschieden. Schnell leitende A_δ-Nervenfasern lösen unmittelbar nach ihrer Erregung (z. B. durch eine heiße Herdplatte) einen motorischen Fluchtreflex (z. B. Zurückziehen der Hand)



■ **Abb. 2.1** Subkutanes Hautgewebe und dessen Innervation durch unterschiedliche sensorische Nervenendigungen. Spezielle Tastkörperchen leiten über myelinisierte A_β -Nervenfasern die Wahrnehmung von Druck und Berührung. Freie Nervenendigungen leiten über nur gering bzw. unmyelinisierte C-/ A_δ -Nervenfasern die Schmerzempfindung. Periphere sympathische Nervenfasern innervieren die Hautgefäße wie auch die Haartalg- und Schweißdrüsen

aus. Charakteristisch ist eine scharfe, stechende Schmerzempfindung. Langsam leitende C-Nervenfasern sind durch eine allmählich zunehmende, dumpfe, brennende Schmerzempfindung gekennzeichnet, die über lange Zeit persistieren kann.

Bei einer akuten Verletzung kommt es häufig zu einer zeitlichen Aufeinanderfolge dieser beiden Schmerzempfindungen: Unmittelbar nach dem Reiz (z. B. Nadelstich) wird ein kurzer, stechender Schmerz wahrgenommen (1. Schmerz), der nach einem freien Zeitintervall von einem länger andauernden, brennenden Schmerz abgelöst wird (2. Schmerz). Dies ist dadurch erklärbar, dass A_δ -Nervenfasern schnell adaptieren, sodass bei wiederholter Reizung der stechende Schmerz allmählich abnimmt, während der durch C-Nervenfasern hervorgerufene brennende Schmerz nach wiederholter Reizung in seiner Intensität weiter zunimmt.

Adaptationsmechanismen können bei Nozizeptoren durch die Einwirkung von freigesetzten Gewebemediatoren aufgehoben sein, was eine Senkung der Reizschwelle und damit Sensitivierung des peripheren Nervenendes bewirkt (**periphere Sensitivierung**). Ein geringer Anteil an Nozizeptoren wird nur unter diesen Entzündungsbedingungen, unter

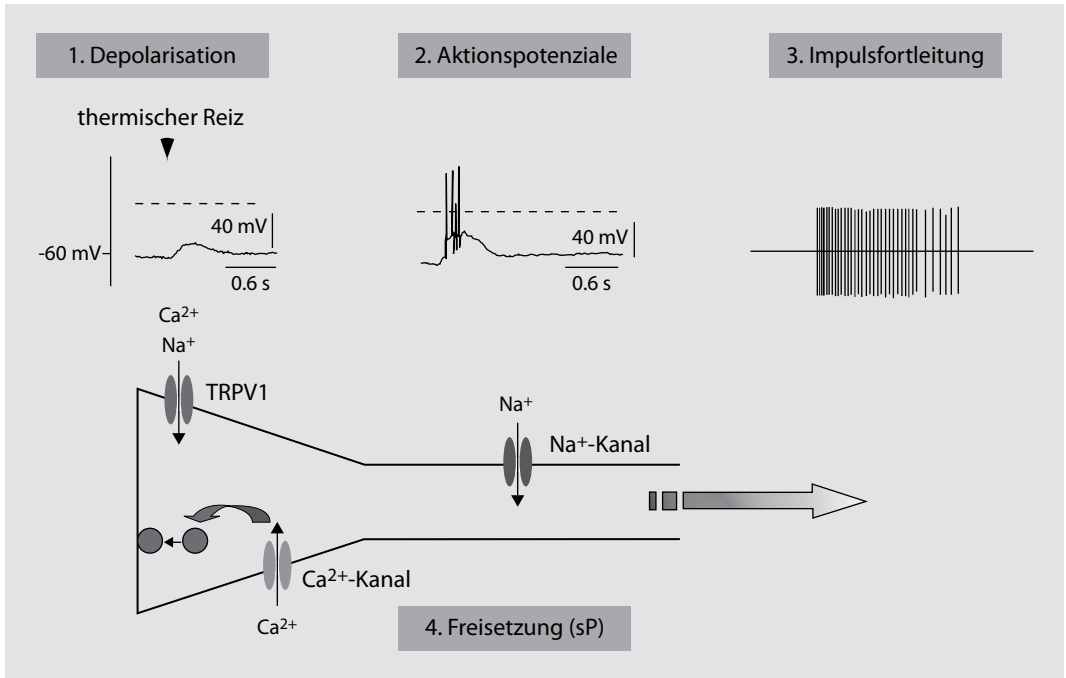
normalen Bedingungen jedoch gar nicht erregt (**»schlafende Nozizeptoren«**; Schaible et al. 2002).

