

**Dr.med. Ralph Schürer. D.O.M.**

**FA f. Allgemein- und Sportmedizin, Spezielle Schmerztherapie**

**Gesundheitszentrum am Olympiastützpunkt Potsdam**

**An der Pirschheide 28**

**14471 Potsdam**

tel. 0331 972188

fax 0331 900275

e-mail [schuerer@snafu.de](mailto:schuerer@snafu.de)

[www.schuerer-potsdam.de](http://www.schuerer-potsdam.de)

## **Rückenschmerzen - low back pain**

Stand 14.04.2022

## Inhaltsverzeichnis:

Unspezifische Rückenschmerzen - low back pain.....	1
Stand 03.2.2012.....	1
2. Pathophysiologie „unspezifischer“ Rückenschmerzen.....	4
2.1. Vorbemerkungen.....	4
2.1.1. Allgemeines, „red flags“.....	4
2.1.2. Definitionen.....	7
2.2. <i>neurales Kontrollsystem</i> .....	9
2.2.1. Neuropathophysiologische Grundlagen des Schmerzes.....	9
2.2.1.1. Peripherer Nerv.....	9
2.2.1.1.1. Nozizeptoren.....	10
2.2.1.1.2. Schmerzmediatoren / algogene Substanzen.....	19
2.2.1.1.2.1. Gewebsentzündung.....	19
2.2.1.1.2.2. Periphere Nervenverletzungen und neuropathischer Schmerz.....	29
2.2.1.2. neuropathischer Schmerz/DRG.....	36
2.2.2. Rückenmark.....	42
2.2.3. Chronifizierung auf Rückenmarksebene/ zentrale Sensibilisierung.....	51
2.2.4. Schmerzverarbeitung im ZNS.....	62
2.2.4.1. Schmerz und zentrale Strukturen.....	62
2.2.4.2. Deszendierende Hemmung/Aktivierung.....	76
2.2.4.3. Konzept der neurovaskulären Einheit (NVU).....	81
2.2.4.4. Placebo.....	82
2.2.5. tonisches motorisches System.....	84
2.3. <i>passives Subsystem: Bindegewebe und Wirbel</i> .....	85
2.3.1. Bandscheiben.....	86
2.3.1.1. Bandscheiben - Physiologie und Pathophysiologie.....	86
2.3.1.2. Bandscheibenprolaps.....	107

2.3.1.3. Discogener Schmerz.....	109
2.3.1.4. Radikulärer Schmerz.....	114
2.3.2. Degenerative Wirbelsäulenerkrankungen.....	118
2.3.2.1. Facettengelenke.....	118
2.3.2.2. Spondylarthrose.....	123
2.3.2.3. Foramenstenose / Stenose des lateralen Rezessus.....	128
2.3.2.4. Spinalkanalstenose.....	129
2.3.2.5. Spondylolyse und Spondylolisthesis.....	133
2.3.3. Skoliose.....	137
2.3.4. Dura.....	139
2.3.5. Ligamente.....	140
2.3.6. Faszien.....	147
2.4. aktives Subsystem (Muskulatur) und funktionelle Störungen.....	149
2.4.1. Funktionelle Störungen/ Verkettungssyndrome.....	149
2.4.2. Muskulatur.....	154
2.4.2.1. Vorbemerkungen.....	154
2.4.2.2. Physiologie.....	154
2.4.2.3. Triggerpunkte, referred Pain und Tenderpoints.....	165
2.4.2.4. Muskelatrophie bei LBP.....	169
2.4.2.5. Biomechanik.....	172
2.4.2.6. Funktionelle Anatomie – lumbale Muskulatur.....	176
2.4.2.7. Muskulatur und Rückenschmerzen.....	184
2.4.3. Haltung.....	188
2.4.4. Segmentale Dysfunktion.....	196
2.4.5. Beckengürtel.....	198
2.4.5.1 Subluxationen des Beckens.....	203
2.4.5.2. Sakroiliakale Dysfunktionen.....	205
2.4.5.3. Iliosakrale Dysfunktionen.....	207

2.4.5.4. Eingeschränkte sakroiliakale Atembeweglichkeit.....	208
2.4.5.5. Das allgemeine kompensatorische (universelle) Muster.....	208
2.4.5.6. Beckenschiefstand durch Beinlängendifferenz.....	210
2.4.6. Hüftgelenk.....	215
2.4.7. <i>Viszerosomatische und hormonelle Einflüsse</i> .....	215
2.5. Psycho – Soziale Faktoren.....	218
2.5.1. <i>Psychosomatische Faktoren</i> .....	218
2.5.2. <i>Psychosoziale Faktoren</i> .....	221
2.5.2.1. Allgemeines.....	221
2.5.2.1.1. Definitionen Schmerz.....	221
2.5.2.1.2. Yellow Flags.....	222
2.5.2.1.3. Psychophysiologische Aspekte.....	225
2.5.2.1.4. Einflussfaktoren des Schmerzverhaltens.....	228
2.5.2.1.5. psychiatrische Komorbidität.....	232
2.5.2.1.6. Psyche und Rückenschmerzen.....	233
2.5.2.2. Depression.....	235
2.5.2.3. Angst.....	238
2.5.2.4. Befürchtungen (worry)/ Katastrophisieren.....	240
2.5.3. Schmerzbewältigungsverhalten (Coping).....	241
2.5.4. Angst – Vermeidungs- (fear – avoidance) Modell.....	247
2.5.5. Avoidance – endurance – Modell.....	253
2.5.6. Somatisierung.....	254
2.6. <i>Genetik</i> .....	255
2.6.1. Gene und Schmerz.....	255
2.6.2. Gene und Pharmakogenetik.....	257
2.6.3. Gene und Rückenschmerzen.....	259

## 2. Pathophysiologie „unspezifischer“ Rückenschmerzen

### 2.1. Vorbemerkungen

#### 2.1.1. Allgemeines, Schmerzursachen

Schmerz ist mehr als ein unangenehmes Gefühl, das mit somatosensorischen Empfindungen verbunden ist. Schmerz ist ein wichtiges Signal, das zur Identifikation, Lokalisierung und Reaktion auf eine potentielle physische Bedrohung des Körpers führt, wobei die Erkennung und Lokalisierung eines nozizeptiven Stimulus und die darauf folgende Schmerzwahrnehmung weitgehend durch Aufmerksamkeit vermittelt wird (Legrain, 2011).

Merskey & Bogduk (1994) definierten Schmerz als unangenehme sensorische und emotionale Empfindung, die mit realer oder potentieller Gewebsschädigung verbunden ist oder so beschrieben wird („an unpleasant sensory or emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described of such damage“).

Williams & Craig (2016) schlagen folgende Aktualisierung vor: Schmerz ist eine belastende Empfindung, verbunden mit realer oder potentieller Gewebsschädigung mit sensorischen, emotionalen, kognitiven und sozialen Komponenten („pain is a distressing experience associated with actual or potential tissue damage with sensory, emotional, cognitive and social components“).

Eccleston (2018) weist auf die Unterschiede zwischen den englischen Ausdrücken „embodied“ und „embedded“ in der Beschreibung von Schmerzen hin. Unter „embodied“ (konkrete Form geben, verkörpern, darstellen, umfassen) versteht er Schmerzen, die stets als physisch, als körperlich und innerhalb dessen biologischer Grenzen empfunden werden. Mit „embedded“ ((ein)betten, (ein)lagern, verankern) bezeichnet er das, was wir nur kennen, das wir als Schmerz empfinden, weil wir uns innerhalb interagierender sozialer, kultureller und linguistischer Systeme befinden, die strukturieren, was über Schmerzen sagbar und zu wissen ist.

Sullivan (2001) weist darauf hin, dass zur Schmerzempfindung mentale (z.B. Abneigung, Aversion) und physische Elemente wie die Lokalisation gehören. Außerdem verstehen wir unseren Schmerz und den Anderer in Ausdrücken sozial kategorisierten Schmerzverhaltens, was bedeutet, dass mentaler und physischer Schmerz nur gemeinsam verstanden werden können, wenn deren gemeinsame interpersonelle Wurzeln verstanden werden.

Die systematische Beschäftigung mit dem Schmerz wird meist auf die Erklärung der Schmerzwahrnehmung von Rene Descartes (1662) zurückgeführt, der im Prinzip sagte, dass eine Schädigung des Körpers neurale Schmerzbahnen stimuliert, die die Informationen direkt zum Gehirn leiten. Nach diesem Modell wäre das Ausmaß der Schmerzen direkt proportional der Schädigung des Gewebes.

1965 stellten Melzack und Wall ihre Gate – Control – Theorie vor, deren Hauptaussage ist, dass die Transmission von Nervenimpulsen afferenter Fasern zu Zellen des Rückenmarks auf Rückenmarksebene durch Hemmmechanismen in der Substantia gelatinosa durch die relative Aktivität dünner und dicker Fasern und durch deszendierende Impulse vom Gehirn moduliert wird (Melzack & Wall, 1965). Das bedeutet, dass die Schmerzwahrnehmung durch physiologische und psychologische Faktoren bestimmt wird. Sullivan (2008) kritisiert an dieser Theorie vor allem, dass bei allen Fortschritten das „Aktionssystem“ auf die Rückenmarksebene gelegt wird und sich das

Verhalten als Reflex äußert. Außerdem stammen die zugrunde liegenden Erkenntnisse ausschließlich aus Tierversuchen. In einem lesenswerten Kommentar zur Gate-Kontroll-Theorie verweist Mendell (2014) darauf, dass diese Theorie auf den elektrophysiologischen Kenntnissen dieser Zeit beruht, und, auch wenn einzelne Vorhersagen nicht zutreffend waren, die Erforschung der Schmerzverarbeitung wesentlich beeinflusst hat.

1968 führten Melzack & Casey das Konzept der Multidimensionalität des Schmerzes ein, das sich bis heute bewährt hat (Moayed, 2014), wobei diese Idee bereits im antiken altsyrischen „Buch der Medizin“ (etwa 200 vor Christi, Budge, 2002) erscheint. Die aktuelle Definition umfasst 3 Dimensionen: die sensorisch-diskriminative (Intensität, Lokalisation, Qualität und Dauer), die affektiv-motivationale (Unangenehmheit und die daraus resultierende Fluchtreaktion) und die kognitiv-evaluative (Bewertung, kultureller und / oder religiöser Wert, Bewusstseinszustand (cognitive state)). Obwohl diese 3 Dimensionen miteinander interagieren, lassen sie sich experimentell voneinander trennen (Moayed, 2014).

1999 stellte Melzack das „Neuromatrix“ – Modell des Schmerzes vor (Melzack, 1999, 1999a), das die dynamischen Interaktionen verschiedener Hirnareale für die Schmerzwahrnehmung betont, was die Gate – Kontroll – Theorie wesentlich erweitert, die Rolle des Verhaltens im System des Schmerzes jedoch außer Acht lässt (Sullivan, 2008).

