

Übersichten

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand)

Pathophysiologie des Schmerzes

M. Berger, F. Gerstenbrand und G. Ransmayr

Die wesentliche Funktion des Schmerzsystems ist der Schutz des Körpers und die Aufrechterhaltung der körperlichen Integrität. Für diese Aufgabe wird das Schmerzsignal in allen Schaltebenen des peripheren und zentralen Nervensystems durch Hemmung oder Bahnung 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. In einem Feed-back-Mechanismus moderieren Emotionalität und Affektivität die Verarbeitung des Schmerzsignals in den verschiedenen Ebenen (7, 19).

1. Nozizeptoren und periphere Weiterleitung des Schmerzsignals

Die Mehrzahl der Schmerzreize entsteht durch Reizung spezifischer Schmerzrezeptoren, der Nozizeptoren. Nur ein geringer Anteil von Schmerzempfindungen wird durch direkte und längerdauernde mechanische Irritation von Nerven und Nervenwurzeln hervorgerufen (13). Nozizeptoren befinden sich in Haut, Muskeln, Bindegewebe, Knochen, Gelenken und in den Eingeweiden (16).

Wegen der großen Anzahl von Schmerzpunkten auf der Haut und der Häufigkeit freier Nervenendigungen ist anzunehmen, daß die Schmerzperzeption vorwiegend durch freie Nervenendigungen und weniger durch korpuskuläre Rezeptoren erfolgt (5, 13).

Neurophysiologische Untersuchungen haben eine weitgehende Funktionsspezifität der Rezeptoren bzw. der rezeptiven Felder dieser Rezeptoren ergeben. Es wurden neben mechanosensitiven und thermosensitiven auch chemosensitive sowie multimodale Nozizeptoren nachgewiesen (13, 19). Die Weiterleitung der nozizeptiven Afferenzen der Rezeptoren erfolgt durch myelinisierte A-Delta-Fasern (Leitungsgeschwindigkeit etwa 15 m/sec) und nichtmyelinisierte C-Fasern (1 m/sec) (5, 13, 19). Die unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten nozizeptiver Fasern erklärt das Phänomen, daß ein gesetzter Schmerzreiz unmittelbar als heller Schmerz und nach einer Latenz von etwa 1 Sekunde als dumpfer, unangenehmer und längerdauernder Schmerz empfunden wird. Neben nozizeptiven Afferenzen werden durch A-Delta- und C-

Fasern auch Afferenzen von Wärmerezeptoren, Chemozeptoren und Mechanorezeptoren geleitet. Die C-Fasern enthalten auch efferente Fasern des sympathischen Nervensystems (3). Diese nozizeptiven Afferenzen in A-Delta- bzw. C-Fasern haben einen Einfluß auf die Perzeption und die weitere Verarbeitung des Schmerzsignals.

Die Erregung eines Nozizeptors erzeugt eine Serie von Aktionspotentialen, deren Frequenz mit der Intensität des Reizes linear steigt. Derartige Nervenimpulse sind das Informationssignal in allen Bereichen des Nervensystems.

Eine tierexperimentelle Studie mit Reizung von Nozizeptoren wird in Abbildung 1 gezeigt.

Bei Reizung eines mechanosensitiven Nozizeptors der Affenhand wurden Aktionspotentiale einer einzelnen afferenten Faser (A-Delta- oder Gruppe-III-Faser) eines Hautnervs abgeleitet. Jede der untersuchten Nervenfasern

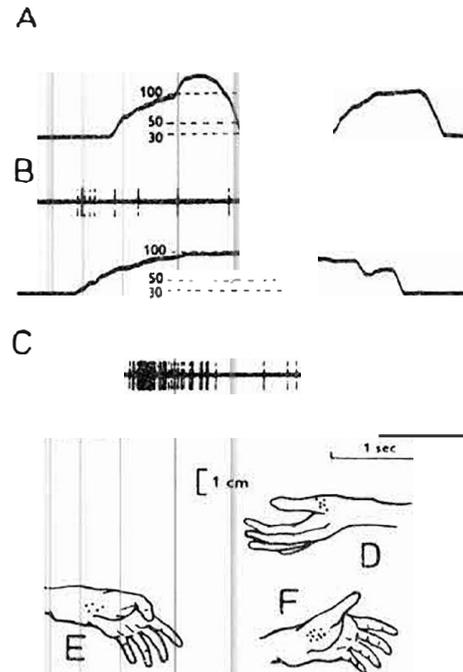


Abb. 1. Ableitung einer einzelnen A-Delta- (oder Gruppe-III-) Faser aus einem Hautnervenast einer Affenhand. A = Bei großflächigem Druck mit einem Stempel von 2,2 mm Durchmesser. B = Bei Druck mit einer Nadelspitze. C = Bei Kneifen mit einer gezähnten Pinzette. Jeweils oben Registrierung der Aktionspotentiale, darunter die Reizintensität, wobei die Zahlen den Druck in Pond angeben. D, E und F = Verschiedene rezeptive Felder (nach Perl, 1978).