Viszerale Nozizeptoren, die die Eingeweide innervieren, sind überwiegend vom Typ langsam leitender, afferenter C-Nervenfasern. Sie verlaufen zusammen mit sympathisch oder parasympathisch efferenten Nervenfasern zu den Hohlorganen, wie Magen, Darm und Harnblase, und befinden sich dort als freie Nervenendigungen in der Wand des Hohlorgans (Handwerker 1998). Sie reagieren mit zunehmender Aktivität auf Dehnungsreize der Hohlorgane in Abhängigkeit von der Stärke und Schnelligkeit des Dehnungsreizes. Länger dauernde Formen der viszeralen Stimulation sowie entzündliche und hypoxische Stimuli bewirken die Sensibilisierung der unterschiedlichen Nozizeptorpopulationen und die Rekrutierung primär stummer Nozizeptoren. Die hieraus resultierende vermehrte afferente Aktivität hat dann eine gesteigerte Erregbarkeit zentraler Neuronen zur Folge und begünstigt so die Entwicklung chronisch persistierender viszeraler Schmerzzustände.

2.2.3 Erregung und Sensitivierung sensorischer Nervenendigungen

Nozizeptoren befinden sich als freie Nervenendigungen in der Haut. Sie sind in der Mehrzahl der Fälle polymodal, d. h., sie werden durch mechanische, thermische und chemische Reize erregt (Handwerker 1998). Der genaue Mechanismus der Umwandlung eines **mechanischen** Reizes in eine elektrische Erregung dieser Nervenendigungen (**Transduktion**) ist noch nicht vollständig geklärt. Höchstwahrscheinlich erfolgt sie über eine Aktivierung membranständiger Ionenkanäle (Caterina u. Julius 1999; ■ Abb. 2.2).

Eine **thermische** Reizung von Nozizeptoren führt höchstwahrscheinlich zu einem Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Untersuchungen haben einen Ca^{2+} -Ionenkanal identifiziert, der durch Hitze aktiviert wird (**Vanilloid-Rezeptor VR1**; Caterina u. Julius 1999). Dieser Vanilloid-Rezeptor wird auch chemisch durch H^+ -Ionen und Capsaicin, eine pflanzliche Substanz im roten Pfeffer (*Capsicum annum*), erregt (Caterina u. Julius 1999; ■ Abb. 2.2). Nozizeptive C-Nervenfasern werden daher als Capsaicin-sensitive Nervenfasern charakterisiert.



■ **Abb. 2.2** Erregung sensorischer Nervenendigungen. Schädliche thermische, mechanische und chemische Reize aktivieren spezifische Ionenkanäle. Dies führt zur Erregung der Zellmembran und damit zur Entstehung eines elektrischen Schmerzimpulses, der dann durch nachgeschaltete, spannungsabhängige Ionenkanäle entlang des peripher sensorischen Neurons zentralwärts zum Hinterhorn des Rückenmarks fortgeleitet wird

Die **chemische** Reizung sensorischer Nervenendigungen erfolgt durch die bei einer Gewebeerstörung freigesetzten Substanzen. **Protonen** entstehen z. B. aus dem Zelluntergang, **Bradykinin** aus der enzymatischen Umwandlung von Kininen der Blutstrombahn, **Prostaglandine** aus der überwiegend durch die Verletzung induzierte Aktivierung der Zyklooxygenase Typ 2 (**COX-2**) und **Zytokine** aus einwandernden Immunzellen (z. B. Granulozyten, Makrophagen).

