

Überträgermechanismen des Schmerzes

F. Gerstenbrand, M. Berger, G. Ransmayr

Neurologische Klinik der Universität Innsbruck (Vorstand Prof. Dr. F. Gerstenbrand)

Die biologische Funktion des Schmerzes ist die Warnung vor Schäden der körperlichen Integrität. Für diese Aufgabe wird das Schmerzsignal in seiner Affferenz durch verschiedene Schalt- und Funktionsebenen im peripheren und zentralen Nervensystem modifiziert und schließlich als eine spezifische Empfindung wahrgenommen. Das Schmerzsignal kann den verschiedenen Funktionsebenen entsprechend segmentale, polysegmentale und generalisierte motorische und vegetative Reaktionen auslösen und sowohl Emotionalität und Affekt, als auch die höchsten Hirnleistungen beeinflussen. Neben der neuronalen Fortleitung spielen in der Schmerzentstehung, der Verarbeitung und Schmerzempfindung biochemische Vorgänge eine wichtige Rolle.

Schmerz entsteht durch Schädigung von Körpergewebe auf Grund exogener oder endogener Schädigungsmechanismen. So führen z. B. mechanische Irritation wie Druck oder Quetschung, chemische Substanzen, wie z. B. Säuren oder Lösungsmittel, aber auch thermische Einflüsse wie Hitze oder Kälte zu Schmerzen.

Ebenso verursachen pathologische Veränderungen des Organismus wie Entzündung, malignes Wachstum, Spasmen von Hohlraumorganen etc. Schmerzen. Schädigungsmechanismen jeder Art führen bei entsprechender Intensität zur Veränderung der betroffenen Zellstrukturen, die von leichten funktionellen Beeinflussungen bis zur irreversiblen Zerstörung reichen können. Durch die Zellschäden werden unabhängig von der Art der Schädigung Substanzen freigesetzt, die spezifische Schmerzrezeptoren, nämlich die chemosensitiven Nozizeptoren reizen (10). Diese chemosensitiven Nozizeptoren finden sich in Haut, Muskeln, Bindegewebe, Knochen sowie Gelenken und Eingeweiden. Die mechano- und thermosensitiven Nozizeptoren werden direkt gereizt, ohne daß Schmerzstoffe freigesetzt werden (23). Meistens werden die chemosensitiven Schmerzrezeptoren aber nicht durch Zu-

fallsprodukte der zerstörten Zellen stimuliert, sondern durch spezifische, körpereigene Stoffe sogenannte Schmerzstoffe. Es sind dies chemisch definierte Substanzen, die in nur sehr geringer Konzentration im Organismus vorkommen. Die wichtigsten Schmerzstoffe sind Bradykinin, 5-Hydroxytryptamin, Histamin sowie E-Prostaglandine (Tab. 1).

Tab. 1 Schmerzstoffe

Bradykinin
5-Hydroxytryptamin
Histamin
Prostaglandine (E-Prostaglandine)

Bradykinin ist ein Nonapeptid, das aus einem Kininogen enzymatisch gebildet und durch die sogenannten Kininasen enzymatisch inaktiviert wird.

5-Hydroxytryptamin oder Serotonin ist ein biogenes Amin, das im Organismus aus Tryptophan synthetisiert wird und in vielen Geweben oder Zellen, speziell aber in den Blutplättchen gespeichert vorkommt. Bei Läsion von Blutgefäßen wird die Substanz freigesetzt, aber rasch zu unwirksamen Metaboliten abgebaut.

Histamin ist ein weiteres biogenes Amin, das aus Histidin entsteht. Die Substanz wird aus ihrer Speicherung in Gewebsmastzellen und basophilen Granulozyten bei Läsion freigesetzt und schließlich enzymatisch abgebaut.

Die Prostaglandine sind chemisch ungesättigte Fettsäuren. Sie werden aus inaktiven Vorstufen, wie z. B. Arachidonsäure synthetisiert und kommen in vielen Geweben des Organismus vor. Für die Schmerzentstehung sind vor allem die E-Prostaglandine von Bedeutung.

