

Torsten E. Wieden
Schmerzzentrum Celle
© 2008

Grundlagen der Physiologie des Schmerzes

Grundlagen

■ Schmerzverarbeitung

- Ein Sinnesreiz wird von einem Rezeptor aufgenommen
- Nachgeordnete neuronale Strukturen vermitteln subjektive Empfindung
- Im Kortex findet die bewusste Wahrnehmung statt, mit kognitiver Einordnung und Bewertung

Grundlagen

- Vier Komponenten der Schmerzverarbeitung
 - sensorisch-diskriminative Komponente
 - kognitive Komponente
 - affektive Komponente
 - autonome und somatosensorische Komponente

Grundlagen

- **sensorisch-diskriminative Komponente**
 - Wahrnehmung von Reizort, Reizstärke, Reizdauer und Art des Reizes (Stich, Schlag, Hitze, Quetschung, bei chronischem Schmerz Spannung, Dehnung, Entzündung)

Grundlagen

- **kognitive Komponente**
 - Einordnung und Bewertung des Schmerzes vor dem individuellen Horizont aus Erfahrungen, gegenwärtiger Stimmung und bestimmter Erwartungen

Grundlagen

- **affektive Komponente**
 - leidvolles, gelegentlich lustvolles Erleben des Ereignisses „Schmerz“ im individuellen emotionalen Kontext

Grundlagen

- autonome und somatosensorische Komponente
 - vegetative und motorische Reflexantwort auf den Schmerzreiz, z.B. Schwitzen, Tachykardie, Wegziehreflex

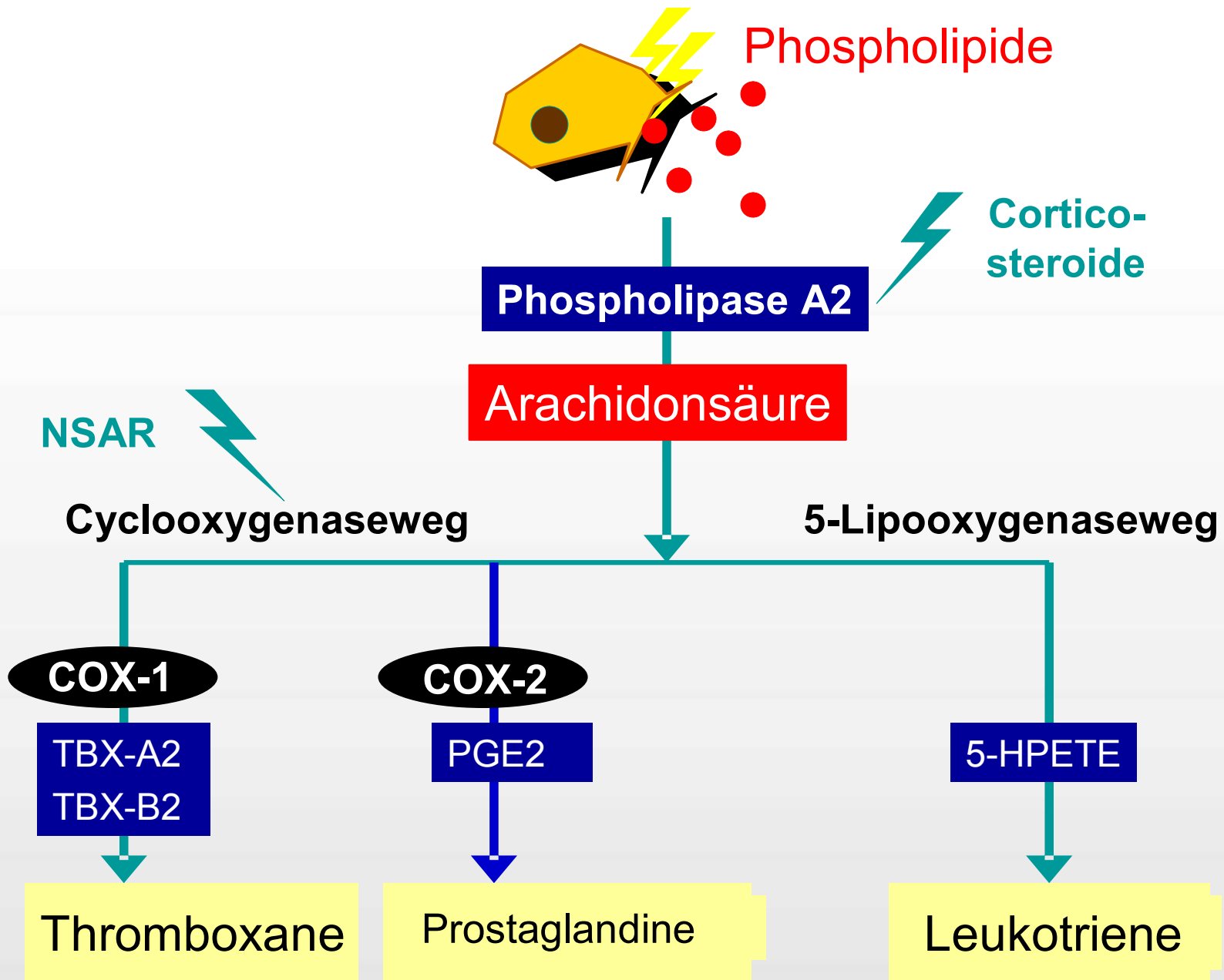
Zusammen:
das bio-psycho-soziale Schmerzkonzept