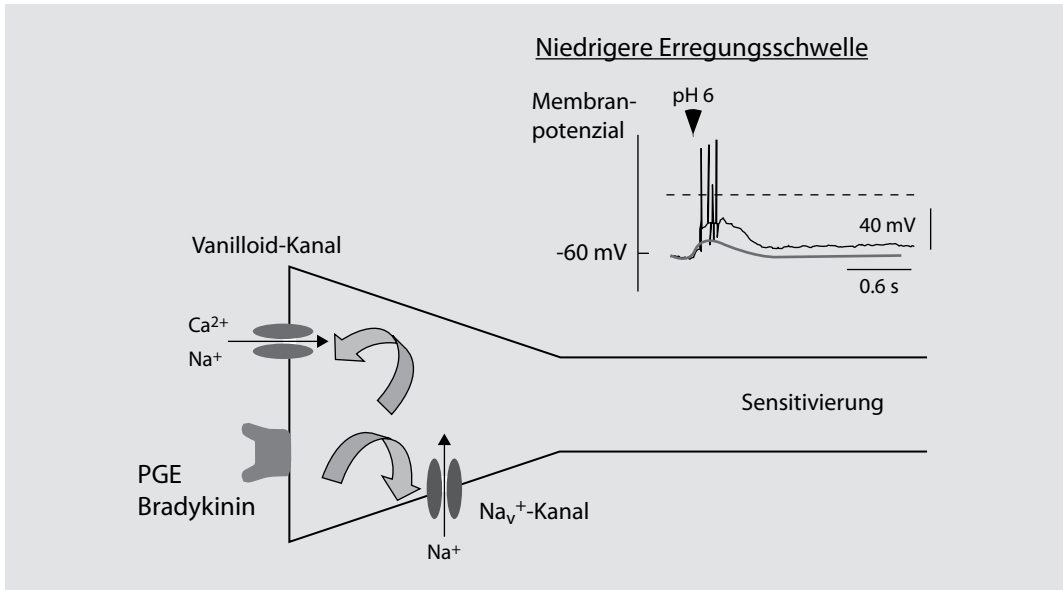
Die freigesetzten Mediatoren bewirken eine Senkung der Reiz- bzw. Erregungsschwelle und dadurch eine erhöhte Empfindlichkeit von Nozizeptoren (**periphere Sensitivierung**; Schaible et al. 2002). Dies geschieht vermutlich über eine durch Kinasen erzeugte Phosphorylierung, z. B. des Vanilloid-Rezeptors, der jetzt nicht mehr ausschließlich bei noxischen Temperaturen, sondern schon bei physiologischen Temperaturen (um 37 °C) erregt wird (■ Abb. 2.3). Es kommt zu dem klinisch wahrnehmbaren Phänomen der vermehrten Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie). Auch sog. »schlafende

Nozizeptoren«, die auf noxische Reize normalerweise nicht reagieren, werden durch die beschriebenen Vorgänge sensitiviert (Schaible et al. 2002).

2.2.4 Neurogene Entzündung

Im Rahmen einer Gewebeerletzung tragen nicht nur Immunzellen, sondern auch sensorische Nervenfasern (C-Nervenfasern) zur Aufrechterhaltung eines lokalen Entzündungsschmerzes bei (**neurogene Entzündung**; Handwerker 1998). Aus den sensorischen Nervenendigungen werden die Neuropeptide CGRP (»calcitonin gene-related peptide«) und Substanz P in das lokale Gewebe freigesetzt. Hier führen sie durch eine lokale Gefäßerweiterung und Permeabilitätssteigerung zu Schwellung und Ödembildung (■ Abb. 2.4).

Eine lokale Rötung (Flare-Reaktion) entsteht meist über einen **neurogenen Axonreflex**, der eine fortgeleitete Erregung auf kollaterale Nervenendigungen der C-Nervenfasern überträgt. Durch loka-



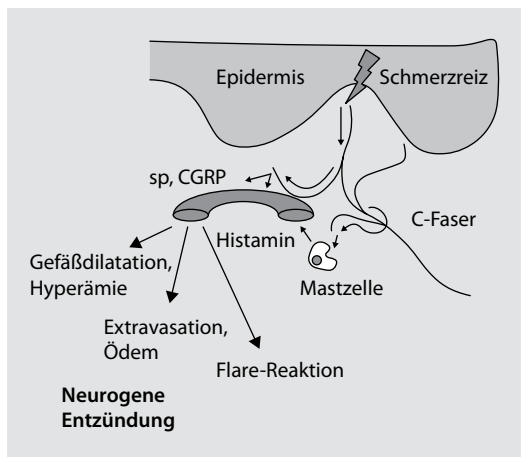
■ **Abb. 2.3** Sensitivierung sensorischer Nervenendigungen. Durch eine Gewebeverletzung freigesetzte Mediatoren (z. B. Bradykinin) bewirken über eine Aktivierung spezifischer Rezeptoren die durch Kinasen hervorgerufene Phosphorylierung von Ionenkanälen. Dies resultiert in der Herabsetzung der Erregungsschwelle sensorischer Nervenendigungen und letztlich in dem klinischen Phänomen der vermehrten Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie). (Aus: Woolfe u. Salter 2000)

le Einwirkung von Zytokinen kann der Axonreflex verstärkt, durch topische Applikation von Lokalanästhetika jedoch typischerweise aufgehoben werden (Handwerker 1998; ■ Abb. 2.4).