Aus der Aufstellung ist ersichtlich, daß die Schmerzstoffe keiner einheitlichen chemischen Substanzklasse angehören. Dementsprechend ist auch die biologische Wirkung sehr unterschiedlich. Allen Substanzen ist aber gemeinsam, daß sie in bereits

minimalsten Konzentrationen von zigtausendstel von Gramm/g Gewebe Schmerzen auslösen. Sie werden kurzfristig synthetisiert, rasch freigesetzt und verlieren meist durch enzymatischen Abbau in kurzer Zeit ihre Wirksamkeit.

Am Tiermodell können durch Injektion toxischer Substanzen experimentell Entzündungen und daher sekundäre Gewebeschäden erzeugt werden, die als Modell für die Schmerzentstehung dienen (7). Mit der Schwellung und Rötung des geschädigten Gewebes können in einer bestimmten zeitlichen Folge Schmerzstoffe nachgewiesen werden. Auf Histamin folgt 5-Hydroxytryptamin, danach die Kinine und zuallerletzt die Prostaglandine. Untersuchungen am Menschen mit subcutaner Infusion der genannten Schmerzstoffe in Konzentrationen, wie sie natürlicherweise bei Gewebsschädigungen vorkommen, zeigen, daß alle Schmerzstoffe ein Erythem auslösen, welches innerhalb von 1½ Stunden nach Infusionsende wieder verschwindet. Keine der untersuchten Substanzen löst bei Einzelapplikation in natürlicher Konzentration Schmerzen aus. Die Kombinationen von Histamin und Bradykinin sowie beide zusammen mit Prostaglandin E₁ lösen allerdings stets Schmerzen mit einem Vergleich zur Einzelapplikation der Substanzen längerdauerndem Erythem aus, wobei Prostaglandin E₁ die Schmerzempfindung auf Histamin und Bradykinin offensichtlich deutlich steigert.

Die Erythem- und Schmerzentstehung beruhen also bei natürlichen Gegebenheiten auf verschiedenen Mechanismen. Experimentell gelingt es aber auch, durch Einzelapplikationen der genannten Schmerzstoffe in extrem hohen Konzentrationen direkt Schmerz auszulösen (8).

Die Erkenntnis über die Bedeutung von E-Prostaglandin als Schmerzsensibilisator hat sich in der Entwicklung von Analgetika niedergeschlagen (9). Die schwach wirksamen Analgetika Acetyl-Salicylsäure, Nifluminsäure und Indometacin hemmen nämlich die Prostaglandin-Biosynthese, wodurch die Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren vermindert wird.

Von den Schmerzrezeptoren in Haut, Unterhaut, Muskulatur, Bindegewebe, Knochen und Gelenke sowie Eingeweide erfolgt die Weiterleitung der nozizeptiven Afferenzen in dicken, myelinisierten A-Delta-Fasern sowie in dünnen, nicht myelinisierten C-Fasern (4, 25). Bereits am

Hinterhorn des Rückenmarks, der ersten Schaltstelle der protopathischen Afferenz, erfolgt eine Modifizierung. Einerseits konvergieren zu den Hinterhornzellen eine große Anzahl afferenter Schmerzfasern, andererseits erfolgt die Impulsübertragung auf mehrere Synapsen im Sinne einer Divergenz. Damit kommt es sowohl zu einer räumlichen als auch zeitlichen Summation der nozizeptiven Afferenzen. Neben diesen Bahnungsmechanismen erfolgt auf spinaler Ebene auch eine Hemmung der Impulsübertragung über afferente A-Beta-Endigungen (11). Periphere Reize, wie leichter Druck, Bestreichen der Haut oder elektrische Stimulation können also über die A-Beta-Fasern eine Schmerzhemmung bewirken.

Die biochemischen Korrelate dieser Bahnungs- und Hemmmechanismen auf spinaler Ebene sind erst zum sehr geringen Teil bekannt. Eine wesentliche Rolle als Schmerzübertragungstoff scheint eine Polypeptid, die Substanz P, zu spielen (Tab. 2).