In den letzten 20 Jahren entwickelten sich biopsychosoziale Modelle, die die Aufmerksamkeit auf psychologische und soziale Einflussgrößen richteten, das Schmerzverhalten jedoch als Konsequenz verschiedener kognitiver, emotionaler und sozialer Einflüsse auffasst, nicht jedoch als integralen Bestandteil des schmerzverarbeitenden Systems. Sullivan (2008) entwickelte daraus das biopsychomotorische Schmerzmodell, in dem bewusste und unbewusste motorische Reaktionen auf den Schmerz im Kontext sowohl biopsychosozialer Schmerzverarbeitung auch aus evolutionärer Sicht gesehen werden.

2015 publizierten die renommierten Schmerzforscher Lorimer Moseley und Johan Vlaeyen ihre Ungenauigkeits (imprecision)-Hypothese chronischer Schmerzen. Zusammengefasst stellt die Ungenauigkeitshypothese Schmerz als konditionierte Reaktion auf die multisensorischen und bedeutsamen Ereignisse dar, die regelmäßig während eines nozizeptiven Inputs geschehen oder diesem vorausgehen. Darüber hinaus führt das ungenaue Speichern (encoding) dieser multisensorischen und aussagekräftigen Ereignisse zu einer Übergeneralisierung der Reizantwort, so dass aus einem adaptativen und schützenden Prozess maladaptativer, belastender (distressing) und behindernder chronischer Schmerz wird. Eine detaillierte Darstellung dieser Theorie findet sich in Kapitel 2.5.2.1.1..

Nach Eccleston (2018) sollte man Schmerz als Teil eines generellen Schutzsystems ansehen, das auf die Erhaltung einer Homöostase des Verhaltens abzielt und drei Ebenen beinhaltet. Im untersten Level 1 bezieht sich der Schutz auf physiologische Veränderungen, die weitgehend außerhalb unseres Bewusstseins stattfinden. Hier erinnert Eccleston an Armstrong (1962), der zwischen transitiven und intransitiven Sinnen unterschied: transitive Sinne richten sich auf ein externes Objekt, dazu gehören Balance, Bewegung oder Temperatur, sie existieren unabhängig davon, ob wir sie wahrnehmen oder nicht. Intransitive Sinne wie Juckreiz, Ermüdung oder Schmerz existieren nur in unserer Wahrnehmung. Bei Schmerzen haben wir nach Eccleston die Idee von unterbewusstem Schmerz und von Nozizeption ohne Schmerz (Borsook et al., 2018) akzeptiert. Möglicherweise wird ein Teil der Nozizeption, die hätte zu Schmerz werden können, der Erreichung höherer Ziele in einem zielgerichteten Verhalten geopfert. Im Level 2 der Schutzmechanismen findet stets eine

schmerzbedingte Unterbrechung, eine bedrohliche Unterbrechung führt stets zu einer Schutzreaktion. Die Entwicklung von Nozizeption zu Schmerz erfordert die gleichzeitige Entwicklung einer Grenze, einer Schmerzschwelle. Wir wissen heute, dass ein Schmerzsignal die größte Chance hat, Aufmerksamkeit zu erregen, wenn es neu ist, von unvorhersehbarer Dauer oder bedrohlich, wenn es von jemandem mit hoher somatischer Aufmerksamkeit (starker Achtsamkeit auf den eigenen Körper, d.Ü.), Furcht vor Schmerzen und/oder Sorgen wegen der Schmerzen wahrgenommen wird. Im Level 3 kommt es dann zu einer Dissoziation des Schmerzes, wenn jemand die Möglichkeiten des Level 2 nicht einsetzen kann oder will, beispielsweise im Extremsport (Eccleston, 2018).

Bisher werden Schmerzen entweder als nozizeptiv, d.h. durch die lokale Erregung von Nozizeptoren bedingt, oder als neuropathisch, durch Erkrankung oder Verletzung des somatosensorischen Systems verursacht, unterteilt. Die Terminology Task Force der IASP schlägt jetzt die Einführung einer dritten Kategorie von Schmerzen für Schmerzen, die weder eindeutig als nozizeptiv noch als neuropathisch klassifiziert werden können, vor. Dazu gehören neben unspezifischen Rückenschmerzen auch die Fibromyalgie, CRPS Typ I und funktionelle viszerale Schmerzen (Kosek et al., 2016). Nach Auffassung des Verfassers sind zumindest unspezifische Rückenschmerzen als nozizeptive Schmerzen zu klassifizieren, da hier regelmäßig funktionelle Störungen mit Fehlstellungen von Wirbeln und / oder Beckengürtel mit Fehlbelastungen von Ligamenten, Muskeln, Gelenkkapseln und Faszien nachweisbar sind, sind auch nervale Strukturen betroffen, entsteht eine neuropathische Komponente.

### **Schmerzsachen**

Die meisten Patienten mit chronischen Rückenschmerzen haben nach Auffassung verschiedener Autoren keine identifizierbare Ursache dafür (White & Gorden, 1982, Fordyce, 1979) und/oder bekommen keine spezifische Diagnose (Nachemson & Jonsson, 2000, Scott et al., 2003), ein klares Konzept der Pathogenese des Schmerzes besteht nach einigen Autoren nur in 5 – 15 % (Spitzer et al., 1987, Koes et al., 2001). Nach Fordyce (1995) können Rückenschmerzen aus vielen Ursachen und Strukturen entstehen und sich tatsächlich aus einer Anzahl von eigenständigen und sich teilweise überlappenden Bedingungen entwickeln, die jeweils unterschiedliche therapeutische und rehabilitative Maßnahmen erfordern. Für Nacken- und Rückenschmerzen wurden mehr als 50 kausale Entitäten beschrieben (Nachemson & Vingard, 2000). Rückenschmerzen können nozizeptiven oder neuropathischen Charakters sein, häufig bestehen Mischformen, weshalb im Folgenden auch auf das große Feld der neuropathischen Schmerzen in ihrer Pathophysiologie und Therapie eingegangen werden muss. Nach Devereaux (2004) entsteht ein lokaler Rückenschmerz als Folge muskuloligamentärer Verletzungen, von Degeneration oder einer Kombination beider Ursachen.

Die Neurobiologie sieht nach Casser et al. (2012) vier grundsätzliche Möglichkeiten zur Entstehung von sogenannten nichtspezifischen Kreuzschmerzen: (1) Sensibilisierung von peripheren Nozizeptoren in Gelenken, Faszien, Band- und Bandscheibenstrukturen der Wirbelsäule, seronegative Spondylarthritis, erosive Osteochondrosen; (2) Irritation und Sensibilisierung von sog. „deep somatic afferences“ in tiefen muskulären Strukturen, die nozireaktiv oder primär im Sinne der Überlastung aktiviert sein können; (3) Konvergenzphänomene mit nozizeptiven Einstrom aus Strukturen, die nicht dem System Wirbelsäule zugehören, im Sinne übertragener Schmerzen vertebrae wahrgenommen werden und (4) Defizite der zentralnervösen Schmerzhemmung und Verstärkung der damit verbundenen zentralen Sensibilisierung, die zu Schmerzempfindung und –zunahme im Kreuz führen können.

Unter den Rückenschmerzen behandelnden Therapeuten gibt es nach Fourny et al. (2011) 3 hauptsächliche Denkschulen: Die Theorie eines Schmerzgenerators, der mit interventionellen und chirurgischen Methoden behandelt wird, die kognitiv – verhaltenstherapeutische Schule konzentriert sich auf psychogene und motivationale Faktoren und das Rehabilitationsmodell zielt auf muskuläre Dysfunktionen und Haltungstörungen. Daneben versucht die manualtherapeutische Schule eine funktionsgestörte Wirbelsäule und ihre gestörten Segmente zu behandeln und die Opiat-/Analgetika – Richtung vertritt ein Schmerz- Dysfunktionsmodell.

Behandlungsergebnisse bei Rückenschmerzen sind stark mit biologischen, psychologischen und sozialen Gegebenheiten verbunden, die außerhalb der „degenerierten Bandscheibe“ liegen (Weiner, 2008).

Aktuell wächst das Verständnis für funktionelle Störungen als Ursache von Rückenschmerzen, wie der Titel eines Medizinreports im Deutschen Ärzteblatt zum Deutschen Schmerz- und Palliativtag 2008 (Leinmüller, 2008) zeigt: „Rückenschmerzen: Der größte Teil ist myofaszial bedingt“.

Von Heymann (2013) unterscheidet dagegen zwischen Bewegungsdysfunktionen, bei denen typischerweise schmerzhafte Bewegungseinschränkungen im Zusammenhang mit verschiedenen Gewebestrukturen wie Facettengelenken, Muskulatur, SIG oder Bandscheibe vorliegen und Bewegungskontrolldysfunktionen, bei denen die Beweglichkeit nicht eingeschränkt ist, aber der Rücken bei gehaltenen Positionen schmerzt. Von Heymann (2013) vermutet einen Zusammenhang zwischen Bewegungskontrolldysfunktionen und Körperwahrnehmung.

Es ist bekannt, dass sich chronische Rückenschmerzen bei Patienten mit degenerierten Bandscheiben viel häufiger entwickeln, wenn diese zum Untersuchungszeitpunkt ein starkes Angst-Vermeidungsverhalten aufweisen, unter psychologischem Stress stehen (was mit einer Hemmung der GABA-Wirkung zusammenhängt, s.u.), vom Arbeitgeber finanzielle Entschädigung für den Bandscheibenschaden verlangen oder sich wegen finanzieller Vorteile in einem Rechtsstreit befinden und einen unbefriedigenden Job haben (Carragee, 2005). Diese und andere psychologische Faktoren korrelieren eng mit den Behandlungsergebnissen, nach Weiner (2008) mehr als jeder bekannte pathophysiologische Befund.

Ein interessantes Modell zur Entstehung von Rückenschmerzen stammt aus der Yale University (Panjabi et al., 1992), wonach sich 3 Subsysteme gegenseitig beeinflussen:

- passives Subsystem: Wirbel und Facettengelenke, Ligamente, Bandscheiben
- aktives Subsystem: Muskeln und Sehnen, die um die Wirbelsäule herum angeordnet sind
- Kontroll – Subsystem: Nervenleitung und Feedbackmechanismen.

Dieses Modell muss nach Ansicht des Verfassers dieser Arbeit um das psycho – soziale Subsystem erweitert werden, wobei sich in der aktuellen Hirnforschung hier Verbindungen zwischen physiologischen Vorgängen in bestimmten Hirnregionen und psychologischen Variablen zeigen.