Korrespondenz: Dr. M. Berger, Neurologische Universitätsklinik, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck.

konnte von mehreren Feldern der Haut aus erregt werden (12).

Auch die Reizung thermosensitiver Nozizeptoren durch Strahlungshitze erzeugt Nervenimpulse, deren Frequenz linear mit der Hauttemperatur ansteigt.

Chemische Substanzen können ebenso Nozizeptoren erregen bzw. ihre Empfindlichkeit gegenüber anderen Reizen verstärken. Neben zahlreichen tierischen und pflanzlichen Schmerzstoffen (z. B. Bienengift oder Brennnesselgift) wurden körpereigene Schmerzstoffe nachgewiesen, die bei Verletzungen oder Entzündungen freigesetzt werden (8). Zu diesen körpereigenen Schmerzstoffen gehören Bradykinin mit Kininogen als inaktiver Vorstufe, 5-Hydroxytryptamin, das in Geweben und Zellen, insbesondere in den Blutplättchen, gespeichert wird sowie Histamin mit Speicherung in den Gewebsmastzellen und basophilen Granulozyten. Erst seit einigen Jahren ist die Rolle der Prostaglandine, insbesondere des E-Prostaglandins, für die Schmerzentstehung bekannt. Die erhöhte Schmerzempfindlichkeit im verletzten und im entzündeten Bereich kann durch die spezifische Wirkung dieser freigesetzten algogenen Substanzen erklärt werden (14).

Neben den Nozizeptoren in Haut und Unterhaut finden sich in den Muskeln sowie in den inneren Organen Nozizeptoren, die durch starke Dehnung, chemische Stoffe oder durch Schmerzstoffe erregt werden. In Muskeln konnten Nozizeptoren nachgewiesen werden, die bei Hypoxämie oder Ischämie entladen (17).

2. Verarbeitung der nozizeptiven Afferenz im Zentralnervensystem

Die Verarbeitung des Schmerzsignals ist im zentralen Nervensystem wesentlich komplexer als im peripheren Nervensystem. Die Spezifität des Nozizeptivsystems in der Peripherie findet im zentralen Nervensystem keine Fortsetzung. Lokalisierte Schmerzzentren konnten im zentralen Nervensystem nicht nachgewiesen werden. Vielmehr muß bei der zentralen Verarbeitung des Schmerzes das Zusammenwirken der verschiedenen zentralen Funktionssysteme angenommen werden.

Die durch A-Delta- und C-Fasern abgeleiteten nozizeptiven Afferenzen werden im Rückenmark bzw. im Hirnstamm auf zentrale Haupt- und Nebenbahnen umgeschaltet. An der ersten sensiblen Schaltstelle im Hinterhorn können nozizeptive Afferenzen bereits gebahnt oder gehemmt werden. Unterschwellige oder physiologische Reize aus der Körperoberfläche oder dem Körperinneren können durch Konvergenz mit nozizeptiven Afferenzen zur Summation, d. h. zu Schmerz führen. Eine Hemmung der zentripetalen Weiterleitung kann durch gleichzeitige periphere Reize wie Druck oder Bestreichen der Hand oder elektrische Stimulation erfolgen (2). Seit den Untersuchungen von Otto Foerster (4) wird angenommen, daß bei einem peripheren Reiz die Afferenzen der schnellleitenden Fasern die langsamleitenden hemmen. Der Ort dieser Modifizierung ist allerdings noch unbekannt (19).