Tab. 2 Transmittersubstanzen der Schmerzleitung und Schmerzhemmung am Hinterhorn

Substanz P	Somatostatin
Neurotensin	Enkephaline

1953 nahm LEMBECK (18) an, daß die Substanz P der Überträgerstoff der primären Afferenzen sein könnte, da er sie in der Hinterwurzel in zehnfach höherer Konzentration nachwies als in der Vorderwurzel. Die Biosynthese der Substanz P wurde in isolierten Spinalganglienzellen, Ganglienzellen des Nervus trigeminus und des Ganglion nodosum nachgewiesen (5). Als ein weiteres Neuropeptid mit Wirksamkeit am Hinterhorn wurde Somatostatin entdeckt (5). Da es an den Hinterhornneuronen vorwiegend inhibitorisch wirkt, muß ein Hemmsystem mit Somatostatin als Hemmsubstanz angenommen werden, das durch periphere Reize stimuliert wird (19). Als ein weiteres Neuropeptid mit möglicher Wirksamkeit in der spinalen Schmerzweiterleitung wurde Neurotensin isoliert, das in Zellen der Substantia gelatinosa vorkommt (20). Dieser Substanz kommt auch eine stark erregende Wirkung auf

Neurone des Zentralen Nervensystems zu (27). Eine wichtige Funktion in der Hemmung der Weiterleitung nozizeptiver Afferenzen auf spinaler Ebene spielen die Opiate sowie die opiatartigen körpereigenen Peptide, im speziellen die Enkephaline (2). Experimente an Ratten zeigten, daß eine intravenöse Injektion von Morphin die spinale Impulsübertragung von afferenten A-Delta- und C-Fasern abschwächt, jedoch keinen Einfluß auf die schneller leitenden A-Beta-Fasern nimmt (17). Die dämpfende Wirkung wurde durch Naloxon aufgehoben.

Auf Grund der Verteilungsmuster der Substanz P, dem körpereigenen Metenkephalin sowie den Opiatrezeptoren im Hinterhorn des Rückenmarks wurde ein funktioneller Zusammenhang angenommen (13). JESSEL und IVERSEN (1977) haben ein Modell über die Schmerzübertragung und Hemmung im Bereich des Hinterhorns entwickelt (14) (Abb. 1). Impulse afferenter C-Fasern werden mittels der Substanz P, die einen spezifischen Schmerz-Transmitter darstellt, in Synapsen der Lamina I-III auf die Interneurone des Lamina

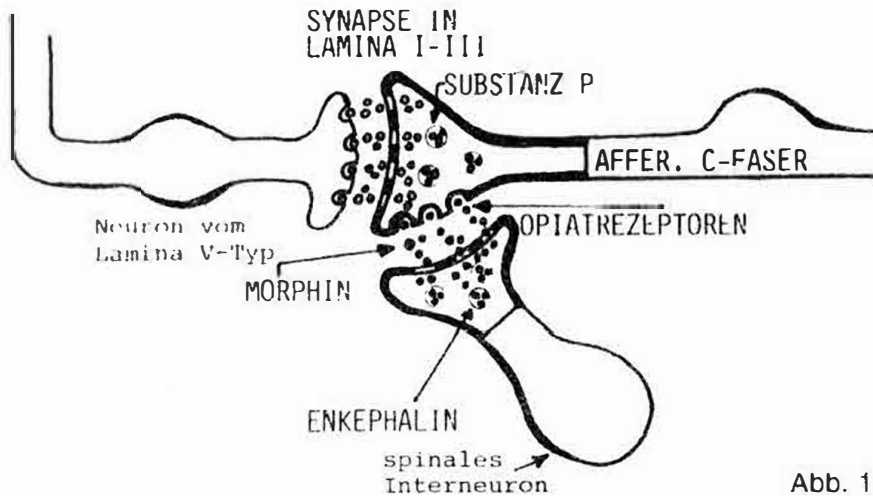


Abb. 1

V-Typs übergeleitet. Die synaptischen Endigungen der afferenten C-Fasern enthalten aber auch Opiatrezeptoren, die den Transmitter Metenkephalin aufnehmen, der aus Endigungen eines spinalen Interneurons freigesetzt wird. Diese Opiatrezeptoren an den Endigungen der C-Fasern haben auch eine hohe Affinität für Morphin. Sind sie durch Enkephaline oder durch Analgetika aus der Morphingruppe blockiert, so wird die Freisetzung der Substanz P auf die Interneurone vom Lamina V-Typ gehemmt.