Eine neurogene Freisetzung der Neuropeptide Substanz P und CGRP wird z. B. durch die Einwirkung von Capsaicin auf sensorische Nervenendigungen (Vanilloid-Rezeptor VR-1) oder durch eine elektrische Reizung afferenter C-Nervenfaser (antidrome Nervenstimulation) hervorgerufen. Unter Entzündungsbedingungen kommt es zu einer vermehrten Synthese und peripheren Freisetzung dieser Neuropeptide, was zu einer Entzündungsverstärkung führt (Handwerker 1998). Diese Mechanismen sind z. B. an der Entstehung und Unterhaltung bestimmten Formen des Kopfschmerzes sowie der Arthritis beteiligt.

2.2.5 Neuropathischer Schmerz

Im Unterschied zum Entzündungsschmerz zeigt sich eine andere Qualität des Schmerzes, wenn periphere Nerven geschädigt bzw. durchtrennt werden



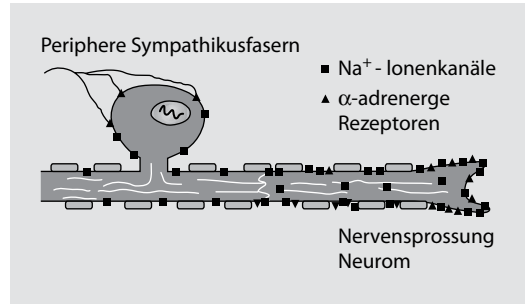
■ **Abb. 2.4** Neurogene Entzündung. Die Erregung sensorischer Nervenendigungen durch einen Schmerzreiz bewirkt über kollaterale Nervenäste eine Freisetzung von Neuropeptiden (sp = Substanz P, CGRP = Calcitonin Gene-Related Peptide; Axonreflex), die über eine Gefäßdilatation, Plasmaextravasation und Degranulation von Mastzellen zu Rötung, Ödem und Flare-Reaktion führen

(Baron u. Jänig 1998). Charakteristisch ist ein brennender, bohrender Spontanschmerz mit zusätzlich einschießenden Schmerzattacken, die durch nur leichtes Berühren der Haut ausgelöst werden (z. B. der Tic douloureux bei der Trigemineuralgie). Es liegt meist eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit für mechanische und thermische (Hitze und Kälte) Reize (**Hyperalgesie**) und eine vermehrte Empfindlichkeit für Berührungen der Haut vor (**Allodynie**; Baron u. Jänig 1998). Diese Eigenschaften charakterisieren den neuropathischen Schmerz. Periphere Nervenfasern können entweder durch neurotrope Viren (z. B. Herpes zoster), durch bestimmte Stoffwechselstörungen (z. B. diabetische bzw. Alkoholneuropathie) oder durch mechanische Einwirkung (z. B. chirurgische Amputation) geschädigt werden.

Neueste Erkenntnisse weisen einer Aktivierung nahe gelegener Gliazellen (z. B. Schwann-Zellen, Mikroglia) und nachfolgender Zytokinfreisetzung eine entscheidende pathophysiologische Rolle bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen zu (Watkins u. Maier 2002). Als Antwort auf den Nervenschaden stehen regenerative Prozesse – unterstützt durch Wachstumsfaktoren (z. B. »nerve growth factor«; **NGF**) – im Vordergrund. Es kommt zu einer erneuten Aussprossung von Nervenfasern (**Neurome**), die jedoch in teilweise ungeordneter Form verlaufen kann (■ Abb. 2.5; Baron u. Jänig 1998).