Im Tierexperiment kann durch Erregung eines thermosensitiven Nozizeptors mit Strahlungswärme bei

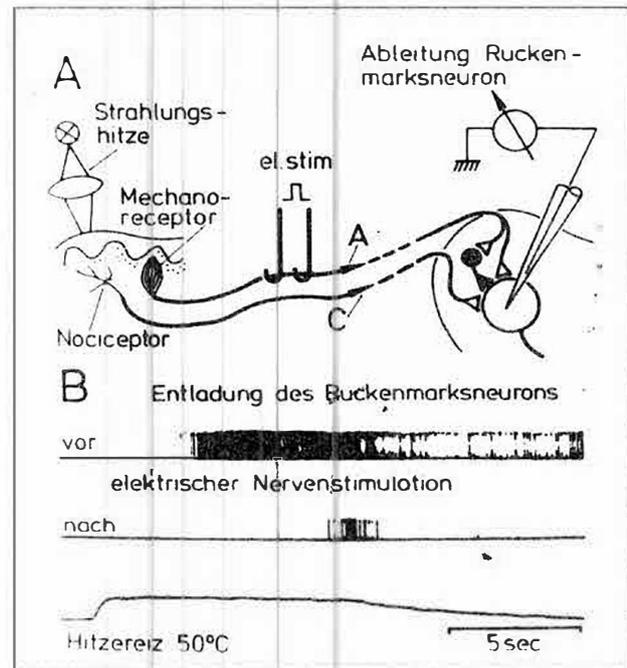


Abb. 2. Hemmung von Schmerzinformationen im Rückenmark durch elektrische Nervenstimulation bei der Katze. A = Versuchsanordnung: Mikroelektrodenregistrierung von einem Rückenmarksneuron, Erregung des Neurons durch kutane Hitzestimulation, mit und ohne gleichzeitiger Nervenstimulation (nur A-Fasern). B = Impulsentladung eines Rückenmarksneurons bei Hitzereizung der Haut, vor und nach einer Periode repetitiver elektrischer Nervenstimulation. Die Hauttemperatur bei Hitzereiz ist im untersten Strahl aufgezeichnet. Messungen an einem mit N_2O anästhesierten Tier (aus Dickhaus et al.: Wien. Klin. Wschr. 90, 59 [1978]).

gleichzeitiger elektrischer Nervenstimulation der A-Beta-Fasern die Frequenz der Entladungen deutlich verringert werden. Die Schmerzhemmung ist noch Minuten nach Aufhören der elektrischen Stimulation nachweisbar (Abb. 2).

Neben der Veränderung des Schmerzsignals durch Afferenzen aus der Peripherie modifizieren auch absteigende Impulse aus Kortex, Formatio reticularis des Mittelhirns und aus dem periaquäduktalen Grau den nozizeptiven Einstrom.

Der Effekt der Blockierung deszendierender schmerzhemmender Bahnen durch Kälteschock des Rückenmarks ist in Abbildung 3 zu ersehen (6). Durch lokale Abkühlung des oberen Lumbalmarks auf etwa 0°C ist die Impulsleitung in diesem Bereich unterbrochen. Die Hitzereizung der Haut zeigt Entladungen im Hinterhornneuron (Abb. 3, B). Bei Unterbrechung deszendierender Bahnen tritt eine ausgeprägte Vermehrung der Entladungsfrequenz auf (Abb. 3, C).

Auch durch elektrische Stimulation der Hinterstränge, die einer Erregung der dicken Afferenzen aus der Haut (A-Beta-Fasern) gleichkommt, kann eine Hemmung der Weiterverarbeitung nozizeptiver Afferenzen im Rückenmarksneuron erfolgen. Der hemmende Effekt der Elektrostimulation afferenter Nerven bleibt, wie auch im Tierexperiment nachgewiesen werden konnte, etwa 10 Minuten