Die Neurone des Hinterhorns werden durch descendierende Fasersysteme moduliert, die in verschiedenen Ebenen des Zentralen Nervensystems entspringen. Eine besondere Aufmerksamkeit in der Forschung wurde dem zentralen Höhlengrau gewidmet. REYNOLDS (1969) beschrieb bei der Ratte eine Dämpfung der nozizeptiven Reflexaktivität durch Elektrostimulation des periaquäductalen Graus (22). Durch Mikroinjektion von Morphin in das

periaquäductale Grau der Ratte wurde der gleiche Effekt beobachtet (26).

Diese dämpfende Wirkung wurde durch den Morphinantagonisten Naloxon wieder aufgehoben. Der antinozizeptive Effekt einer elektrischen Stimulation des periaquäductalen Graus sowie einer Morphinapplikation in diesem Bereich scheint serotoninabhängig zu sein, da eine experimentelle Serotonin-Verarmung den antinozizeptiven Effekt von Morphin vermindert, andererseits eine elektrische Stimulation vor allem in jenen Strukturen des Hirnstammes besonders erfolgreich ist, die wie z. B. die Raphae nuclei besonders reich an Serotonin sind (26, 21).

Es scheinen auch Projektionen der Formatio reticularis ein weiteres descendierendes, vermutlich noradrenerges Bahnsystem darzustellen, das eine hemmende Wirkung auf die spinale Schmerzweiterleitung ausübt (16).

JURNA und HEINZ (1978, 1979) haben im Tierexperiment nachgewiesen, daß einer-

seits eine Stimulation der Substantia nigra, andererseits die Applikation von Reserpin und Haloperidol bedeutend auf die Schmerzübertragung Einfluß nehmen (12, 15).

Ausgehend vom Hinterhorn des Rückenmarks werden die nozizeptiven Afferenzen zum größten Teil nach Kreuzen der Mittellinie im kontralateralen Vorderseitenstrang zentralwärts geleitet. Der Tractus spinothalamicus läßt sich in den phylogenetisch jüngeren Tractus neo-spinothalamicus und den älteren Tractus palaeo-spinothalamicus unterteilen. Der Tractus neo-spinothalamicus leitet den oberflächlichen, lokalisierbaren und rasch verspürten Schmerz aus den A-Delta-Fasern, während der Tractus palaeo-spinothalamicus die verzögerte, tief empfundene, schlecht lokalisierbare und affektbetonte Komponente des Schmerzes aus den C-Fasern leitet. Im Bereich des Rückenmarkes verlaufen Tractus neo- und palaeo-spinothalamicus gemeinsam, im Hirnstamm schließt sich der Tractus neo-spinothalamicus dem Lemniscus medialis an und endet schließlich im ventro-posterior-lateralen Thalamuskern zusammen mit den Hinterstrangfasern. In seinem Verlauf gibt es nur Kollateralen zum periaquäductalen Grau ab. Er ist größtenteils monosympatisch und leitet deshalb schnell. Der Tractus palaeo-spinothalamicus liegt im Hirnstamm medial, wo ein Großteil seiner meist polysynaptischen und damit langsam leitenden Fasern an der Formatio reticularis enden, die restlichen Fasern zu den unspezifischen, medialen Thalamuskernen aufsteigen. Während die nozizeptiven Afferenzen aus dem Tractus neo-spinothalamicus bzw. dem ventro-posterior-lateralen Kern zum primären somatosensorischen, postzentralen Cortex aufsteigen, enden die Afferenzen über dem Tractus palaeo-spinothalamicus bzw. den unspezifischen, medialen Thalamuskernen diffus über dem ganzen Cortex mit frontaler Betonung. Der Tractus neo-spinothalamicus hat eine hemmende Funktion auf den Tractus palaeo-spinothalamicus. Sind hemmende, lemniscale Afferenzen beschädigt, so entfaltet der Tractus palaeo-spinothalamicus eine Aktivität, die zu unerträglichen Schmerzzuständen führen kann. Während im Tierexperiment Morphin-Injektionen in den ventro-posterior-lateralen Thalamuskern keinen analgetischen Effekt zeigen,

führen Morphin-Injektionen in das periaquäductale Grau zu einer hocheffektiven Analgesie.