Eine Dysfunktion in einem dieser Subsysteme kann zu einer Instabilität der Wirbelsäule und damit zu Verletzungen und Schmerzen führen. In einer aktuellen Übersicht schlägt Panjabi (2006) den Bogen von einer Aktivierung von Nozizeptoren durch eine abnormale Mechanik der Wirbelsäule (White & Gordon, 1982) über Entzündung (Cavanaugh et al., 1997, Burke et al., 2002), Stoffwechselstörungen, insbesondere Biochemie und Ernährung (Brown et al., 1997), immunologische Faktoren (Palmgren et al., 1996), Veränderungen an Endplatten (Brown et al., 1997) und Bandscheiben (Osti et al., 1990,1992) und neuralen Faktoren wie dem Einwachsen von Nerven in die geschädigte Bandscheibe

(Freemont et al., 1997, 2002) zu traumatischen Schädigungen, die als einzelnes Trauma oder kumulative Mikrotraumen Bandstrukturen schädigen können. In diesem Zusammenhang sind aus biomechanischer Sicht die Lage diverser Rotationsachsen und deren Verschiebungen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen interessant (Hafer et al., 1991, Kettler et al., 2004).

Apkarian & Robinson (2010) stellen 2 konzeptuelle Modelle des Rückenschmerzes gegenüber: das Modell der Dysfunktion eines Endorgans (end-organ dysfunction model, EODM) und das Modell einer veränderten neuralen Systemreaktion (altered nervous system processing models, ANSPM). Dabei existieren verschiedene Domänen, die für die beiden Modelle relevant sind und auf die in den entsprechenden Abschnitten dieser Arbeit mit eingegangen wird: (1) Die Existenz eines bestimmten Ereignisses, das die Symptome verursacht hat, (2) Symptome, die mit einer gut definierten biologischen Abnormalität korrelieren, (3) Genetik, (4) Gleichzeitigkeit mit anderen Schmerzsyndromen (5) Gleichzeitigkeit mit emotionalen Dysfunktionen, (6) Nachweis einer abnormalen Funktion des Nervensystems und (7) Ansprechen auf eine Therapie.

Für die Therapie ist es von Bedeutung, zwischen nozizeptivem und neuropathischem Schmerz zu unterscheiden. Nozizeptorschmerzen sind zeitbegrenzt und schwere Nozizeptorschmerzen sprechen normalerweise auf die Behandlung mit Opiaten an. Neuropathischer Schmerz ist oft chronisch und spricht weniger gut auf eine Opiattherapie an. Allodynie, d.h. Schmerz, der von einem normalerweise nicht schmerzerregenden Stimulus erzeugt wird, ist ein häufiges Symptom neuropathischen Schmerzes (Govoni et al., 2008).

König (2009) vertritt die These, dass Dysfunktionen ein pathologisches Afferenzmuster erzeugen können, das zentral als Schmerz interpretiert werden kann, ohne dass dazu unbedingt nozizeptive Afferenzen erforderlich sind.

In jüngster Zeit stelle Puta (2018) unspezifische Rückenschmerzen als dysfunktionelles komplexes neurophysiologisches Regelsystem vor, in dem Efferenzen, zu denen psychologische Variablen und Prädiktoren gehören, Afferenzen mit spinalen, zentralen und kortikalen Kontrollmechanismen und muskuloskelettale Strukturen und deren Muster involviert sind.

Auf das Konzept der „Yellow Flags“ wird im Kapitel 2.5. eingegangen.

Ältere Literatur siehe Gesamtliteraturverzeichnis

Beyer,L.	Chronische Rückenschmerzen und sensomotorische Kontrolle Manuelle Med 57 (2019)116 - 21
Borsook,D.	Youssef,A.M., Barakat,N., Sieberg,C.B., Elman,I. Subliminal (latent) processing of pain and its evolution to conscious awareness Neurosci Biobehavioral Rev 88 (2018)1 – 15
Casser,H.	Böhni,U., Locher,H.

- Translationale Forschung und Konsequenzen als Grundlage  
mechanismenorientierter Diagnostik und Therapie von  
schmerzkranken Patienten
- Schmerz 26 (2012)Suppl.1: 39 – 40
- Ecclestone,C. Chronic pain as embodied defence: implications for current  
and future psychological treatments
- Pain 159 (2018)S1: S17 - 23
- Kosek,E. Cohen,M., Baron,R., Gebhart,G.F., Mico,J.A., Rice,A.S.C.,  
Rief,W., Sluka,A.K.
- Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain  
states?
- Pain 157 (2016)1382 - 6
- Mendell,L.M: Pain classic. Special review: Constructing and deconstructing  
the gate theory of pain
- Pain 155 (2014)210 - 16
- Moayedi,M. Commentary: All roads lead to the insula
- Pain 155 (2014)1920 - 1
- Moseley,G.L. Vlaeyen,J.W.S.
- Beyond nociception: the imprecision hypothesis of chronic  
pain
- Pain 156 (2015)35 - 8
- Putz,C. Chronic back pain and sensory-motor control: a conceptual  
and computational framework for diagnostic and therapeutic  
approaches
- Habilitationsschrift; Fakultät für Sozial- und  
Verhaltenswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität  
Jena, Jena 2018 (zit. Beyer, 2019)
- Verhagen,A.P. Downie,A., Maher,C.G., Koes,B.W.
- Most red flags for malignancy in low back pain lack empirical  
support: a systematic review
- Pain 158 (2017)1860 - 8
- Williams,A.C. de C. Craig,K.D.
- Updating the definition of pain

Pain 157 (2016)2420 - 3

von Heymann,W.

Differenzialdiagnostik und Therapie des akuten  
Kreuzschmerzes

Manuelle Med 51 (2013)77 - 88

## 2.1.2. Definitionen

Bei vielen Patienten können wir die Mechanismen nicht identifizieren, durch die chronischer Rückenschmerz eine so negativen Einfluss auf das Leben vieler Menschen spielt. Solch ein Rückenschmerz wird oft als unspezifisch, idiopathisch, mechanisch oder instabilitätsbedingt bezeichnet, de facto kann er bei verschiedenen Personen auf unterschiedliche und vielseitige biologische und verhaltensbedingte Ätiologien zurückzuführen sein.

Im November 2007 wurden im Kyoto – Protokoll die aktuell geltenden Definitionen der International Association for the Study of Pain (IASP) festgelegt (Loeser & Treede, 2008). Im Folgenden werden die für das Verständnis der Pathophysiologie der Rückenschmerzen notwendigen Definitionen vorgestellt.

Schmerz ist eine unangenehme sensorische oder emotionelle Empfindung, die mit einer tatsächlichen oder potentiellen Gewebsschädigung verbunden ist oder in den Ausdrücken einer solchen Schädigung beschrieben wird. (Nach Schuh-Hofer & Treede (2012): Unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird).

Ein schädlicher Reiz („noxious stimulus“) ist ein tatsächlich oder potentiell gewebsschädigendes Ereignis.

Ein Nozizeptor ist ein sensorischer Rezeptor, der in der Lage ist, noxische Reize umzuwandeln und zu kodieren (transducing and encoding). Nichtnozizeptive Rezeptoren z.B. für Berührung oder Wärme, können auch auf noxische Stimuli reagieren, wenn diese ihre spezifische Empfindlichkeitsschwelle überschreiten, aber nur Nozizeptoren sind in der Lage, die spezifischen Informationen (z.B. Schärfe, Hitzeintensität im schmerzhaften Bereich) zu kodieren. Das heißt, ein Nozizeptor ist eine periphere Nervenendigung, die als sensorischer Rezeptor fungiert, in dem Reize in Generatorpotentiale umgewandelt und in Bündel von Aktionspotentialen kodiert werden.

Ein nozizeptives Neuron ist ein zentrales oder peripheres Neuron, das in der Lage ist, noxische Stimuli zu kodieren. Nichtnozizeptive Neurone, z.B. LT (low threshold, niedrighschwellige Neurone) können auch auf noxische Stimuli reagieren, da diese Stimuli ihre Reizschwelle überschreiten. Aber nur nozizeptive Neurone (HT: high threshold, WDR: wide dynamic range) sind in der Lage, die relevante Information dieser Stimuli wie z.B. die Schmerzintensivität oder Lokalisation zu kodieren. Neben den genannten WDR – Neuronen existieren im Hinterhorn noch spezifischere, schmerzspezifische Neurone (Price, 2013a)

Als Nozizeption wird der neurale Prozess von Kodierung und Verarbeitung (processing) noxischer Stimuli bezeichnet. Die Unterscheidung zwischen Nozizeption und Schmerz ist wichtig, da Schmerz ein subjektives Phänomen ist, während Nozizeption ein Gegenstand der Sinnesphysiologie ist.

Nozizeption ist die Grundlage vieler schmerzhafter Zustände, Schmerz kann auch ohne periphere Nozizeption auftreten.

Ein nozizeptiver Stimulus ist ein tatsächlich oder potentiell gewebsschädigendes Ereignis, das von Nozizeptoren umgewandelt und kodiert wird. Nozizeptive Stimuli sind von noxischen Stimuli zu unterscheiden, da es einige Arten von Gewebsschädigung gibt, die nicht von sensorischen Rezeptoren wahrgenommen werden und keine Schmerzen verursachen.

Als nozizeptiver Schmerz wird der Schmerz bezeichnet, der durch die Aktivierung von Nozizeptoren entsteht.

Neuropathischer Schmerz entsteht als direkte Konsequenz einer das somatosensorische System betreffenden Verletzung oder Erkrankung.

Der Ausdruck „noziplastischer Schmerz“ wurde von der IASP 2017 eingeführt. Noziplastischer Schmerz ist definiert als Schmerz, der durch eine veränderte Nozizeption entsteht, ungeachtet der fehlenden Evidenz für wirkliche oder befürchtete Gewebsschädigung, die die peripheren Nozizeptoren aktiviert oder einer fehlenden Evidenz für eine Erkrankung oder Schädigung des somatosensorischen Systems (Kosek et al., 2021).

Als Sensibilisierung (sensitization) wird die erhöhte Empfindlichkeit (responsiveness) von Neuronen auf ihren normalen Input oder deren Antwortbereitschaft auf normalerweise unterschwellige Reize bezeichnet. Zur Sensibilisierung gehören also eine Absenkung der Erregungsschwelle und eine Steigerung der Reizantwort bei überschwelligem Reizen. Spontane Entladungen oder die Vergrößerung des rezeptiven Feldes können ebenfalls vorkommen. Klinisch kann eine Sensibilisierung nur aus Phänomenen wie Hyperalgesie oder Allodynie abgeleitet werden.

Die periphere Sensibilisierung besteht in einer erhöhten Empfindlichkeit und verminderten Erregungsschwelle von Nozizeptoren für Stimulation ihres rezeptiven Feldes.

Die zentrale Sensibilisierung besteht in einer erhöhten Empfindlichkeit von nozizeptiven Neuronen des Zentralnervensystems hinsichtlich ihres normalen oder unterschwelligen afferenten Inputs.

Als Allodynie wird die Schmerzempfindung bei Reaktion auf einen nichtschmerzhaften Stimulus bezeichnet. Loeser & Treede (2008) weisen aber darauf hin, dass bekannt sein müsste, dass der Teststimulus keine Nozizeptoren aktivieren kann, was bisher nur für das tangential Bestreichen der Haut im Fall der dynamischen taktilen Allodynie bekannt ist.