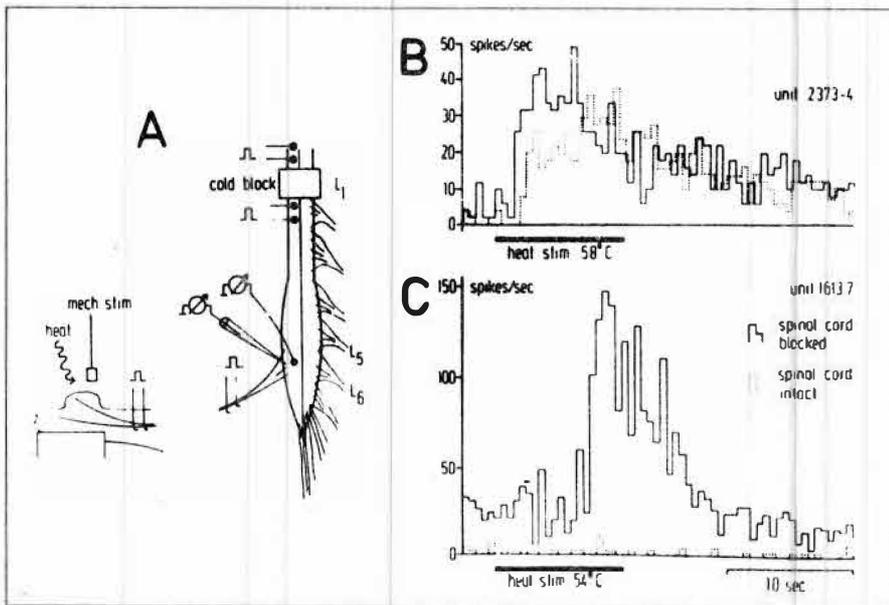


Abb. 3. A = Ableitung eines lumbalen Rückenmarkneurons einer Katze (Höhe L₆) bei Hitzereizung des zugehörigen Hautareals vor und bei lokalem, reversiblen Kälteblock des Rückenmarks in Höhe L₁, auf etwa 0 °C. B und C = Histogramme zweier Messungen ohne und bei Kälteblock des Rückenmarks (nach Handwerker et al., 1975).

bestehen. Nach 20 Minuten ist eine normale Entladungswantwort auf den Test-Hitzereiz festzustellen (11, 17).

Die spinale Weiterleitung der nozizeptiven Afferenzen erfolgt im kontralateralen Tractus spinothalamicus (Abb. 4) (16). Der Tractus spinothalamicus läßt sich in den phylogenetischen jüngeren Tractus neospinothalamicus und den älteren Tractus palaeospinothalamicus untertei-

len. Während der Tractus neospinothalamicus für die rasche, erste Schmerzantwort aus A-Delta-Fasern verantwortlich ist, vermittelt der Tractus palaeospinothalamicus die zweite, verzögerte, schlecht lokalisierbare und affektbetonte Komponente des Schmerzes aus den C-Fasern. Der Tractus neospinothalamicus verläuft in der medialen Schleife und endet im ventro-postero-lateralen Thalamuskern zusammen mit den Hinterstrangfasern. Durch diesen spezifischen thalamischen Projektionskern ist eine direkte Verbindung zum sensorischen Kortex gegeben. Die somatotopische Anordnung der Neurone läßt auf eine vorwiegend sensorisch-diskriminative Funktion schließen, weshalb angenommen wird, daß durch den Tractus neospinothalamicus die Lokalisation des Schmerzreizes in Raum und Zeit erfolgt. Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß bei Läsionen des Hinterstrangsystems noch diskriminative Fähigkeiten vorhanden sind. Umgekehrt führen Läsionen des ventro-postero-lateralen Thalamuskernes zu einer Verminderung diskriminativer Fähigkeiten. Chirurgische Eingriffe in diesen Strukturen bewirken aber keinen befriedigenden analgetischen Effekt (16, 17).

Der langsam leitende, polysynaptische Tractus palaeospinothalamicus hat wichtige Verbindungen zur Formatio reticularis. Nozizeptive Reize beeinflussen daher das Atmungs- und Kreislaufzentrum, die Zentren des paradoxen Schlafes und führen zu allgemeinen Wirkungen von Schmerzreizen auf das gesamte zentrale Nervensystem. Eine Projektion der palaeospinothalamicen Bahn erfolgt zu den kortexunabhängigen Thalamuskernen (intralamina-re Kerne und zum Nucleus limitans) und von dort zum Globus pallidus, der Projektionen zur Hirnrinde aufweist. Diese kortikale Schmerzleitung hat nach Melzack (10) eine affektive Funktion und bedingt nach Hassler (7) die emotional gefärbte, quälende Komponente des Schmerzes. Die Verbindung des subkortikalen Systems zum Hypothalamus und zum limbischen System hat eine bedeutende Rolle bei der autonomen Reaktion und beim emotionalen Schmerzverhalten.