Unter dem vermehrten Einfluss von Wachstumsfaktoren kommt es zu einer veränderten Genexpression und damit zur Synthese neuronaler Rezeptoren, Ionenkanäle und Neuropeptide. Dies resultiert letztlich in einem veränderten Phänotyp (Identität) der Nervenzelle (■ Abb. 2.5). An den Stellen erhöhter Ionenkanaldichte kommt es zu **spontanen, ektopen Entladungen** und nachfolgender Exzitation des Neurons, was sich klinisch als repetitiv spontan einschießende Schmerzen äußert (Schmerzattacken; Baron u. Jänig 1998).

Durch eine deutliche Zunahme sympathoadrener Rezeptoren auf der verletzten Nervenfasern sowie der Einsprossung von sympathischen Nervenfasern in die Umgebung des Zellkörpers der verletzten Nervenfasern (im Spinalganglion) können die Schmerzen dem Einfluss des peripheren sympathischen Nervensystems unterliegen (**»sympathetically maintained pain«**, **SMP**; Baron u. Jänig 1998).



■ **Abb. 2.5** Periphere Nervenläsion. Infolge einer peripheren Nervenläsion kommt es im Rahmen von Regenerationsprozessen zu einer erneuten Aussprossung von Nervenfasern, einer eventuellen Neuombildung, einer gesteigerten Neusynthese von Na^+ -Ionenkanälen und α -adrenergen Rezeptoren sowie einer vermehrten sympathischen Innervation sensorischer Hinterwurzelganglien. Alle diese Veränderungen bewirken eine gesteigerte Erregbarkeit des geschädigten Nervenendes, die mit einer vermehrten Schmerzempfindlichkeit auch gegenüber normalen Reizen, z. B. Berührung (Allodynie), und gelegentlich spontan einschießenden Schmerzen einhergehen

Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems oder die lokale Gabe adrenerger Substanzen kann die Schmerzen aggravieren, während ein Sympathikusblock durch Gabe eines Lokalanästhetikums bzw. Guanethidins sie reduzieren kann. Dies trifft jedoch nur für einen Teil der Patienten zu, die an neuropathischen Schmerzen leiden. Es ist bisher noch ungeklärt, welche Bedingungen mit (SMP) oder ohne (**»sympathetically independent pain«**, **SIP**) eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems einhergehen (Baron u. Jänig 1998).

Neuropathischer Schmerz ist kein einheitliches Schmerzsyndrom, sondern es subsumieren sich unter diesem Begriff eine Vielzahl verschiedener und komplexer Schmerzformen unterschiedlicher Genese: z. B. Phantomschmerz, postherpetische Neuralgie, Trigemineuralgie, sympathische Reflexdystrophie, Kausalgie u. a. In einer Konsensuskonferenz wurde zum Zwecke größerer Klarheit und Einheitlichkeit der Begriff **»komplexes regionales Schmerzsyndrom«** (**CRPS**) eingeführt (Baron u. Jänig 1998). Danach differenzieren wir zwischen **CRPS Typ I**, das nach einem traumatischen Ereignis auftritt (z. B. Reflexdystrophie, Sudeck-Atrophie), und **CRPS Typ II**, das nach Nervenläsionen entste-

hen kann (z. B. Kausalgie; Baron u. Jänig 1998). Diese Einteilung wird jedoch in neuerer Zeit kritisch gesehen, da die bisherigen diagnostischen Kriterien keine eindeutige Differenzierung zulassen (Borchers u. Gershwin 2014).

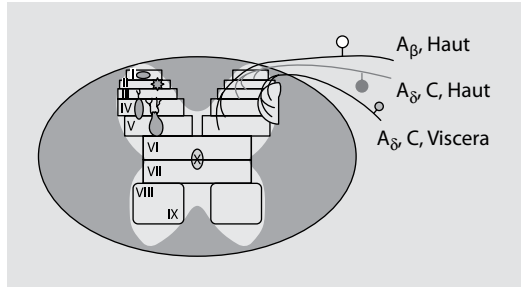
2.3 Zentrale Mechanismen

2.3.1 Spinale Übertragung von Schmerzimpulsen

Die aus der Peripherie kommenden sensorischen Nervenfasern enden zentral im Hinterhorn des Rückenmarks. Dort werden die eintreffenden elektrischen Impulse durch synaptische Übertragung auf ein zweites sensorisches Neuron übergeleitet (Transmission; Woolfe u. Salter 2000). Die Lokalisation der zentralen Nervenendigungen im Hinterhorn ist in Abhängigkeit von ihrer Funktion (z. B. nozizeptiv oder mechanosensitiv) und von dem jeweiligen rezeptiven Feld auf der Körperoberfläche bestimmten Zonen zugeordnet. Basierend auf den Erkenntnissen des Neuroanatomen Rexed wird das Hinterhorn in 5 solcher Zonen (Rexed-Zonen) eingeteilt (■ Abb. 2.6).