Hyperalgesie ist eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit.

Hyperpathie: Nach der Taxonomie der IASP ist Hyperpathie ein schmerzhaftes Syndrom, das durch eine unnormale Schmerzreaktion auf einen Stimulus, speziell einen wiederholten Stimulus, bei einer erhöhten Schmerzschwelle beschrieben wird (IASP-pain.org, 1994). Nach Helme et al. (2018) kommt eine Hyperpathie nur bei neuropathischen Schmerzen vor, es ist jedoch nicht sicher, ob dieser Schmerztyp überhaupt existiert.

Als Schmerzschwelle wird die minimale Intensität eines als schmerzhaft empfundenen Stimulus bezeichnet.

Als Schmerztoleranzniveau wird die maximale Intensität eines Schmerz erzeugenden Stimulus bezeichnet, die eine Subjekt in einer gegebenen Situation bereit ist zu tolerieren.

Bogduk (2009) veröffentlichte 2009 im Pain eine Übersichtsarbeit zu Definitionen und Physiologie verschiedener Rückenschmerzen, denen die folgenden Ausführungen entnommen sind:

- nozizeptiver Rückenschmerz entsteht per Definitionem durch noxische Stimulation von Strukturen der Lendenwirbelsäule (LWS). Die Qualität des so bei gesunden Probanden provozierten Schmerzes wurde in verschiedenen Studien beschrieben: bei Rückenmuskeln (Kellgren, 1938) und interspinalen Ligamenten (Kellgren, 1939), bestätigt durch spätere Untersuchungen (Feinstein et al., 1954, Bogduk, 1980), an den Facettengelenken (Mooney & Robertson, 1976, McCall et al., 1979), der Iliosakralgelenken (Fortin et al., 1994) und der Dura mater (El Mahdi et al., 1981, Smyth & Wright, 1959). Die wichtigste Quelle experimentell induzierter Rückenschmerzen ist die posteriore Oberfläche der Bandscheibe (Falconer et al., 1948, Wiberg, 1947, Kuslich et al., 1991). Diese Studien erzeugten einheitlich einen dumpfen, wehen Schmerz im unteren Rücken.

- somatischer übertragener Schmerz (somatic referred pain): Eine noxische Stimulation von Strukturen der LWS kann zusätzlich einen übertragenen Schmerz erzeugen, der in die unteren Extremitäten projiziert wird und in Regionen empfunden wird, die von Nerven versorgt werden, die andere sind als die der stimulierten Strukturen. Die Bezeichnung somatischer übertragener Schmerz wird von Bogduk gewählt, um diesen Schmerz von viszeralem übertragenen Schmerz und radikulärem Schmerz zu unterscheiden (Bogduk & McGuirk, 2002, Bogduk, 2005). Als Mechanismus dieses übertragenen Schmerzes wird die Konvergenz sekundärer Neurone im Rückenmark angenommen, die auch Regionen der unteren Extremitäten versorgen. *(nach Auffassung des Verfassers fehlen hier die in den unteren Rücken übertragenen Schmerzsyndrome aus dem Rumpf und den unteren Extremitäten)*. Der somatische übertragene Schmerz wird als dumpf, weh, nagend, manchmal als expansiver Druck beschrieben, er ist schwer zu lokalisieren (Kellgren, 1939, Feinstein et al., 1954, Bogduk, 1980) und hält sich nicht an Dermatomgrenzen.

- radikulärer Schmerz: physiologisch handelt es sich dabei um ektope Entladungen der dorsalen Wurzel oder ihres Ganglions (Merskey & Bogduk, 1994). Die häufigste Ursache ist ein Bandscheibenprolaps, wobei die Entzündung der entsprechenden Nervenwurzel von entscheidender Bedeutung ist. Druck auf eine nichtentzündete Nervenwurzel erzeugt nur eine einzelne Entladung, aber der Druck auf das Ganglion einer dorsalen Wurzel (DRG) oder auf eine entzündete Nervenwurzel führt zu Entladungen sowohl in A-beta als auch in A-delta und C-Fasern. Radikulärer Schmerz ist lanzinierend und strahlt in einer Breite von 5 – 8 cm über die gesamte untere Extremität aus.

- Radikulopathie: Bogduk (2009) unterscheidet vom radikulären Schmerz eine Radikulopathie, die sich durch ein Taubheitsgefühl bei Schädigung sensorischer Fasern und durch motorische Schwäche bei Schädigung motorischer Fasern von einem radikulären Schmerz unterscheidet, wobei die Ausfälle objektivierbar sind.

- Störfeld: Ein Störfeld ist ein ubiquitär vorkommender Gewebeabschnitt mit sympathischer Innervation, wobei sich der afferente Faseranteil in einem pathologischen, chronischen Reizzustand befindet. Die oligo- oder asymptotische Situation des Störfeldes spricht für eine mäßige, eher unterschwellige Reizung des Sympathikus. Wahrscheinlicher ist eine labile unspezifische Entzündungssituation, hervorgerufen durch organische oder anorganische Substanzen oder durch Mikroorganismen, die nach Ablauf einer Verletzung oder Erkrankung zunächst vom Organismus nicht abgebaut oder abtransportiert werden können. In dieser Situation können aus unspezifisch arbeitenden Entzündungszellen Peptide freigesetzt werden, die ihrerseits das eigentliche Substrat des Reizes des afferenten Sympathikus darstellen (Barop, 1996, Nazlikul, 2010).

Eine primäre Hyperalgesie ist nach Hsieh et al. (2015) durch eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen thermische (Hitze) und mechanische Stimulation im Verletzungsgebiet gekennzeichnet, während eine sekundäre Hyperalgesie nur auf mechanische Stimuli empfindlich reagiert.

Chronischer Schmerz ist in der Physiologie ein Schmerz, der länger andauert als der auslösende schädigende Stimulus (Woolf & Salter, 2000). In der klinischen Medizin gelten andere Definitionen, zur Definition chronischer Rückenschmerzen siehe Kapitel 1, Epidemiologie.

Ältere Literatur siehe Gesamtliteraturverzeichnis

- Deyo,R.A. Dworkin, S.F., Amtmann,D., Andersson,G., Borenstein,D., Carragee,E., Carrino,J., Chou,R., Cook,K., DeLitto,A., Goertz,C., Khalsa,P., Loeser,J., Mackey,S., Panagis,J., Rainville,J., Tosteson,T., Turk,D., von Korff,M., Weiner,D.K.
- Report of the NIH Task Force on research standards for chronic low back pain
- Spine 39 (2014)1128 - 14
- Helme,R.D. Finnerup,N.B., Jensen,T.S.
- Hyperpathia: „to be or not to be, that is the question“
- Pain 159 (2018)1005 - 9
- Hsieh,M.T. DonaldsonL.F., Lumb,B.M.
- Differential contributions of A- and C-nociceptors to primary and secondary inflammatory hypersensitivity in the rat
- Pain 156 (2015)1074 - 83
- iasp-pain.org/Taxonomy Classification of chronic pain
- In: Mersky H., Bogduk,N., editors: IASP task force on taxonomy. 2nd ed. Seattle, IASP Press, 1994 (zit. Helme et al., 2018)
- Kosek,E. Clauw,D., Nijs,J., Baron,R., Gilron,I., Harris,R.E., Mico,J.A., Rice,A.S.C., Sterling,M.
- Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system
- Pain 162 (2021)2629 – 34  
doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002324
- Price,D.F. Dorsal horn neural responses and quantitative sensory testing help explain normal and abnormal pain (commentary)

## **2.2. neurales Kontrollsystem**

### **2.2.1. Neuropathophysiologische Grundlagen des Schmerzes**

#### **2.2.1.1. Peripherer Nerv**

##### Einleitung

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen nozizeptiven, neuropathischen und gemischten Schmerzsyndromen. Während nozizeptive Schmerzen in Folge einer noxischen Reizung von Nozizeptoren bei intaktem afferentem somatosensorischem System entstehen, sind neuropathische Schmerzen als Folge einer Erkrankung oder Läsion des zentralen oder peripheren somatosensorischen Nervensystems definiert (Mainka et al., 2017).

Nach Bogduk (2009) ist bei Rückenschmerzen zwischen nozizeptivem Rückenschmerzen, übertragenen Rückenschmerzen und radikulären Schmerzen mit und ohne Ausfällen zu unterscheiden. Nozizeptive Rückenschmerzen entstehen durch noxische, d.h. potentiell gewebschädigende, schmerzhafte Reizung von Strukturen im Bereich der Lendenwirbelsäule. Chronische Rückenschmerzen sind nach Blumenstiel et al. (2011) Folge einer peripheren Sensibilisierung. Im Folgenden sollen die Prozesse der Nozizeption, der Schmerzleitung und der Schmerzverarbeitung betrachtet werden.

Nach Stein (2019) kann man grundsätzlich zwischen physiologischem und pathologischem Schmerz unterscheiden. Physiologischer, d.h. akuter, nozizeptiver Schmerz wird durch periphere und zentrale sensorische Neurone vermittelt. Periphere A-delta und C-Fasern entstammen den Hinterwurzelneuronen (DRG, dorsal root ganglia).

Die normale Schmerzempfindung ist das Ergebnis der Aktivierung einer spezialisierten Gruppe hochschwelliger sensorischer Nerven, die Haut, Muskeln, Gelenke und die Viszera innervieren und nur auf diese Art von Stimuli reagieren. Nervenendigungen und –fasern, die auf noxische Stimuli reagieren, leiten diese Informationen mittels spezialisierter Fasern von der Peripherie bis zum Gehirn, wobei diese sowohl eine sensorisch – diskriminative als auch eine emotional – affektive Funktion haben (Jensen, 2008).

Sullivan & Derbyshire (2015) weisen darauf hin, dass Schmerz sowohl eine biologische als auch eine soziale Komponente hat. Zum einen eine biologische, es scheint ein minimales Nervensystem erforderlich zu sein, um Schmerz zu ermöglichen. Zum anderen ist Schmerz sozial, da die Bedrohung durch einen noxischen Stimulus durch die Anwesenheit Anderer moduliert wird, die Unterstützung und Verständnis anbieten können (oder auch nicht).

Der Nozizeptor ist ein zellbiologisches Element, das auf eine Vielzahl extrazellulärer Reize mit einer komplexen und hochorganisierten Interaktion von Signalmolekülen reagiert (Reichling et al., 2013).