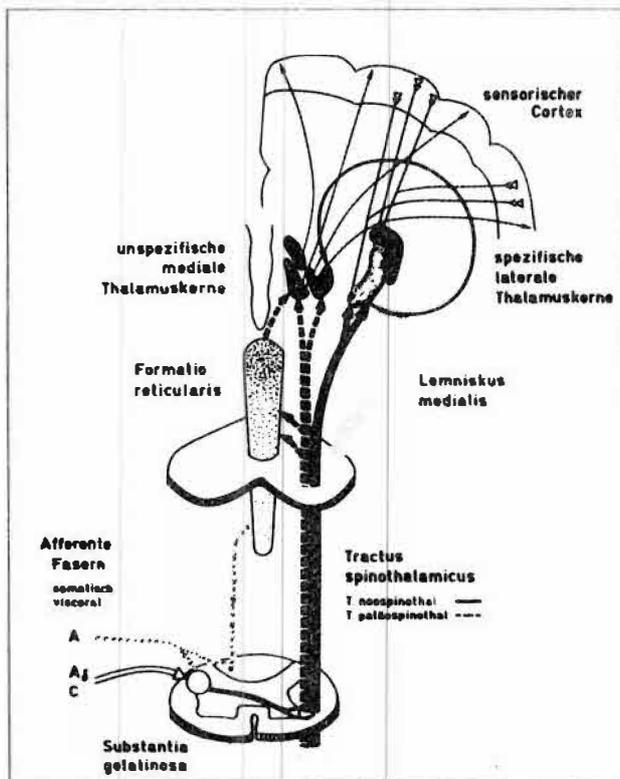


Abb. 4. Darstellung der zentralen Weiterleitung nozizeptiver Afferenzen über die spinalen, afferenten Bahnsysteme, funktionelle Gliederung im Hirnstamm (Lemniscus medialis, Tractus spinothalamicus, Formatio reticularis) und Thalamus sowie kortikale Projektion und Regelkreise (nach Struppler und Belau, 1980).

Die *Formatio reticularis* wirkt nicht nur, wie bereits erwähnt, bei der Hemmung des Schmerzes durch deszendierende Bahnen mit, sondern beeinflusst auch die übrigen sensiblen Schaltstellen des zentralen Nervensystems sowie die kortikale Perzeption des Schmerzes. Eine Moderierung der thalamischen Kerne erfolgt wiederum durch den Kortex, wodurch eine Änderung des nozizeptiven Einstroms zur Hirnrinde hervorgerufen werden kann. Die Abhängigkeit des Schmerzempfindens und des Schmerzerlebens von psychologischen Faktoren ist durch diese Mechanismen erklärbar.

Im vorliegenden Beitrag wurde auf die wichtigsten Komponenten der Schmerzperzeption und Schmerzverarbeitung eingegangen. Zu betonen ist, daß trotz der beachtlichen Erfolge neurophysiologischer und klinischer Schmerzforschung in den letzten Jahrzehnten noch immer viele offene Fragen bestehen. Schmerz ist mehr als ein neurophysiologisches Phänomen und die individuelle Reaktion auf Schmerz erfolgt äußerst variabel. Wir müssen uns deshalb bewußt sein, daß jeder Schmerzpatient einen neuen Modellfall zum Studium der „Pathophysiologie des Schmerzes“ darstellt.

