

1 Physiologische Grundlagen von Nozizeption und Schmerz

Hans-Georg Schaible

1.1 Nozizeption und Schmerz

Nozizeption ist die Erkennung und Verarbeitung von gewebeschädigenden (noxischen) Reizen durch das Nervensystem, spezifisch durch das nozizeptive Nervensystem. Zum nozizeptiven Nervensystem gehören die sensorischen Nervenfasern der peripheren Nerven, die in den Organen bzw. Geweben noxische Reize aufnehmen und kodieren (periphere Nozizeptoren, s. Kap. 1.2), und die Nervenzellen und Nervenbahnen im Zentralnervensystem, die diese Reize verarbeiten (nozizeptive Neurone des Zentralnervensystems, s. Kap. 1.3).

Schmerz ist die spezifische subjektive Sinnesempfindung, die durch Nozizeption ausgelöst wird. In vielen Fällen spiegelt der Schmerz die Nozizeption wider. Allerdings wird der Schmerz als subjektive Sinnesempfindung durch zusätzliche Faktoren beeinflusst, z.B. Erwartungshaltung, Angst, Depression etc.

1 Physiologische Grundlagen von Nozizeption und Schmerz

Man geht daher heute von einem Schmerzmodell aus, bei dem neben nozizeptiven (biologischen) auch psychische und soziale Faktoren eine Rolle spielen.

Durch solche Einflüsse können erhebliche Diskrepanzen zwischen dem Ausmaß der Nozizeption und der Stärke des empfundenen Schmerzes entstehen.

Die Sinnesmodalität Schmerz hat physiologischerweise eine Warnfunktion, die für die Aufrechterhaltung der Körperintegrität erforderlich ist. Als subjektive Sinnesempfindung ist sie an das Bewusstsein gebunden. Gerade für den chirurgischen Bereich ist von Bedeutung, dass trotz der Schmerzausschaltung zahlreiche nozizeptive Vorgänge ablaufen, die Langzeitwirkungen entfalten können.

Die Ausschaltung von Schmerzen durch Allgemeinnarkose führt nicht dazu, dass die nozizeptiven Vorgänge ebenfalls völlig ausgeschaltet sind.

Der Schmerz kann allerdings bei Patienten mit chronischen Schmerzen seine ursprüngliche Bedeutung als Warnempfindung verlieren und als sinnlose Qual empfunden werden. Daher muss nach Möglichkeit verhindert werden, dass akuter Schmerz zu einem chronischen Schmerz wird.

1.2 Periphere Nozizeptoren

Hierbei handelt es sich um Nervenfasern mit dünn myelinisierten (A δ -Fasern) oder unmyelinisierten Axonen (C-Fasern). Die Zellkörper liegen im Spinalganglion. Im Gewebe

1.2 Periphere Nozizeptoren

liegen die sensorischen Endigungen, die die noxischen Reize aufnehmen. Diese Endigungen erscheinen als freie Nervenendigungen ohne besondere Strukturmerkmale. Die zum Rückenmark ziehenden zentralen Fortsätze aktivieren über Synapsen die nozizeptiven Neurone des Rückenmarks (s. Abb. 1).

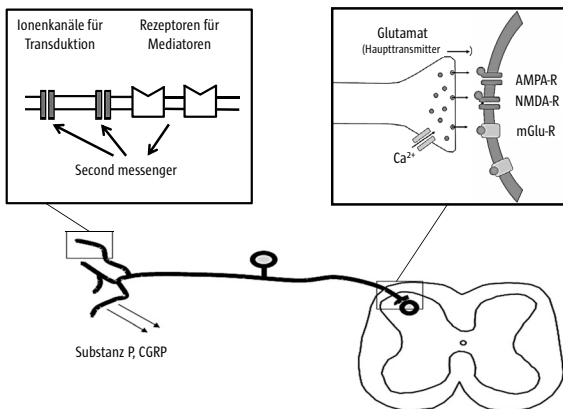


Abb. 1 Schematische Darstellung einer nozizeptiven sensorischen Nervenfasers mit der sensorischen Endigung im Gewebe und ihrer synaptischen Endigung an einem nozizeptiven Neuron des Rückenmarks. Der Inset links oben zeigt schematisch einen Membranausschnitt aus der Nozizeptormembran mit Ionenkanälen für die Transduktion und Rezeptoren für Entzündungsmediatoren. Der Inset rechts oben zeigt schematisch eine Synapse mit der präsynaptischen Endigung des Nozizeptors und der postsynaptischen Membran des Rückenmarkneurons. In dieser Membran sind die Rezeptoren für Glutamat dargestellt. AMPA-R und NMDA-R sind Ionenkanäle, die durch Glutamat geöffnet werden, mGlu-R ist ein metabotroper Glutamatrezeptor.