Periphere afferente Nerven leiten Erregungen ihrer mehr oder weniger spezifischen Rezeptoren zum Hinterhorn des Rückenmarks, wo diese synaptisch modifiziert und weitergeleitet werden. Auf die Details dieser Prozesse wird in diesem Kapitel näher eingegangen. Es existieren 3 Theorien über die

Leitung und Verarbeitung sensorischer Informationen: Die „Intensitäts“- Theorie besagt, dass Nerven, die als Ergebnis schwacher Stimuli nichtschmerzhaft Informationen übertragen, auch schmerzzerzeugende Informationen leiten können, wenn die Reizstärke stark genug ist. Die „Spezifitäts“- Theorie geht davon aus, dass eine Faser nur einen Typ von Information leiten kann und dass das Gehirn dann entsprechend „verkabelt“ sein muss, um die sensorischen Botschaften zu entschlüsseln. Die dritte, „Muster“ – Theorie besagt, dass das Gehirn aus dem Muster der Erregung der Nervenfasern, ihrem „Feuern“, die entsprechende Information ableitet (Yarnitzky, 2008). Untersuchungsergebnisse von Green et al. (2008) deuten darauf hin, dass eine Sinneswahrnehmung vom ersten Schritt der Schmerzleitung, der nozizeptiven Rezeptorerregung geprägt wird, aber dann von den Charakteristika der schmerzleitenden Faser und den zentralen schmerzverarbeitenden Netzwerken bestimmt wird. Auf anatomische Grundlagen wird im Kapitel 2.3.1.4 eingegangen. Einen guten Überblick über den aktuellen Wissenstand zum nozizeptiven System und zur zerebralen Schmerzverarbeitung geben die Arbeiten von Baumgärtner und Valet et al. in der Zeitschrift Der Schmerz (24 (2010)106 ff.)

Da eine gestörte Propriozeption letztendlich auch in Überlastungsschmerz betroffener Strukturen münden kann, soll auf die bekannten Propriozeptorentypen kurz eingegangen werden. In Muskeln finden sich Muskelspindeln als Rezeptoren, die über Ia (A-Alpha, Kernsackfasern) und II (A-Beta, Kernkettenfasern) – Fasern den Kraftsinn vermitteln. Ebenfalls für den Kraftsinn sind die in den Sehnen zu findenden Sehnenspindeln mit Ib (A-Alpha) – Nervenfasern verantwortlich. In den Gelenkkapseln werden die Gelenkposition und die Gelenkbewegung von Ruffini-Endbüschel, Golgi-Manzoni-Körperchen und einigen wenigen Vater-Pacini-Körperchen über A-Beta-Nervenfasern gemeldet (Herrmann, 2016).

Nervenfasern lassen sich nach Herrmann (2016) wie folgt unterteilen:

Erlanger/ Gasser	Lloyd/ Hunt	Mark	V (m/s)	Durchmesser (um)	Funktion
A alpha	I Ia (MSP) Ib (SSP)	++++	70 – 120	15	alpha Motoneurone, MSP- Afferenz, SSP – Afferenz
A beta	II	+++	50	8	Berührung, Druck, Vibration
A gamma	-	++	20	5	gamma-Motoneurone zu MSP, Kreislauf- u. Lungenrezeptoren
A delta	III	++	15	3	Kälte, Schmerz „hell“
B	-	+	7	3	sympathisch präganglionär
C	IV	-	1	1	sympathisch postganglionär, Kälteschmerz, Wärme, Schmerz „dunkel“

Auf die Schmerzempfindung in Gelenkkapseln und Muskeln wird in den Kapiteln 2.3.2.1 und 2.4.2.2. eingegangen.

Parallel zu diesen exzitatorischen Phänomenen werden potente endogene Mechanismen der Antinozizeption und Schmerzlinderung mobilisiert. Opioidpeptide aus Immunzellen blockieren das Entzündungsgeschehen durch Aktivierung von Opioidrezeptoren auf Nozizeptoren (Stein, 2019). Auf die Wirkung von Opioiden wird im Kapitel 5 näher eingegangen.

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

Herrmann,W.	Polyneuropathie.Eine pathophysiologisch-anatomische und klinische Übersicht  Nervenheilkd 35 (2016)50 - 8
Mainka,T.	Maier,C., Enax-Krumova,E.K.  Mechanismenbasierte Therapie neuropathischer Schmerzen  Nervenheilkd 36 (2017)324 - 31
Reichling,D.B.	Green,P.G., Levine,J.D.  The fundamental unit of pain is the cell  Pain 154 (2013)S2 – S9
Stein,C.	Schmerzinhibition durch Opiode – neue Konzepte  Schmerz 33 (2019)295 - 302
Sullivan,M.D.	Derbyshire,S.W.  Is there a purely biological core to pain experience? (commentary)  Pain 156 (2015)2119 - 20

### **2.2.1.1.1. Nozizeptoren / Ionenkanäle**

#### **Definitionen**

Die aktuellste Definition beschreibt einen „**Nozizeptor**“ als spezielle Art eines primär sensorischen Neurons mit Eigenschaften, die es erlauben, noxische, d.h. tatsächlich oder potentiell gewebsbedrohende Stimuli als Variationen der Rate von ausgelösten Aktionspotentialen, dem „Feuern“ des Nervs, zu kodieren (Loeser & Treede, 2008, Baumgärtner, 2010). Es gibt jedoch, wie neuere Forschungsergebnisse zeigen, zumindest in der Haut, nicht-neuronale Gewebe, die aktiv an der Kodierung noxischer Stimuli beteiligt sind. Keratinozyten können beispielsweise auf erhöhte Temperaturen reagieren und dann selbst algogene Substanzen exprimieren, die dann wiederum neuronale Nozizeptoren aktivieren (Strichartz, 2010).

Von Heymann et al. (2005) entwickelten den Terminus „**Nozigenator**“ für das Organ, das aktive Nozizeptoren trägt und als Ausgangspunkt von Irritationen agiert.

Der Ausdruck „**Nozizeption**“ stammt von Sherrington (1906), der eine Unterscheidung zum Schmerz als unangenehme sensorische und emotionale Empfindung schaffen wollte (Devor, 2008).

Unter Nozizeption werden die vielfältigen Vorgänge der Transduktion, Transformation, Sensitivierung und Musterbildung in den physiologischen Strukturen sowohl des peripheren als auch des zentralen Nervensystems verstanden, die im Zusammenhang mit nozizeptiver Reizung auftreten. **Schmerz** ist im Gegensatz zur Nozizeption, welche die physiologische Ebene der Verarbeitung nozizeptiver Reize abbildet, eine subjektive Wahrnehmung (Meßlinger, 2002, Weiss & Miltner, 2007). Es ist falsch, Nozizeptoren als Schmerzrezeptoren zu bezeichnen, da Schmerz eine Funktion des bewussten Gehirns ist (Handwerker, 2007).

Die anatomischen Grundlagen der nervalen Interaktionen bei Rückenschmerzen werden in Zusammenhang mit den entsprechenden Strukturen betrachtet.

Nozizeptoren kommen nach Baumgärtner (2010) nicht nur in der Haut, in der Muskulatur, in Gelenken und im Periost, sondern auch im Knochen selbst vor.

### **Anatomische Charakterisierung von Nozizeptoren/ Nervenfasertypen**

Noxische Reize werden von Nozizeptoren erfasst, den peripheren Endigungen nozizeptiver Neuronen der Ganglien der Hinterwurzeln (dorsal root ganglia, DRG's), die sich durch das Muster der Expression verschiedener Ionenkanäle unterscheiden, was zu funktionellen Unterschieden in der sensorischen Signalübertragung führt (Fujii et al., 2008).

Dib-Hajj (2014) weist darauf hin, dass die allermeisten Studien zur Schmerzphysiologie an Nagern als den verbreitetsten Labortieren durchgeführt wurden und man annahm, dass sich die Basismechanismen der Erregung von Neuronen bei Mensch und Nagern nicht unterscheiden. Diese Annahme wird allerdings durch die Tatsache infrage gestellt, dass sich im Tierversuch gewonnene Erkenntnisse nur schlecht in am Menschen wirksame Therapien überführen lassen (Mogil, 2009a). Davidson et al. (2014) konnten nun an menschlichem Gewebe nachweisen, dass die meisten dünnen/ mittleren DRG (Hinterwurzelganglien)-Neuronen als Nozizeptoren klassifiziert werden können, dass diese direkt auf Präparationen reagieren, die Schmerz und Juckreiz verursachen und durch Entzündungsmediatoren aktiviert und sensibilisiert werden können.

Die **Sinnesfühler für die Aufnahme noxischer Reize** sind unmyelinisierte afferente Nervenfasern der Gruppe IV (C-Fasern) oder dünn myelinisierte Nervenfasern der Gruppe III (A delta - Fasern), die mit ihren freien Endigungen praktisch alle Gewebe infiltrieren (Meßlinger, 2002).

Nach Zieglgänsberger et al. (2005) sind Nozizeptoren freie Nervenendigungen in peripherem Gewebe, die den Körper durch intensitätskodierte Signale bei potentiellen oder echten Gewebsschädigungen alarmieren. Handwerker (2007) definiert Nozizeptoren als primär afferente Neurone, deren Zellkörper in den Hinterwurzelganglien und im Ganglion des Trigemini liegen, deren periphere Axone sich in den Geweben verzweigen und deren zentrale Endigungen im Rückenmark und im Hirnstamm Synapsen mit Neuronen des ZNS bilden. Am Nozizeptor findet die Transduktion statt, d.h. die Umsetzung der Reizenergie in die primäre Erregung, das Rezeptor- oder Sensorpotential, das in seiner Amplitude von der Reizstärke abhängt (Meßlinger, 2002).

Reichling et al. (2013) stellen fest, dass noch immer Lücken in unserem Verständnis der molekularen Identität dieser Transduktoren und sogar in dem Wissen, in welcher Zelle jedes Gewebes sie lokalisiert sind bestehen, trotz des enormen Wissenszuwachs über die nozizeptiven

**Transduktionsmechanismen.** Die meisten dieser Transduktoren finden sich auf den peripheren

Endigungen primär afferenter Nozizeptoren, es gibt jedoch einige, die auf nicht-neuronalen Zellen wie z.B. Keratinozyten lokalisiert sind und Mediatoren freisetzen, die dann wiederum Signale an den Nozizeptor senden.

Nozizeptoren bestehen aus dem sensorischen Axon und begleitenden **Schwann – Zellen** (periphere Glia). Daneben gibt es Verdickungen der Nervenfasern, die mit Mitochondrien und Vesikeln gefüllt und durch Schwann – Zellen nicht vollständig bedeckt sind. Diese freien Stellen exprimieren nach Meßlinger (2002) wahrscheinlich Membranrezeptoren und Ionenkanäle.

Lagos-Rodriguez et al. (2020) weisen auf die Bedeutung der mitochondrialen Atemkette für chronische Schmerzen hin. So kommt es im Nervenkonstriktionsmodell an der Maus eine signifikante Abnahme mitochondrialer bioenergetischer Parameter durch die Einwirkung neuroinflammatorischer Glia, speziell durch Astrozyten nachgewiesen werden. Eine orale Behandlung mit Dichloroacetat steigerte die mitochondriale Energieausbeute und reduzierte das Schmerzverhalten.