Im Experiment an der Ratte läßt sich eine corticale Wechselwirkung zwischen Noradrenalin, Prostaglandin und Metenkephalin bzw. Morphin nachweisen (24). Details über die Weiterleitung und Modulation nozizeptiver Afferenzen im Bereich des Groß- und Kleinhirns sowie des Zwischenhirns reichen noch nicht aus, um das komplexe System der Schmerzentstehung und Schmerzbeeinflussung zu interpretieren. Das Wissen über die komplexe Verarbeitung und Weiterleitung nozizeptiver Afferenzen ist noch sehr beschränkt. Auf Grund der bisherigen Erkenntnisse ließen sich bereits für die Diagnostik und Therapie von Schmerzzuständen praktische Folgen von größter Wichtigkeit ableiten. Es ist anzunehmen, daß bislang gültige Modellvorstellungen und Erkenntnisse modifiziert werden, da ein Großteil der Zusammenhänge noch nicht gesichert ist. So bleibt zu hoffen, daß weiterhin jeder kleine Baustein in der Schmerzforschung einen Gewinn für Diagnostik und Therapie von Schmerzzuständen darstellen wird.

Adresse der Autoren:

Prof. Dr. F. Gerstenbrand

Vorstand der Neurologischen Universitätsklinik Innsbruck

Anichstraße 35, 6020 Innsbruck

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) AKIL, H., MAYER, D.J.: Antagonism of stimulation-produced analgesia by p-CPA, a serotonin synthesis inhibitor. *Brain Res.* 44:692, 1972
- 2) ATWEK, S.F., KUHAR, M.J.: Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal Cord and lower medulla. *Brain Res.* 124:53, 1977
- 3) BESSON, J.M., Le BARS, D., OLIVERAS, J.L.: L'Analgesie morphinique: donnees, neurobiologiques. *Ann.Anesth.Franc.* 19, 343, 1978.
- 4) COLLINS, W.F., C.T. RANDT: Relation of peripheral nerve fibre size and sensation in man. *Arch.Neurol. (Chicago)* 3, 381—385, 1960
- 5) CUELLO, A.C., DEL FIACCO, M., PAXINOS, G.: The central and peripheral ends of the substance P-containing sensory neurones in the rat trigeminal system. *Brain Res.* 152:499, 1978.
- 6) DICKENSON, A.H., OLIVERAS, J.L., BESSON, J.M.: Role of the nucleus raphe magnus in opiate analgesia as studied by the microinjection technique in the rat. *Brain Res.* 170: 95, 1979.