Literatur

- (1) Beck, P. W., Handwerker, H. O., Zimmermann, M.: Nervous outflow from the cat's foot during noxious radiant heat stimulation. *Brain Res.* 67, 373 (1974).
- (2) Dickhaus, H., Pauser, G., Zimmermann, M.: Hemmung im Rückenmark. Ein neurophysiologischer Wirkungsmechanismus bei der Hypalgesie durch Stimulations-Akupunktur. *Wien. Klin. Wschr.* 90, 59 (1973).
- (3) Dudel, J.: Erregung von Nerv und Muskel. In: *Physiologie des Menschen*. Hrsg. R. F. Schmidt, G. Thews. S. 7. Springer, Berlin 1977.
- (4) Foerster, O.: Die Leitungsbahnen des Schmerzgefühls und die chirurgische Behandlung der Schmerzzustände. *Brun's Beitr. klin. Chir.* 360 (1927), *Ref. Klin. Wschr.* 6, 470 (1927).
- (5) Gasser, H. S., Grundfest, H.: Axon diameters in relation to the spike dimensions and the conduction velocity in mammalian A-fibers. *Amer. J. Physiol.* 127, 393 (1939).
- (6) Handwerker, H. O., Iggo, A., Zimmermann, M.: Segmental and supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious stimuli. *Pain* 1, 147 (1975).
- (7) Hassler, R.: Die zentralen Systeme des Schmerzes. *Acta neurochir.* 8, 353 (1960).
- (8) Keele, G. A., Armstrong, D. (eds.): *Substances Producing Pain and Itch*. Arnold, London 1964.
- (9) Mayer, D. J., Price, D. D.: Central nervous system mechanisms of analgesia. *Pain* 2, 379 (1976).
- (10) Melzack, R.: Trigger Points and Acupuncture Points for Pain: Correlations and Implications. *Pain* 3, 3 (1977).
- (11) Pauser, G.: Experimentelle Ergebnisse zur Objektivierbarkeit der Akupunkturhypalgesie. In: *Schmerz und Schmerzbehandlung heute*. Hrsg. R. Frey, H. U. Gerbershagen. S. 145. Fischer, Stuttgart-New York 1977.
- (12) Perl, E. R.: Myelinated afferent fibres innervating the primate skin and their response to noxious stimuli. *J. Physiol.* 197, 593 (1968).
- (13) Schmidt, R. F.: Somato-viscerale Sensibilität. Hautsinne, Tiefensensibilität, Schmerz. In: *Physiologie des Menschen*. Hrsg. R. F. Schmidt, G. Thews. S. 206. Springer, Berlin 1977.
- (14) Schrör, K.: Biochemische Aspekte des Schmerzes. In: *Schmerz und Schmerzbehandlung heute*. Hrsg. R. Frey, H. U. Gerbershagen. S. 27. Fischer, Stuttgart-New York 1977.
- (15) Struppler, A., Hiedl, P.: Anatomie der schmerzleitenden und schmerzverarbeitenden Systeme des Menschen. In: *Schmerz und Schmerzbehandlung heute*. Hrsg. R. Frey, H. U. Gerbershagen. S. 1. Fischer, Stuttgart-New York 1977.
- (16) Struppler, A., Belau, C.: Funktionell-anatomische Grundlagen des im Schulter-Arm-Bereich empfundenen Schmerzes. In: *Nacken-Schulter-Arm-Syndrom*. Hrsg. R. Kocher, D. Gross, H. E. Kaeser. Stuttgart-New York 1980.
- (17) Zimmermann, M.: Physiologische Grundlagen von Nociception, Schmerz und Schmerzbehandlung. In: *Schmerz und Schmerzbehandlung heute*. Hrsg. R. Frey, H. U. Gerbershagen. S. 11. Fischer, Stuttgart-New York 1977.
- (18) Zimmermann, M., in: *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol. 3. Eds. J. J. Bonica, D. G. Albe-Fessard, J. C. Liebkind. Raven Press, New York 1979.
- (19) Zimmermann, M.: Physiologische Mechanismen von Schmerz und Schmerztherapie. *Triangel, Sandoz-Zeitschrift für Med. Wiss.* 20, 7 (1981).

Notizen

Tropenmedizinische Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie, Schweizerischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie und Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft in Garmisch-Partenkirchen am 22. und 23. April 1983

Generalthemen: 1. Epidemiologie, Diagnose, Prophylaxe und Bekämpfung tropischer Parasitosen: a) Afrikanische Trypanosomiasis, b) Leishmaniosen, c) Bilharziose, d) Onchozerkose. 2. Importierte Virusinfektionen. 3. Neue Impfstoffe. 4. Intermediate Technology. 5. Durch Zecken übertragene Krankheiten. 6. Freie Themen.

Tagungsleitung: Die Vorsitzenden der 3 wissenschaftlichen Gesellschaften.

Örtliche Tagungsleitung: Prof. Dr. Dr. h. c. J. Boch, Vorstand des Institutes für Vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie der Universität München, Leopoldstraße 5, D-8000 München 40.

Vorläufiges Programm:

Donnerstag, 21. April 1983: Anreise.

Freitag, 22. April 1983: 9.00 Uhr: Eröffnung, 9.30 bis 12.30 Uhr: Wissenschaftliches Programm. 14.30 bis 18.00 Uhr: Wissenschaftliches Programm. 19.30 Uhr: Gemeinsames Abendessen.

Samstag, 23. April 1983: 9.00 bis 16.00 Uhr: Wissenschaftliches Programm.

Sonntag, 24. April 1983: Rückreise.

Anmeldung: a) Einreichung der Themen für Kurzreferate (maximal 10 Minuten) zu den Generalthemen 1 bis 6 bis 1. Dezember 1982 an die jeweiligen Sekretäre. b) Einreichung der Kurzfassungen bis 15. Februar 1983 an Prof. Dr. Dr. h. c. J. Boch, Leopoldstraße 5, D-8000 München 40. c) Die Anmeldeformulare zur Tagung selbst werden mit den Programmen Mitte Jänner 1983 versandt.