Die bindegewebigen Schichten des äußeren **Epineuriums**, die periphere Nervenfaszikel umhüllen, weisen in entspannten Zustand eine wellenförmige Struktur mit einer Periodizität von 39 µm auf, die nach Untersuchungen von Stolinski (1995) unter Spannung nicht mehr nachweisbar ist; was nach Stolinski bedeutet, dass die Nervenscheide sich durch Kontraktion oder Dehnung an Lageveränderungen der Nerven anpassen kann.

Je nach Besatz mit verschiedenen Rezeptormolekülen gibt es Nozizeptoren, die mehr oder weniger spezifisch eine Modalität kodieren oder – die Mehrzahl – polymodale Nozizeptoren, die verschiedene Modalitäten kodieren, z.B. noxische mechanische und Hitzereize (Baumgärtner, 2010). Belmonte & Viana (2008) betonen, dass die verschiedenen molekularen Sensoren, die als spezifische Transduktormoleküle für Stimuli verschiedener Qualitäten angesehen werden, nicht wie ursprünglich angenommen genau mit verschiedenen Funktionstypen sensorischer Rezeptoren assoziiert sind.

Eine weitere wichtige Eigenschaft primär afferenter Nozizeptoren ist deren Fähigkeit, sensibilisiert zu werden, was bedeutet, dass sowohl ihre Aktivierungsschwelle sinkt als auch die Antwort auf einen Stimulus der gleichen Intensität steigt. Das unterscheidet Nozizeptoren von anderen sensorischen Neuronen, deren Erregbarkeit bei wiederholter Stimulation sinkt. An der **Sensibilisierung** von Nozizeptoren sind Regelkreise von cAMP/Proteinkinase A (PKA) und Proteinkinase C (PKC) als sogenannte „second messengers“ beteiligt (Reichlinger et al., 2013, Herrmann et al., 2017), auf die an anderer Stelle näher eingegangen wird..

Die Nervenfasertypen der Nozizeptoren gehören zu den Nervenfaserklassen III und IV nach Lloyd und Hunt bzw. A delta und C nach Erlanger und Gasser (Smith & Lewin, 2009).

Die **A – delta – Fasern** sind relativ schnell leitende (5 – 30 m/sec) dünne myelinisierte Fasern, während C – Fasern langsam leitende (0,5 – 2 m/sec) unmyelinisierte Fasern sind (Brisby & Hammar, 2007). Sikandar et al. (2013) geben als Leitgeschwindigkeit für durch Laser aktivierte A-mechano-Hitze-aktivierte Fasern Typ II 15 m/s und für C-Fasern 0,5 bis 1,5 m/s an. Im Rückenmark haben periphere sensorische Nerven ihre Synapsen in den oberflächlichen Schichten des Hinterhorns.

Die Funktionsfähigkeit von A – delta – Fasern lässt im Alter nach, was nach Kemp et al. (2014) auf die unkontrollierte Freisetzung von Enzymen aus hyperreaktiven Mastzellen im endoneuralen Kompartiment zurückzuführen ist (Varrasi et al., 2015).

A – delta – Fasern werden weiter in 2 Typen unterteilt, wobei der Typ I keinen Vanilloid – Rezeptor1 (VR1) exprimieren und eine hohe Schwelle für Aktivierung durch Hitze hat, während Typ II- wie auch

C-Faser-Neuronen VR1 bilden und eine niedrige Schwelle für Hitze haben (Tender et al., 2008). Nach Porreca (2012) reagiert der Typ I auf hochschwellige mechanische und chemische Stimuli und auf Temperaturen > 50° C, Typ II reagiert eher auf noxische thermische Reize als auf mechanische Stimuli. A-delta-Nozizeptoren übertragen den sogenannten „ersten Schmerz“, womit der initiale, scharfe Schmerz gemeint ist, der als Folge von Zwicken/Kneifen, Nadelstichen oder noxischer Hitze gespürt wird.

Baseer et al. (2014) konnten zeigen, dass transganglionär transportierte Cholera-Toxin-B-Subeinheiten eine bestimmte Gruppe von Afferenzen in der Lamina I markieren, die wahrscheinlich mit A delta – Nozizeptoren korrespondieren und von denen den meisten Neuropeptide fehlen. Die meisten Projektionsneurone der Lamina I können retrograd in die laterale parabrachiale Region verfolgt werden. Diese können anhand der Expression von Neurokinin 1 – Rezeptoren wieder in 2 Gruppen unterteilt werden. Wie Befunde zeigen, können nichtpeptiderg A delta – Nozizeptoren mehr als die Hälfte der exzitatorischen Synapsen von spinoparabrachialen Zellen ohne NK-1-Rezeptoren ansteuern. Sowohl Projektionsneurone der Lamina I mit als auch ohne NK-1-Rezeptoren werden direkt von nozizeptiven A delta-Afferenzen angesteuert.

Neben den im Folgenden beschriebenen C-Fasern existieren **CT-Fasern**, die von Rezeptoren in der behaarten Haut zur Lamina II des Hinterhorns ziehen und eine schmerzlindernde Wirkung haben, die beispielsweise beim Streicheln eintritt. Nach Seddigh & Krämer (2012) kann eine Schädigung dieser Fasern deren schmerzhemmenden Effekt reduzieren und so zu einer Disinhibition der Nozizeption führen.

**C-Faser-Nozizeptoren** sind als Klasse polymodal, wobei Populationen von Neuronen auf Hitze, mechanische oder kalte nozizeptive Stimuli reagieren. Einige C-Faser-Nozizeptoren reagieren auf Hitze und mechanische Stimuli, während andere als stille oder ruhende Nozizeptoren bezeichnet werden; diese Nozizeptoren entwickeln bei Entzündungen oder Verletzungen Sensibilität gegen Hitze oder chemische Stimuli. Diese unmyelinisierten Nozizeptoren übertragen den „zweiten Schmerz“, der als diffuser, dumpfer, klopfender und /oder brennender Schmerz dem Erstschmerz folgt (Porreca, 2012).

Hsieh et al. (2015) konnten nachweisen, dass eine primäre Hyperalgesie durch C-Fasern vermittelt wird, während eine sekundäre Hyperalgesie durch A-delta – Fasern vermittelt wird.

Eine Klassifikation von C-Faser-Nozizeptoren basiert auf ihrer Abhängigkeit von trophischen Faktoren. Viele, aber nicht alle C-Fasern sind von NGF (nerve growth factor) abhängig und exprimieren sowohl den Tyrosinkinase A (TrkA) – Neurotrophin-Rezeptor als auch den schwachbindenden p75 – Neurotrophin-Rezeptor. Man nimmt an, dass diese Nozizeptoren weitgehend peptiderg sind und Neurotransmitter wie Substanz P und CGRP (calcitonin gene-related peptide) sezernieren (Sah et al., 2003, 2005). Daneben gibt es eine zweite Gruppe GDNF – sensitiver (glial cell line-derived neurotrophic factor) Neurone, welche mit Isolektin B4 reagieren und kein Peptid enthalten (Nagy & Hunt, 1982, Averill et al., 1995, Molliver et al., 1995, Snider & McMahon, 1998, Amaya et al., 2004).

**NGF-sensitive nozizeptive Neurone** wurden in Knochen (Mach et al., 2002), Muskeln (Ambalavanar et al., 2003), Faszien (Deising et al., 2012), Kniegelenken (Ivanavicius et al., 2004) und Facettengelenken (Ishikawa et al., 2005) nachgewiesen. Ambalavanar et al. (2003) fanden in afferenten Nerven von Muskeln 22 % NGF-sensitive und 5 % IB4-sensitive Neuronen. In den von Ozawa et al. (2006) untersuchten Bandscheiben wurden nur CGRP-reaktive, NGF-sensitive Nervenfasern gefunden, andere Autoren wiesen im Anulus fibrosus ebenfalls Substanz P –

immunoreaktive Nervenfasern nach (Ashton et al., 1994, Ohtori et al., 2002, Ozawa et al., 2003, Aoki et al., 2004, Sugiura et al., 2008).

In menschlichen Bandscheiben wurden entweder keine (Ozawa et al., 2006) oder nur geringe Anteile (0,6 %, Ozawa et al., 2003) GDNF-sensitiver Fasern gefunden.

**Tyrosin** wird durch Tetrahydrobioptin (BH4) in Noradrenalin und Dopamin umgewandelt (Lötsch et al., 2010). Die **Tyrosin-Hydroxylase (TH)** ist in noradrenergen und dopaminergen ZNS-Neuronen weit verbreitet. Bei Ratten exprimieren aber auch etwa 15 %, bei Mäusen bis 37 % aller DRG – Neurone Tyrosinhydroxylase. Dabei sind nichtviszerale TH – exprimierende Neurone nichtpeptiderg, d.h. sie bilden kein CGRP, und binden kein IB4 (Isolectin B4). Physiologisch wirken TH-exprimierende DRG-Neurone als niedrigschwellige Mechanorezeptoren auf C-Fasern (C-LTMRs, C-low threshold mechanoreceptors) für potentiell unschädliche mechanische und Kältereize. Bei peripheren Nervenverletzungen, nicht aber bei Rückenmarkverletzungen, kommt es zu einer reduzierten Expression von TH. Es wird angenommen, dass TH-exprimierende Neurone Dopamin oder L-DOPA synthetisieren und als Neurotransmitter nutzen (Brunovsky, 2016).

Normalerweise nicht schmerzhafte Reize (Propriozeption, leichte Berührung, Vibration) werden durch dicke, myelinisierte **A beta – Fasern** an das Rückenmark geleitet und enden dort in den tieferen Laminae III und IV des Hinterhorns, bei neuropathischen Schmerzen sind diese Fasern für die Allodynie verantwortlich (Field et al., 1999, Ossipov et al., 1999). Die Allodynie wird wahrscheinlich durch zentrale Sensibilisierung (s.u.) erzeugt. Ein übermäßiges Feuern von Nozizeptoren führt dazu, dass Impulse aus dicken myelinisierten Nervenfasern zentrale synaptische Erregungen hervorrufen (Campbell, 2012).

Niedrigschwellige Mechanorezeptoren von A – beta – Fasern werden durch Bürsten und das Besteichen mit von – Frey – Haaren aktiviert (Johansson & Valbo, 1983, Leem et al., 1993), A – delta – Thermorezeptoren durch langsames Abkühlen der Haut (Hensel & Boman, 1960, Darian-Smith et al., 1973), A – delta – Nozizeptoren durch Kontakt mit scharfen Objekten und Fingerdruck (Greenspan & McGillis, 1991, Ziegler et al., 1999, Slugg et al., 2000), Thermorezeptoren von C – Fasern durch langsames Erwärmen (Konietzny & Hensel, 1977, Johnson et al., 1979, Hallin et al., 1981). Schmerzhafte Hitze stimuliert sowohl A – delta – als auch C – Fasern, durch ihre niedrigere Schwelle sind aber nur C – Fasern an der Hitze – Schmerzschwelle beteiligt (Robinson et al., 1983, Yarnitzky & Ochoa, 1991, Treede et al., 1995, Magerl et al., 1999). In der Haut sind Keratinozyten an der Reaktion auf noxische Hitze beteiligt, die dann über die Freisetzung von Schmerzmediatoren wie CRGP, ATP, Prostaglandin E2 und Interleukin-18 sowie Endothelin-1 andere Nozizeptoren erregen (Yohn et al., 1994). Die Entzündung eines Gelenks führt zu einer erhöhten A-beta und A-delta – Faserantwort auf Druck auf das Gelenk oder auf Bewegung des Gelenks, hochschwellige C- und A-delta- Fasern werden auf leichten Druck sensibilisiert und mechanoinsensitive Afferenzen (stille Nozizeptoren) werden sensibel für eine mechanische Stimulation des Gelenks (Martindale et al., 2007).