- 7) DI ROSA, M., J.P. GIROUD, D.A. WILLOUGHBY: Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J.Pathol.* 104, 15—29, 1971
- 8) FERREIRA, S.H., J.R. VANE: New Aspects of the mode action of nonsteroid antiinflammatory drugs. *Annual Rev. Pharmacol.* 14, 57—73, 1974.
- 9) FLOWER, R.J., S. MONCADA, J.R. VANE: Analgesic Antipyretics and Anti-inflammatory Agents. Drugs Employed in the Treatment of Gout'. In: Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th Ed. - MacMillan Publ. Co. Inc., 682—728, 1980.
- 10) Von FREY, M.: Der Schmerzsinne. *J.Biol.* 63, 362—370, 1914.
- 11) HANDWERKER, H.O., A. IGGO, M. ZIMMERMANN: Segmental and supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious stimuli. *Pain* 1, 147—165 (1975).
- 12) HEINZ, G., JURNA, J.: The anti-nociceptive effect of reserpine and haloperidol mediated by the nigro-striatal system: Antagonism by naloxone. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 306, 97, 1979.
- 13) HÖKFELT T., KELLERTH, J.-O., NILSON G., PERNOW B.: Experimental immunohistochemical studies of the localization and distribution of substance P in cat primary sensory neurones. *Brain Res.* 100:235 (1975)
- 14) JESSEIL T.M., IVERSEN, L.L.: Opiate analgetics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. *Nature (Lond)* 268:549, 1977
- 15) JURNA, J., HEINZ, G., BLINN, G., NELL, T.: The effect of subst. nigra stimulation and morphine on alpha-motoneurons and the tail flick responses. *Euro.J.Pharmacol.* 51:239, 1978.
- 16) KURAISHI, Y., HARADA, Y., TAKAGI, H.: Noradrenaline regulation of pain transmission in the spinal cord mediated by alpha-adrenoceptors. *Brain.Res.* 714, 333, 1979.
- 17) Le BARS, D., GUILBAUD, G., JURNA, J., BESSON, J.M.: Differential effects of morphine on responses of dorsal horn lamina - V type cells elicited by A and C fibre stimulation in the spinal cat. *Brain.Res.* 115, 518 (1976).
- 18) LLMBECK, F.: Zur Frage der zentralen Übertragung afferenter Impulse. III. Das Vorkommen und die Bedeutung der Substanz P in den dorsalen Wurzeln des Rückenmarks. *Arch.Pharmacol.* 219, 107 (1953).
- 19) MILETIĆ V., KAVACS, M.S., RANDIĆ, M.: Actions of somatostatin and methionine-enkephalin on cat dorsal horn neurones activated by noxious stimuli. *Neurosci.Abs.* 3, 488, 1977.
- 20) MILETIĆ V., RANDIĆ, M.: Excitatory action of neurotensin on cat dorsal horn neurons in lamina I-II. *Abst. 7th Intern. Congr. Pharmacol.*, p 472, 1978.
- 21) OLIVERAS, J.L., HOSOBUCHI, Y., GUILBAUD, G., BESSON, J.M.: Analgetic electrical stimulation of the feline nucleus raphe magnus: development of tolerance and its reversal by 5-HTP. *Brain Res.* 146:404, 1978.
- 22) REYNOLDS, D.V.: Surgery in the rat during electrical analgesia induces by focal brain stimulation. *Science* 164:444, 1969.
- 23) SCHRÖR, K.: Biochemische Aspekte des Schmerzes. — In: *Schmerz und Schmerzbehandlung heute*. Hrg.: Frey Rudolf und Hans Ullrich Gerbershagen. Gustav Fischer Verlag Stuttgart - New York 27—34, 1977
- 24) TAUBE, H.D., H. MONTEL und K. STARKE: Einfluß von Opiaten und Methionin-Enkephalin auf die Freisetzung von Noradrenalin aus zentralen noradrenergen Neuronen der Ratte. — In: *Schmerzforschung - Schmerzmessung - Brustschmerz*. Hrg.: A. Strüppfer und M. Göbeler. — Springer Verlag 1981
- 25) TOREBJÖRK, H.E., R.G. HALLIN: Identification of afferent C-units in intact human skin nerves. *Brain Res.* 67, 378—403, 1974.
- 26) YAKSH, T.L., YEUNG, J.C., RUDY, T.A.: Systematic examination in the rat of brain sites sensitive to the direct application of morphine: observation of differential effects within the periaqueductal grey. *Brain Res.* 114:83, 1976.
- 27) ZIEGELGÄNSBERGER, W., SIGGINS, G., BROWN, M., VALE, W., BLOOM, F.E.: Action of neurotensin upon simple neurone activity in different regions of the rat brain. *Abst. 7th Int.Congr. Pharmacol.* 126 (1978).

Berger M, Gerstenbrand F, Ransmayr G.
Überträgermechanismen des Schmerzes.
In:

**Neurologia et Psychiatria. Vol. 5 Suppl. 1, 1982:
Proceedings of the Headache Classification
Meeting in Graz, December 4th, 1981.**

Lechner, H. et al. (Eds.):

Published by Wien: South-east European Society for Neurology and Psychiatry, 1982

Bibliographic Details

Title: Neurologia et Psychiatria. Vol. 5 Suppl. 1. ...

Publisher: Wien: South-east European Society for Neurology and Psychiatry,

Publication Date: 1982

Binding: Softcover/Paperback