1 Physiologische Grundlagen von Nozizeption und Schmerz

Die meisten Nozizeptoren sind *polymodal* und reagieren auf noxische mechanische Reize (schmerzhaften Druck, Quetschen oder Einschneiden des Gewebes), noxische thermische Reize (Hitze oder Kälte) und chemische Reize. Für diese Reize gibt es in der sensorischen Endigung spezifische Sensormoleküle (spezialisierte Ionenkanäle für die Transduktion), die durch solche Reize geöffnet werden (s. Abb. 1). Nach Öffnung eines solchen Ionenkanals entsteht in der Endigung eine Depolarisation, die nachfolgend zur Auslösung von Aktionspotenzialen führt. Letztere wandern über das Axon zur Synapse im Rückenmark. Da der Nozizeptor speziell und selektiv noxische Reize erkennen soll, hat er eine „hohe Erregungsschwelle“: Im normalen Gewebe werden die Ionenkanäle nur bei noxischen oder nahezu noxischen Reizintensitäten geöffnet. Bei Erkrankungen und Verletzungen wird die Erregungsschwelle allerdings gesenkt, was als Sensibilisierung bezeichnet wird (s. Kap. 1.6).

Nozizeptoren werden physiologischerweise durch intensive mechanische, thermische oder chemische Reize erregt. Bei peripherer Sensibilisierung kann die Reizschwelle gesenkt sein.

Ein Sensormolekül für noxische Hitzereize ist der Transient receptor potential Vanilloid 1- (TRPV1-)Ionenkanal. TRPV1 wird bei Einwirkung von Hitze auf das Gewebe geöffnet (die Schwelle liegt bei etwa 43 °C), und durch einen Einstrom von Natrium- und Calciumionen wird die Endigung depolarisiert. Der TRPV1-Ionenkanal kann auch durch Capsaicin und saure pH-Werte (< 5,9) geöffnet werden. Äthanol und diverse Entzündungsmediatoren (Arachidonsäureprodukte) ha-

1.2 Periphere Nozizeptoren

ben ebenfalls Einfluss auf die Kanalöffnungen, weswegen TRPV₁ als ein Schlüsselmolekül der Nozizeption angesehen wird. Die Ionenkanäle für andere Reizmodalitäten (z.B. noxische mechanische Reize) sind bisher nicht klar identifiziert, aber es werden andere Ionenkanäle aus der TRP-Familie für diese Funktion diskutiert.

Chemische Reize, z.B. Prostaglandine, Säure etc. können über verschiedene Wege Schmerzen auslösen. Entweder sie modulieren über Bindungsstellen direkt die Ionenkanäle (z.B. TRPV₁) oder sie binden an Membranrezeptoren in den sensorischen Endigungen, die dann in der Endigung Second messenger-Kaskaden anstoßen, die ihrerseits Ionenkanäle öffnen (s. Abb. 1). Solche Vorgänge sind bei der peripheren Sensibilisierung wichtig (s. Kap. 1.6).

Für die Auslösung von Aktionspotenzialen sind spannungsgesteuerte Natriumkanäle entscheidend. Sie werden durch Lokalanästhetika inaktiviert, und durch die Blockade der Fortleitung von Aktionspotenzialen wird Schmerzfreiheit erzielt. Allerdings werden durch Lokalanästhetika auch andere Nervenfasern blockiert, wodurch es zu Störungen der Berührungssensibilität etc. kommt.

Nozizeptoren können aus ihren Sensorendigungen im Gewebe auch Neuropeptide wie Substanz P und Calcitonin gene-related peptide (CGRP) freisetzen (s. Abb. 1). Diese Neuropeptide werden vom Zellkörper über das Axon in die Endigung transportiert. Werden sie bei Erregung des Nozizeptors freigesetzt, können sie über die Wirkungen an Gefäßen Vasodilatation, Plasmaextravasation und andere Effekte, z.B. das Einwandern von Makrophagen oder Degranulation von

Mastzellen auslösen. Dadurch entsteht eine *neurogene Entzündung*.