Neuronen, die die nozizeptive Information weiterleiten (C- und A_{δ} -Nervenfasern), enden hauptsächlich in den Zonen I, II und V. Neuronen (A_{β} -Nervenfasern), die Druck und Berührung weiterleiten, enden hauptsächlich in den Zonen IV und V (■ Abb. 2.6). Zahlreiche Interneuronen, die hauptsächlich die verschiedenen afferenten und efferenten Neuronen zu einem Netzwerk verschalten, befinden sich in den Zonen II und III (■ Abb. 2.6). Das nachgeschaltete Hinterhornneuron kann entweder ein »nozizeptiv-spezifisches«, ein »wide dynamic range« (WDR-Neuron) oder ein Interneuron sein. Während Ersteres hauptsächlich nozizeptive Schmerzimpulse weiterleitet, übermittelt das zweite Impulse sowohl von nozizeptiven (A_{δ} -, C-) als auch von nicht nozizeptiven (A_{β} -) Nervenfasern. Das dritte gibt Impulse entweder verstärkt als exzitatorisches oder abgeschwächt als inhibitorisches Interneuron weiter.

Auffällig ist, dass die Anzahl nachgeschalteter Neuronen deutlich geringer ist als die Anzahl der aus der Peripherie eintreffenden Afferen-



■ **Abb. 2.6** Spinale Übertragung von Schmerzimpulsen im Hinterhorn des Rückenmarks. Hereinkommende A_{β} -Nervenfasern enden in den Rexed-Zonen IV und V. C- und A_{δ} -Nervenfasern enden in den Rexed-Zonen I, II und V. Hier werden die Schmerzimpulse synaptisch auf nachgeschaltete, sensorische Hinterhornneuronen (z. B. den »Wide-dynamic-Range-Neuronen«) umgeschaltet. (Mod. nach Handwerker 1998)

zen (Konvergenz; Woolfe u. Salter 2000). Daraus wird erkenntlich, dass eine wesentliche Funktion des zweiten sensorischen Neurons die Extraktion und Integration sensorischer Informationen ist. Exemplarisch hierfür sind die WDR-Neuronen, bei denen Impulse sowohl von C- (Nozizeptoren) als auch von A_{β} -Nervenfasern (Mechanorezeptoren) konvergieren (Woolfe u. Salter 2000). Diese Konvergenz führt zu einer Zusammenlegung von zahlreichen kleineren rezeptiven Feldern, z. B. der Haut, zu einem größeren rezeptiven Feld.

Ein anschauliches Beispiel zeigt uns die Konvergenz von Reizen aus tieferen Körpergeweben (z. B. inneren Organen) und der oberflächlichen Haut. Der bei einer Myokardischämie auftretende Schmerz (Angina pectoris) projiziert sich in die obere linke Körperhälfte und die Innenseite des linken Oberarms. Solche Projektionsfelder innerer Organe auf die Hautoberfläche werden auch Head-Zonen genannt.

Zusätzlich zu den afferenten Nervenfasern aus der Peripherie treffen im Hinterhorn auch absteigende (deszendierende Nervenbahnen) Nervenfasern aus höheren Hirnregionen (Stammhirn) ein (Fields 2000). Sie bewirken über eine Modulation der synaptischen Übertragung hauptsächlich einen hemmenden Einfluss auf die Transmission schmerzhafter Impulse. Durch das komplexe Zusammenspiel all dieser verschiedenen Neuronen ist das Hinterhorn des Rückenmarks eine wichtige

Relaisstation, bei der die synaptische Übertragung eines schmerzhaften Impulses abhängig vom Kontext (d. h. gleichzeitige äußere Einflüsse) des jeweiligen Reizes moduliert wird (»gate control« nach Melzack u. Wall 1968). Die Gate-Control-Theorie wird heutzutage nicht mehr in ihrer historischen Form, sondern als Veranschaulichung des Phänomens begriffen, dass im Rückenmark eintreffende Schmerzimpulse in vielfältiger Weise der Regulation (neuronalen Plastizität) unterworfen sind.