Bei gleichzeitiger Aktivierung von A-delta und C-Fasern kommt es auf Grund der unterschiedlichen Leitgeschwindigkeit zu einem ersten, scharfen Schmerz, der von einem zweiten, brennenden Schmerz gefolgt wird (Magerl et al., 1999).

In der Haut existieren 2 unterschiedliche polymodale A-Faser – Nozizeptoren: AMH Typ I: hochschwellig für Hitzereize, niedrigschwellig für mechanische Reize, AMH Typ II niedrigschwellig für Hitzereize und hochschwellig für mechanische Reize (Treede et al., 1998).

Truini et al. (2009) fanden bei neuropathischem Schmerz beim Karpaltunnelsyndrom, dass paroxysmaler Schmerz mit abnormalen Empfindungen einer Demyelinisierung von nicht-schmerzhaften A-beta – Fasern entspricht, während spontaner konstanter Schmerz von geschädigten nozizeptiven A-delta – Fasern stammt.

Die Gruppe der mechano – insensitiven Nozizeptoren ist für pathophysiologisch bedeutsame Reaktionen verantwortlich. Sie lösen die „**neurogene Vasodilatation**“ aus, da bei Erregung an ihren Endigungen Neuropeptide, vor allem das vasodilatorisch wirkende CGRP (calcitonin gene related peptide), freigesetzt werden. Sie sind auch verantwortlich für die Hyperalgesie für Druckreize, da sie bei Entzündung durch solche Reize aktiviert werden und damit zur stärkeren Erregung des ZNS beitragen, was als primäre Hyperalgesie bezeichnet wird (Handwerker, 2007). Entscheidend dafür ist die vermehrte Prostaglandinsynthese in entzündetem Gewebe (Brune & Niederweis, 2007). Nach Torebjörk et al. (1996) tragen sie auch zur Hyperalgesie auf Berührungsreize bei, obwohl sie durch solche Reize selbst nicht erregt werden.

Nozizeptoren finden sich in enger räumlicher Nähe zu den Arteriolen und dienen zur frühzeitigen Erkennung einer Dysfunktion in den Geweben. Einmal aktiviert, erzeugen sie einen Axonreflex, der adaptative Mechanismen aktiviert, welche den Körper vor weiteren Schädigungen schützen und die vom geschädigten Gewebe benötigten Reparaturprozesse einleiten. Diese Antwort kann die Gefäßreaktion verstärken und erfordert einen angemessenen Blutfluss. Nozizeptoren setzen aktiv chemische Verbindungen wie Neurotransmitter frei, die über eine gesteigerte Gewebepерmeabilität und Vasodilatation zu einem Gewebsödem führen (Mense, 1997).

Nach Handwerker (2010) hängt die Differenzierung von Nozizeptoren von genetischen Faktoren ab. Alle neu gebildeten embryonalen Nozizeptoren bilden Tyrosinkinase A (TrkA), den Rezeptor für den Nervenwachstumsfaktor, NGF. Durch unterschiedliche Differenzierungswege werden 2 Hauptklassen von Nozizeptoren gebildet: peptiderge und nicht-peptiderge. Die letztere Klasse schaltet TrkA ab und exprimiert den Ret – Faktor, sie sind Rezeptoren für den aus Gliazellen stammenden Wachstumsfaktor, GDNF. Histochemisch können nicht-peptiderge Rezeptoren durch Färbung mit Isolektin B4 identifiziert werden. Peptiderge Nozizeptoren bleiben abhängig von NGF und seinem TrkA-Rezeptor und synthetisieren Neuropeptide, speziell CRGP (calcitonin gene-related peptide) und Substanz P (Woolf & Ma, 2007).

Die Wirkung von NGF auf TrkA ist von der Verfügbarkeit einer normalen Mitochondrienfunktion abhängig (Chu et al., 2011). Eine Mutation des trkA-Rezeptors kann zu einer kongenitalen Schmerzunempfindlichkeit führen (Schaible, 2010). Bei Stimulation melden diese Nozizeptoren nicht nur noxische Ereignisse, sie sezernieren auch vasoaktive Neuropeptide aus ihren peripheren Endigungen, was beim Menschen als neurogene Rötung („neurogenic flare reaction“) beobachtet werden kann. Schmidt et al. (2002) konnten zeigen, dass diese Reaktion nur durch eine durch eine starke Verästelung der terminalen Zweige in der Haut und durch eine relative Unempfindlichkeit für mechanische Stimuli charakterisierte Subgruppe von Nozizeptoren verursacht wird.

Rukwied et al. (2013) konnten zeigen, dass NGF nozizeptive Nervenfasereindigungen soweit sensibilisieren kann, dass Entzündungsmediatoren eine für die Entstehung spontaner Schmerzen ausreichende Erregung auslösen können.

Die intravenöse Applikation von NGF führt zu einem Ganzkörpermuskelschmerz, die subkutane Injektion zusätzlich zu einer Hyperalgesie der Haut. Hirose et al. (2016) halten es für möglich, dass das bei einer von einer Entzündung begleiteten Gewebsverletzung für die Reparatur verletzter Nerven benötigte NGF Schmerzen in den umgebenden nicht verletzten Nerven Schmerzen

verursacht, um durch die schmerzbedingte Schonung das verletzte Gewebe geschützt wird. Bei einer anhaltenden Entzündung triggert NGF die periphere und zentrale Sensibilisierung, was zu Allodynie und Hyperalgesie führt.

Nach Handwerker (2010) sind diese mechanisch insensitiven C-Fasern oft hitzeempfindlich, weshalb sie auch „Hitze-Nozizeptoren“ genannt werden, wobei viele davon nach Induktion einer lokalen Entzündungsreaktion auf mechanische Stimuli reagieren, was ihnen die Bezeichnung „schlafende Nozizeptoren“ eingebracht hat.

Eine weitere Möglichkeit, zwischen Nozizeptorentypen zu unterscheiden, liegt nach Handwerker (2010) in unterschiedlichen biophysischen Eigenschaften der Axonmembran hinsichtlich der gebrauchsunabhängigen Verlangsamung der Impulsleitung nach wiederholter Stimulation, die auf verschiedene spannungsabhängige Rezeptormoleküle in der leitfähigen Membran zurückgeführt werden (de Col et al., 2008).

Es werden **3 Hauptgruppen von Nozizeptoren** unterschieden:

1. Hochschwellige mechanosensitive Afferenzen, die weitgehend spezifisch für starke mechanische Reize sind und am häufigsten unter den Nozizeptoren mit A-delta – Fasern vorkommen. Die Stimulation von A-delta – Fasern ruft eine gut lokalisierbare Schmerzempfindung von stechend – scharfem Charakter hervor.
2. Unspezifische polymodale Nozizeptoren, die sowohl durch noxische mechanische Reize als auch durch Hitze und verschiedene chemische Substanzen erregt werden. Diese polymodalen Nozizeptoren sind vor allem unter C – Fasern verbreitet, die einen brennenden, dumpfen oder bohrenden Schmerz übertragen.
3. C – Fasern – Nozizeptoren, die im gesunden Gewebe mechanisch überhaupt nicht zu aktivieren sind und erst bei lang dauernder noxischer Reizung „aufwachen“ und dann bereits durch schwache mechanische Reize erregbar sind. Diese „schlafenden“ Nozizeptoren sind wahrscheinlich an entscheidend an Vorgängen der zentralen Sensibilisierung und der Hyperalgesie beteiligt (Meßlinger, 2002).

Periphere sensorische Ganglien enthalten die Somata afferenter Fasern, die somatosensorische Informationen zum ZNS leiten. Die somatische/perisomatische Region sensorischer Neurone kann die periphere sensorische Transmission beeinflussen, wobei die Kontrolle des Ruhemembranpotentials  $E_{rest}$  einen wichtigen Mechanismus zur Regulation der Zellerregbarkeit darstellt. Du et al. (2014) konnten nachweisen, dass  $E_{rest}$  am stärksten durch die Modulation von M – Kanälen, K<sub>2P</sub> und 4-aminopyridin-sensitiven K<sub>v</sub>-Kanälen beeinflusst wird, während hyperpolarisation-aktivierte zyklische nukleotid-abhängige, spannungsabhängige Na<sup>+</sup> und Ca<sup>++</sup>-Kanäle von T-Typ eine geringere Rolle spielen.

### **Mechanosensibilität**

Das Empfinden der mechanischen Deformation der Membran ist wahrscheinlich die älteste Wahrnehmung, die von Zellen entwickelt wurde. Aber ungeachtet dieser Tatsache verstehen wir nach Lewin (2008) bis heute sehr wenig, wie sensorische Zellen mechanische Stimuli wahrnehmen.

Es wird im Allgemeinen angenommen, dass Sinneszellen, die bei Säugetieren Hör-, Berührungs- und Schmerzempfindungen vermitteln, dies durch eine rasche Depolarisation der Membran in Reaktion auf abgestufte mechanische Stimuli tun. In den primären sensorischen Neuronen der Hinterwurzelganglien (DRG) führt diese Membrandepolarisation zur Auslösung von Aktionspotentialen, so dass eine zunehmende mechanische Stimulation zu mehr elektrischen Impulsen führt, die ins Rückenmark und zum Gehirn geleitet werden. Aber was verwandelt eine mechanische Kraft in eine Membrandepolarisation? Nach Lewin (2008) bestand Konsens darüber, dass eine Art mechanosensitiver Ionenkanal direkt durch die mechanische Stimulation der Membran der sensorischen Zelle geöffnet wird, wobei bei mechanosensitiven Zellen von Säugetieren die molekulare Natur der mechanosensitiven Ionenkanäle immer noch unbekannt war.