1.3 Nozizeptive Neurone des Zentralnervensystems

Dazu gehören nozizeptive Neurone des Rückenmarks, des Hirnstamms und des thalamokortikalen Systems. In diesen Nervenzellen werden die noxischen Reize aus der Peripherie verarbeitet.

Nozizeptive Nervenzellen des Rückenmarks werden durch periphere Nozizeptoren synaptisch erregt. Der Transmitter ist vor allem Glutamat und peptiderge Nozizeptoren setzen zusätzlich auch Substanz P und CGRP frei (s. Abb. 1). Nozizeptive Rückenmarkszellen haben die Aufgabe, über aufsteigende Nervenbahnen, insbesondere über den Tractus spinothalamicus, das thalamokortikale System über das Einwirken eines noxischen Reizes zu informieren. Andere nozizeptive Zellen des Rückenmarks sind als lokale Interneurone in segmentale motorische und vegetative Reflexbögen eingebunden. Solche Reflexbögen bewirken z.B. eine Wegziehbewegung einer Extremität bei Einwirkung eines noxischen Reizes. Da viele nozizeptive Nervenzellen des Rückenmarks ihren synaptischen Eingang aus mehreren Organen bzw. Geweben erhalten (man spricht von Konvergenz), ist die Herkunft der noxischen Reize für das Gehirn häufig nicht eindeutig. Dies kann zu „übertragenen Schmerzen“ führen, bei denen die Schmerzempfindung nicht dorthin lokalisiert wird, wo die Nozizeption stattfindet. Dies ist besonders bei Erkrankungen der Viszera der Fall.

1.3 Nozizeptive Neurone des Zentralnervensystems

Nozizeptive Neurone des thalamokortikalen Systems erzeugen den bewussten Schmerz, sofern das Gehirn im Wachzustand ist. Der Schmerz hat einen sensorisch-diskriminativen und einen affektiv-emotionalen Aspekt. Sensorisch-diskriminativ bedeutet die Identifizierung eines noxischen Reizes hinsichtlich seiner Lokalisation, Dauer und Intensität. Dafür ist das *Laterale thalamokortikale System* zuständig, das aus Umschaltneuronen im lateralen Thalamus und den Gebieten SI und SII im postzentralen Gyrus besteht. Der affektiv-emotionale Aspekt ist für die Leidenskomponente des Schmerzes verantwortlich. Er wird im *Medialen thalamokortikalen System* erzeugt, das aus Umschaltneuronen im zentralen und medialen Thalamus, Teilen des anterioren Gyrus cinguli, der Insel und des präfrontalen Kortex besteht (s. Abb. 2a).

Weitere nozizeptive Nervenbahnen ziehen zu den parabrachialen Kernen des Hirnstamms, und von dort aus werden die Amygdala und der Hypothalamus aktiviert. Die Amygdala sind ein wichtiges Kerngebiet für die Erzeugung von Emotionen, speziell von Furcht. Aufsteigende Nervenfasern, die vor allem in der *Formatio reticularis* enden, erzeugen Wachheit. Ein Teil der aufsteigenden Fasern aktiviert die schmerzhemmenden (antinozizeptiven) absteigenden Systeme (s. Kap. 1.4).

Im Gehirn sind verschiedene Zentren für Lokalisation und Intensitätswahrnehmung von Schmerz, für seine emotionale Komponente sowie für Aufmerksamkeits- und Fluchtreaktionen verantwortlich.

1 Physiologische Grundlagen von Nozizeption und Schmerz

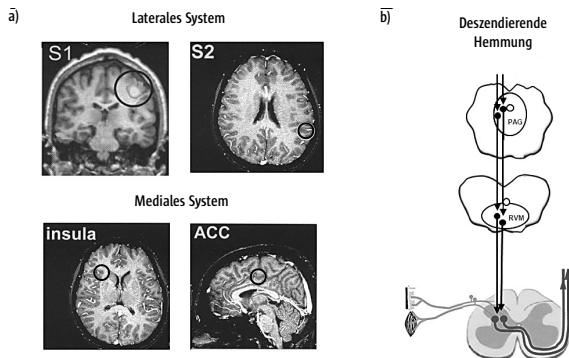


Abb. 2 a) Kortikale Schmerzmatrix mit dem Laterales System (in S1 und S2 im Gyrus postcentralis) für die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes und mit dem Medialen System (Insula und Gyrus cinguli anterior, ACC) für die affektiv-emotionale Komponente des Schmerzes. b) Vom Hirnstamm absteigendes Hemmsystem, das die nozizeptive Verarbeitung im Rückenmark dämpft. Der Ausgang liegt im Periaquäduktalen Grau (PAG), von dem Fasern zur rostraventralen Medulla (RVM) absteigen. Von dort steigen Axone im dorsolateralen Funiculus zum Rückenmark ab. Das PAG kann vom Kortex aus aktiviert werden.