- **Aus der Summe all dieser Regulationsmechanismen ergibt sich eine »zentrale Schmerzschwelle«, die überschritten werden muss, damit ein Schmerzimpuls fortgeleitet (gebahnt) wird.**

2.3.2 Synaptische Schmerzimpulsübertragung

Die elektrochemische Übertragung des Schmerzimpulses vom 1. auf das 2. sensorische Neuron erfolgt am synaptischen Spalt zwischen beiden Neuronen (■ Abb. 2.7). Es kommt zu einer Freisetzung von Überträgerstoffen (Neurotransmitter) und **Neuropeptiden**, die korrespondierende, prä- und/oder postsynaptische Rezeptoren aktivieren (Woolfe u. Salter 2000). Die Effektivität der synaptischen Übertragung hängt von der Art und Anzahl freigesetzter Neurotransmitter, der Dichte und Identität prä- und postsynaptischer Rezeptoren, der Kopplung dieser Rezeptoren an intrazelluläre Botenstoffe und dem Abbau bzw. Abtransport synaptischer Neurotransmitter ab.

Wichtigste, infolge einer hereinkommenden Erregung freigesetzte Neurotransmitter sind die exzitatorischen Aminosäuren **Aspartat** und **Glutamat** (■ Abb. 2.7; Woolfe u. Salter 2000). Für einen Bruchteil von Millisekunden bis Sekunden werden diese in den synaptischen Spalt sezerniert und aktivieren postsynaptische Ionenkanäle, z. B. **AMPA- und NMDA-Rezeptoren** (AMPA = N-Methyl-D-Aspartat, NMDA = α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazol-Propionsäure; Woolfe u. Salter 2000; ► Kap. 3). Besonders die wiederholte Stimulation sensorischer Hinterhornneuronen aufgrund eines andauernden Reizes (z. B. Ent-

zündungsschmerz) führt zur Aktivierung dieser Rezeptoren (Woolfe u. Salter 2000). Neuropeptide (z. B. Substanz P, CGRP) werden für die Dauer von Sekunden aus den afferenten Neuronen freigesetzt und aktivieren korrespondierende Rezeptoren auf prä-, postsynaptischen oder auch entfernter gelegenen Zellmembranen (■ Abb. 2.7). Dies führt zu einer lang anhaltenden Erregung der Hinterhornneuronen.

Während durch die exzitatorischen Aminosäuren Informationen über Lokalisation, Intensität und Dauer (spezifische Schmerzqualitäten) übertragen werden, dienen freigesetzte Neuropeptide eher der räumlichen und zeitlichen Bahnung des schmerzhaften Impulses (Überwindung der zentralen Schmerzschwelle). Eine Stimulation der Hinterhornneuronen bewirkt über einen Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration eine Phosphorylierung intrazellulärer Proteine und eine veränderte Genexpression (z. B. c-Fos-Gen).

2.3.3 Zentrale Sensitivierung

Befindet sich das Hinterhorn des Rückenmarks in Normalzustand, so führt ein Reiz niedriger Intensität (Druck, Berührung) über A_β -Nervenfasern zu einer nicht schmerzhaften und ein Reiz hoher Intensität (Trauma) über A_δ - und C-Nervenfasern zu einer schmerzhaften Wahrnehmung (Woolfe u. Salter 2000). Hereinkommende Schmerzimpulse (C-Fasern) können jedoch infolge einer gleichzeitigen Aktivierung von segmentalen A_β - oder deszendierenden Nervenfasern unterdrückt werden. Dies wird v. a. in Situationen größten Stresses (z. B. Marathonläufer) recht anschaulich (»gate control« nach Melzack u. Wall 1968). Segmentale und/oder deszendierende Inhibitionsmechanismen tragen wesentlich zu den analgetischen Wirkungen, die z. B. durch transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), Akupunktur u. a. verursacht werden, bei (Fields 2000).

Befindet sich das Hinterhorn des Rückenmarks jedoch in einem Erregungszustand, z. B. aufgrund eines andauernden Entzündungsschmerzes, so bewirkt die repetitive Stimulation über hereinkommenden C-Nervenfasern eine verstärkte Erregung nachgeschalteter WDR-Neuronen (Sandkühler u.

Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen
Erwachsenen

Zernikow, B. (Hrsg.)

2015, XXVI, 556 S. 41 Abb. Mit Online-Extras., Softcover

ISBN: 978-3-662-45056-7