Grundlagen

- **Sinnesphysiologie**
 - Nozizeptives System : Strukturen, die mit der Aufnahme und der Verarbeitung von Schmerz befasst sind
 - Nozizeptoren sind polymodal für mechanische, thermische und chemische Noxen ausgelegt
 - „Schlafende“ Rezeptoren können durch Sensibilisierung (Entzündungsmediatoren) aktiviert werden
 - Nozizeptoren besitzen auch eine efferente Funktion

Grundlagen

- Efferente Funktion von Nozizeptoren
 - Retrograde Stimulation nozizeptiver Neurone im Hinterhorn → Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus deren Nervenendigungen
 - Einfluss auf Gefäßpermeabilität, auf lokalen Blutfluss und über Chemotaxis auf Bildung und Konzentration von Immunzellen



Anatomie des nozizeptiven Systems

Afferente Schmerzfasern

- A-delta-Fasern
 - Myelinisiert
 - Mechanische Reize (Druck), thermische Reize (Kälte)
 - “Schneller Schmerz”

Nozizeptorschmerz

Somatisch

- Körperoberfläche
- Muskulatur
- Knochen

Exakt lokalisierbar
Stechend, bohrend
Kontinuierlicher Schmerz

Visceral

- Peritoneum

Schlecht lokalisierbar
dumpf, krampfartig, bohrend
referred pain...

Nozizeption: Periphere Sensibilisierung

Verstärkung der Nozizeptorerregung durch wiederholte Schmerzreize

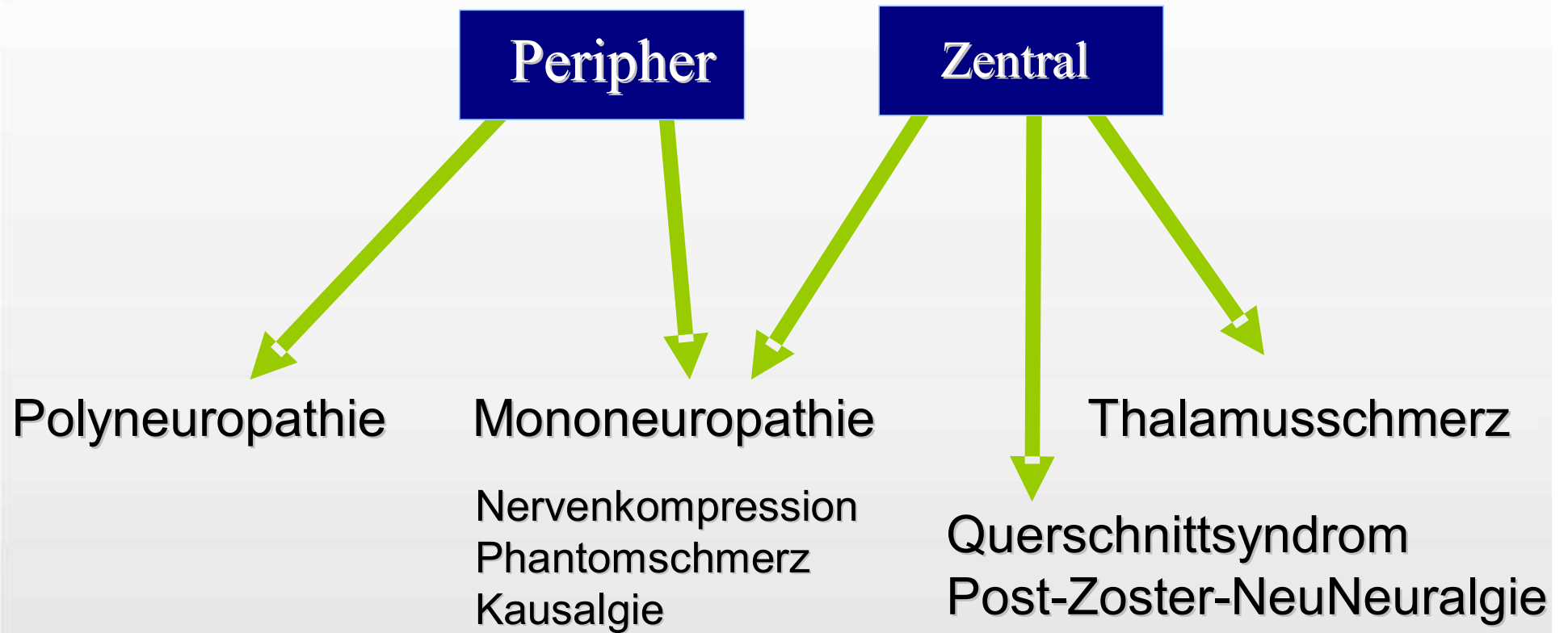
- Erniedrigung der Reizschwelle
- Gesteigerte Empfindlichkeit auf Schmerzreize
- Verlängerte und verstärkte Reizantwort
- Spontane Aktivität (Schmerz!)