1.4 Endogene antinozizeptive Systeme

Auf jeder Ebene des nozizeptiven Systems können nozizeptive Nervenzellen gehemmt werden. Dies wird durch körpereigene Systeme bzw. Mediatoren erreicht, und auf diese Weise kontrolliert das Nervensystem bis zu einem gewissen Grade das Ausmaß von Nozizeption und Schmerz. Außerdem können diese Systeme therapeutisch genutzt werden.

1.4 Endogene antinozizeptive Systeme

Periphere Nozizeptoren besitzen neben Ionenkanälen und Rezeptoren für die Erregung auch Rezeptoren für Mediatoren, die Nervenzellen hemmen. Dazu gehören körpereigene Opioide und Somatostatin und andere. Auch zahlreiche nozizeptive Neurone des Zentralnervensystems besitzen Rezeptoren für Opioide und andere hemmende Mediatoren, so dass auf jeder Ebene eine Balance zwischen erregenden und hemmenden Mechanismen gegeben ist.

Ein spezielles System für die Antinozizeption hat seinen Ursprungsort in Hirnstammkernen, nämlich im **periaquäduktalen Grau (PAG)** und im **Nucleus raphe magnus (NRM)**. Von diesen Kernen steigen Fasern im dorsolateralen Funiculus des Rückenmarkes ab und unterdrücken dort mit Hilfe von Interneuronen die Verarbeitung nozizeptiver Informationen (s. Abb. 2b). Das PAG und der NRM bewirken eine tonische *deszendierende Hemmung*. Zusätzlich gibt es einen absteigenden Hemmungsmechanismus, der als *descending noxious inhibitory control (DNIC)* beschrieben wird. Dieses wird durch noxische Reize aktiviert. Die absteigenden Systeme können vom Kortex aus aktiviert oder moduliert werden. Dies ist eine wichtige Grundlage dafür, dass Schmerzen vom Kortex aus beeinflusst werden können, z.B. beim *Placeboeffekt*.

Körpereigene Hemmmechanismen modulieren die Schmerzwahrnehmung. Sie können sowohl endogen als auch durch äußere Interventionen (z.B. bestimmte Medikamente) aktiviert werden.

1.5 Nozizeptiver und neuropathischer Schmerz

Man unterscheidet grundsätzlich nozizeptive Schmerzen (Gewebeschmerzen) und neuropathische Schmerzen (Nervenschmerzen) und versucht, die unter verschiedenen pathologischen Bedingungen entstehenden Schmerzen diesen Kategorien zuzuordnen. Ein nozizeptiver Schmerz entsteht, wenn der auslösende Schmerzreiz primär die sensorischen Endigungen von Nozizeptoren depolarisiert, er ist ein rezeptiver Schmerz. *Physiologischer Nozizeptorschmerz* entsteht durch noxische Reizeinwirkung auf normales Gewebe. *Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz* entsteht bei Entzündungen und Verletzungen. Er kann als *Ruheschmerz* auftreten (Schmerz in der Abwesenheit jeglicher absichtlicher Stimulation) und/oder als *Hyperalgesie* (verstärkte Schmerzintensität bei noxischer Reizung) und/oder *Allodynie* (Auftreten von Schmerz bei Reizintensitäten, die normalerweise unter der Schmerzgrenze liegen).

Der *neuropathische Schmerz* entsteht durch eine Verletzung oder Schädigung von Nervenfasern (z.B. bei Nervenverletzungen, bei metabolisch bedingten Nervenschädigungen, bei Kompression). Hierbei entstehen Aktionspotenziale häufig unphysiologischerweise im Bereich des Axons oder des Zellkörpers der Nozizeptoren (man spricht von *ektopen* Entladungen). Daher signalisiert dieser Schmerz nicht in erster Linie eine noxische Gewebereizung, und er wird als abnormal empfunden, weil er nicht aus der Einwirkung eines schmerzhaften Reizes entsteht. Er hat oft einen brennenden oder elektrischen Charakter, kann lang andauern oder in kurzen Episoden auftauchen (z.B. Trigemminusneur-