Definition neuropathischer Schmerzen

*Schmerz durch eine
nichtinflammatorische Dysfunktion
des peripheren oder zentralen Nervensystems
ohne Nozizeptorstimulation oder Trauma*

MacFarlane 1997

Neuropathischer Schmerz



Das "periphere" Kompartiment

- **Transduktion**
 - Umwandlung thermischer oder mechanischer Energie in neuronale Signale
- **Modulation**
 - Einflußnahme auf Art und Stärke des Signals durch chemische Reize
- **Transmission**
 - Transport zur nächsten Schaltstelle

Vom peripheren zum zentralen Kompartiment

Erstes Neuron

Nozizeptor bis
Substantia Gelatinosa Rolandi

„Zweites“ Neuron

Tractus Spinothalamicus

„Drittes“ Neuron

Tractus Thalamocorticalis

Spinale modulierende Faktoren:

Interneurone

- Interneurone bezeichnen die Verbindung des ersten mit dem zweiten Neuron
- Ein Neuron verzweigt auf viele Interneurone (Divergenz)
- Viele Neurone laufen an einem Interneuron zusammen (Konvergenz)

Spinale modulierende Faktoren:

Interneurone

- WDR-Neurone (Wide dynamic range)
 - Multizeptive, polymodale Neurone die Informationen aller A-Fasern mit C-Faser-Informationen verknüpfen

Zentrale Sensibilisierung

Anhaltende Erregung der nozizeptiven C-Fasern führt zu neuroplastischen Veränderungen im ZNS:

- Gesteigerte Reaktion auf Schmerzreize (wind-up, RM)
- Mechanorezeptoren werden erregt im Hinterhorn (Allodynie)
- Mechanismus: exzitator. Transmitter aus C-Fasern u. Interneuronen, Wirkung auf NMDA-Rezeptoren im Hinterhorn

Zentrale Sensibilisierung

A-beta-Fasern produzieren Substanz P

Berührung → zentrale Sensibilisierung

(kein Schmerz !)

- Ohne peripheren Schmerzreiz wird zentrale Sensibilisierung unterhalten
→ Chronifizierung des Schmerzes

Zentrale Sensibilisierung

- Öffnung zusätzlicher durch Glutamatrezeptoren gesteuerter Ionenkanäle im Hinterhorn
- Aktivierung von CRGP (*Calcitonine-related-gene-peptid*)
- Massiver Ca^{++} -Einstrom mit Untergang - meist inhibitorischer- Interneurone
- Vergrößerung nozizeptiver Felder

Deszendierende Hemmung

- Vom periäquäduktalen Grau ausgehend
- in den Raphekernen auf serotoninerge und adrenerge Neurone umgeschaltet
- Aktivierung hemmender Interneurone auf spinaler Ebene
- Hemmung der Wiederaufnahme in die Synapsen durch Antidepressiva

Nozizeptives System

Transmitter

	Exzitatorisch	Inhibitorisch
Aminosäuren	Glutamat	GABA Glycin
Neuropeptide	Substanz P CGRP	Enkephaline Dynorphin Somatostatin
Monoamine	Dopamin Noradrenalin	Dopamin Noradrenalin Serotonin

(Patho-)Biochemie laminärer Strukturen

- Freisetzung excitatorischer Neurotransmitter (z.B. Glutamat, Substanz P, Calcitonine related gene, Neurokinin A)
- Bindung an Rezeptoren der Hinterhornzelle mit intracellulärer Ca-Erhöhung,
- Genexpression (c-fos, c-jun)
- Protein- und Rezeptorenzunahme

Spinale Nozizeption

- Opioidrezeptoren
- **Enkephalinrezeptoren**
 - präsynaptisch in Lam. I - III
 - Verhindern Calciumreflux und damit Freisetzung von Substanz P
 - ... hemmen die aufsteigende Weiterleitung
 - ... führen postsyn. zur Hyperpolarisation

Spinale Nozizeption

- excitatory amino acid (EEA) Rezeptoren
- **Kainat, AMPA, NMDA**
 - *Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionat*: Erhöhung der intracellulären Ca-Konzentration > NO- Aktivierung
 - *N-methyl-D-aspartat-Rezeptor*: Kanalform, die intrazell. Mg gegen Ca austauscht.

Spinale Nozizeption

- **NMDA - Rezeptoren** (*N-methyl-D-aspartat*)



- Ionenkanalform ! Ersatz intrazell. Mg gegen Ca.
- Kaskade: Erzeugung von Eikosanoiden
- Bereitstellung von NO, Genexpression !
- Endoliganden: Glutamat, Glycin, Mg, Zn, H, Polyamine, etc., Calcitonin-related-gene-peptide
- Chronisch-tonischer Schmerz
- Wind-up-Phänomen durch NO
- Zentrale Hyperalgesie

Spinale Nozizeption

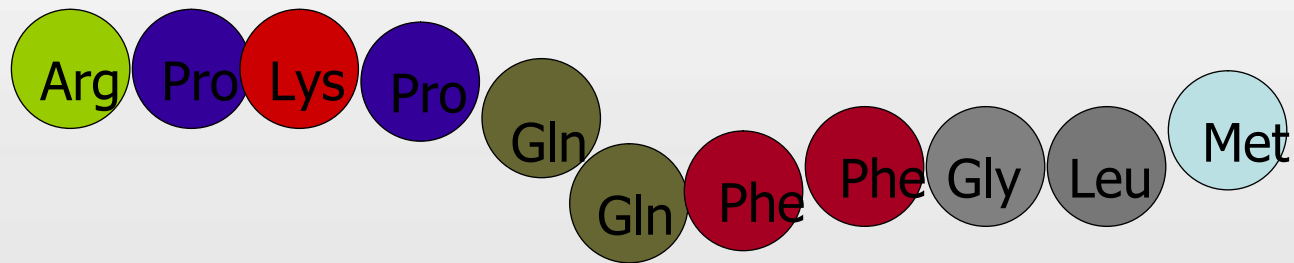
- **GABA - Rezeptoren**
- **(Gamma-amino-butter-acid)**
 - Hemmung peripherer Inputs
 - Hemmung spinaler Abwehrreflexe
 - “up-Regulation” nach Schmerzreizen

Universeller “Standard“-Interneuron-Rezeptor

Spinale Nozizeption

- Neurokinin-Rezeptoren

- **Wichtigstes: Substanz P**
- peripher und zentral vorkommendes Peptidhormon
 - Hemmung der Freisetzung durch Opiode (Regelkreis, da selbst Opioidpeptid !)



Aufsteigende Bahnen

- Tractus spinothalamicus
- Hypothalamus
- Thalamus
- Limb. System
- Cortex

Aufsteigende Bahnen:

Tractus paläospinothalamicus

- Nur teilweise über die Commissura alba zur Gegenseite kreuzend
- C-Signale führend
- Erreicht den medianen Thalamus und die Form. reticularis
- Ende des "Zweiten Neurons"
- Vegetative Reaktionen, Wachheit, affektiv-emotionale Reaktionen

Aufsteigende Bahnen:

Tractus neospinothalamicus

- Größtenteils über die Commissura alba zur Gegenseite kreuzend
- Aß-Signale führend
- erreicht den ventroposterolat. Thalamus (Lemniscus spinalis)
- Ende des “Zweiten Neurons”
- sensorische räumlich/zeitliche Informationen

Supraspinale Schmerzverarbeitung

Kortex

- **Lobus frontalis:** assoziative Aufbereitung ohne somatotopische Gliederung
- **Limbischer Kortex:** Emotionalisierung (Durchtrennung führt zu Indifferenz gegenüber traumatischen Reizen)
- **Gyrus postcentralis** im Lobus parietalis: Supplementfelder, räumliche Zuordnung