Es gab im Wesentlichen zwei Theorien zur Natur mechanosensitiver Ionenkanäle. Zum einen sollten Ionenkanäle primär durch die Dehnung der Membran geöffnet werden, dann müsste es sich um nicht selektive Kationenkanäle handeln, die einen depolarisierenden Strom auf das Ruhemembranpotential der sensitiven Neurone wirken lassen. Zum anderen glaubte man, dass diese mechanosensitiven Ionenkanäle nicht direkt mechanosensitiv seien, sondern durch ihre Kopplung an andere Proteine an die Extrazellulärmatrix und an das Zytoskelett der Zelle geöffnet werden (Lewin, 2008). Park et al. (2008) konnten zeigen, dass durch GsMTx4, das Gift einer südamerikanischen Spinnenart, mechanosensitive Ionenkanäle über dessen Wirkung auf die die Ionenkanäle umgebenden Membranlipide blockiert werden können, was für die zweite These spricht. Nach Frey Law et al. (2008) wird in Tiermodellen die mechanische Hyperalgesie durch die Aktivierung von ASICs (acid sensing ion channels) und/oder TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1) – Rezeptoren nach intramuskulärer Säureinfusion erreicht (Sluka et al., 2001, 2003, 2007, Ikeuchi et al., 2008). Ein anderer Kandidat als „Mechanosensor“ ist TRPV2 (O’Neil & Heller, 2005), der in mittleren bis dicken DRG – Neuronen und in myelinisierten A-Fasern exprimiert wird und durch hohe Temperaturen (> 52°), nicht aber durch Protonen und Capsaicin aktiviert wird (Caterina et al., 1999, Fujii et al., 2008). Nach Untersuchungen von Lin et al. (2002) ist die Aktivierung der Proteinkinase A im Tractus spinothalamicus an der Entstehung einer mechanischen Hyperalgesie beteiligt.

Ein anderer wichtiger Aspekt ist insbesondere bei der Mechanosensibilität die Rolle spezialisierter Endorgane in der Haut (Liu et al., 2011). Luo et al. (2009) fanden, dass so genannte frühe Ret (+) – DRG – Neuronen, d.h. Neuronen, die zeitig in ihrer Entwicklung den GDNF (glial derived neurotroph factor) c-ret bilden, schnell adaptierende Mechanorezeptoren sind, die mit Meißner- und Pacini – Körperchen und längs gelegenen Lanzetten- Endigungen (longitudinal lanceolate endings) verbunden sind. Die zentralen Projektionen dieser mechanorezeptiven Neuronen verzweigen sich und innervieren die Laminae III bis V sowie Kerne der dorsalen Säule. Mäusen ohne Ret-Fasern fehlen Pacini-Körperchen und zeigen gestörte Mechanorezeptorprojektionen sowohl zum Rückenmark als auch zur Medulla. Luo et al. schließen daraus, dass Frühe – Ret (+) – Neuronen Mechanorezeptoren darstellen und diese Art der Reizleitung für die Berührungsempfindung erforderlich ist. Golden et al. (2010) entfernten C-ret in einer Gruppe postmitotischer, Na-v1.8 exprimierender Neuronen und fanden eine Reduktion von Anzahl und Größe der Nozizeptoren, was darauf hinweist, dass Ret für Wachstum und Überleben dieser Zellen von Bedeutung ist. Mäuse, denen Ret – Na-v1.8 fehlen, zeigen eine reduzierte Innervation der Epidermis, aber normale zentrale Projektionen. Zusätzlich zeigen diese Tiere eine gesteigerte Empfindlichkeit auf Kälte und formalininduzierten Schmerz, was auf einen gewissen analgetischen Effekt des Ret weist.

Pacini-Körperchen sind extrem schnell adaptierend und können so auch auf Beschleunigung reagieren. Sie kommen nicht nur in der Haut, sondern auch in tiefen somatischen Geweben wie

Muskelfaszien, Muskel-Sehnen-Übergängen, spinalen Ligamenten, im Mesenterium und in Gelenkkapseln vor. Daneben zählen auch nozizeptive und nicht nozizeptive freie Nervenendigungen und verschiedene Mechano- und Propriozeptoren wie Golgi-Organ, Muskelspindeln und dielangsam adaptierenden und auf Zugspannungen reagierenden Ruffini-Körperchen zu den tiefen somatischen Afferenzen (Böhni & Gautschie, 2014).

Patapoutian und Kollegen haben entdeckt, dass die Piezoelektrizität eine wesentliche Rolle spielt (Reichling et al., 2013). So konnte diese Arbeitsgruppe nachweisen, dass Piezo1 und Piezo2 essentielle Bestandteile bestimmter mechanisch aktivierter Kationenkanäle sind (Coste et al., 2010). Kuhnke & Heine (2013) weisen darauf hin, dass sich bei piezoelektrischen Elementen bei mechanischem Druck der positive und negative Ladungsschwerpunkt im jeweiligen Element verlagern, wodurch Dipole bzw. eine elektrische Spannung entstehen, die als piezoelektrischer Effekt bezeichnet wird. Die piezoelektrischen Eigenschaften von Kollagen wurden von Athenstaedt (1974) nachgewiesen. Aufgrund der Dipolstruktur der Moleküle haben Kollagenfibrillen Dipol-vergleichbare Eigenschaften, nämlich den Strom in eine Richtung zu lenken. Durch ihre chemische Struktur mit Bindung von polymeren Zuckern an die eingelagerte Kieselsäure haben Kollagenfibrillen Ionenaustauscheigenschaften mit der umgebenden extrazellulären Matrix. Die Kollagenfibrillen reagieren mit Integrinen der Zellmembran, wodurch Informationen über das Zytoskelett in die Zelle eingespeist werden. Dies bestätigt nach Kuhnke & Heine (2013) ältere Experimente, die zeigten, dass es im Gewebe neben dem Nervensystem noch einen davon verschiedenen analogen Regelmechanismus geben muss (Regling & Rückmann, 1989). Für mehrdimensionale Bewegungen sind die Kollagenfibrillen in der Extrazellulärmatrix so kombiniert, dass sie in allen Richtungen wirken können.

Als piezoelektrischer Sensor reagiert Kollagen nicht nur auf mechanische Stimuli, sondern auch auf die verschiedensten physikalischen Energien. Bei einer Narbe sind beispielsweise die Kollagenfibrillen weitgehend parallel angeordnet, wodurch unter anderem durchziehende Wetterfronten als externe elektropathologische Signale die Reizschwelle der endogenen Kollagenrezeptoren erreichen können und fälschlicherweise als Schmerz zentralnervös dekodiert werden (Regling & Rückmann, 1989).

Schmerzhafte mechanische Stimuli erregen neben myelinisierten (A-delta) und unmyelinisierten (Gamma) Nozizeptoren auch sensitive Mechanorezeptoren. Der Input von sensitiven A-beta-Mechanorezeptoren fällt jedoch mit steigender Intensität schmerzhafter mechanischer Reize ab (Adriaensen et al., 1984, Koltzenburg & Handwerker, 1994, Ringler et al., 2003). Auch nichtschmerzhafte Vibrationen führen zu morphologischen Veränderungen sowohl in Kernen als auch zytoplasmatischen Elementen von Neuronen, lokal kommt es zum Abfall von Substanz P und zum Anstieg des vasoaktiven intestinalen Peptids. Diese Veränderungen stimmen mit denen bei Verletzungen peripherer Nerven überein (Weinstein et al., 1988, McLain & Weinstein, 1992). Andererseits ist Substanz P mit der Entzündungsantwort bei peripheren Verletzungen assoziiert, sein Mangel reduziert die Entzündungsreaktion (Sabhaie et al., 2009) Siemionow et al. (2006) nehmen an, dass diese Wirkung über Satellitenzellen im DRG ausgelöst werden. Bislang ist die Rolle der eng mit den neuronalen Zellkörpern verbundenen, den Gliazellen zuzurechnenden Satellitenzellen wenig verstanden, nach Pannese (1960) sind sie an Prozessen von Apoptose, Ernährung und Entzündung der Nervenzelle beteiligt.

Mechanisch aktivierte Nozizeptoren haben Leitgeschwindigkeiten, die im Bereich von C- und A-Fasern liegen. Ihre Erregungsschwelle ist normalerweise hoch, sinkt aber nach Verletzungen. Boada et al. (2014) konnten nachweisen, dass schnellleitende myelinisierte (A-delta-Fasern) nozizeptiv

hochschwellige Mechanorezeptoren (AHTMR) sowohl am Wegziehverhalten (withdrawal) von normalen Ratten als auch von nervenverletzten Ratten beteiligt sind.

### **Extrazellulärmatrix (EZM)**

Nach Tajerian & Clark (2015) ist es für das Verständnis des Beitrages der EZM zur Entstehung chronischer Schmerzen notwendig, zuerst ihre Funktion in der Nozizeption zu verstehen. Heute geht man von einer spezifischen Rolle der gewebspezifischen Extrazellulärmatrix in der Sensibilisierung, speziell in der Nozizeption aus. Fehlt beispielsweise Kollagen VI, kommt es bei Mäusen zu Funktionsstörungen peripherer Nerven mit einer durch dysorganisierte C-Fasern bedingten verminderten Nozizeption (Chen et al., 2014). Mäusen, denen das EZM-Protein Reelin fehlt, weisen zusätzlich zu den besonders im Hinterhorn deutlichen Störungen der korrekten neuronalen Positionierung Defekte der normalen neuronalen Migration auf (Trommsdorf et al., 1999). Diese Lokalisationsfehler werden von Verhaltensveränderungen begleitet, welche verminderte chemische und mechanische Belastbarkeit und eine vermehrte Hitzeempfindlichkeit aufweisen. Außerdem zeigen heterozygote „Reeler“-Mäuse eine veränderte Schmerzempfindlichkeit (Laviola et al., 2009).

In einem anderen Beispiel konnten Li et al. (2012) bei transgenen Mäusen zeigen, dass vermehrte Heparanase (die zu einer Verminderung des Heparins in der EZM führt) mit einer verminderten nozizeptiven Antwort bei Entzündungsschmerz verbunden ist, was möglicherweise mit der Rolle von HS (Heparansulfat) - Proteoglycanen als Zytokinreservoir zusammenhängt. Eine Möglichkeit der direkten Beteiligung von HS an der Nozizeption geht über die Sensibilisierung von Makrophagen, wodurch erhöhte Spiegel von TNF alpha und IL-1 entstehen, beides Schlüsselmediatoren der Nozizeption (Tajerian & Clark, 2015).

Diese Beispiele zeigen, dass die Fehlregulation der EZM sowohl die Entstehung als auch die Übertragung nozizeptiver Signale beeinflussen kann.

Verletzungen sind oft von Veränderungen in der umgebenden EZM begleitet, wo die peripheren terminalen Endigungen von Nozizeptoren lokalisiert sind. Einige der überzeugendsten Beweise für die Beteiligung der EZM stammen aus der Beobachtung der Rolle von MMPs (Matrixmetalloproteinasen) und von Integrinen. MMPs signalisieren aktiv extrazelluläre Remodellierungsgeschehen, während Integrine auf diesen Geschehen basierende Veränderungen der Zellfunktion signalisieren. So spaltet beispielsweise MMP-9 zu frühen Zeitpunkten IL-1 beta, was zur Aktivierung der Mikroglia führt, die Hemmung von MMPs kann hyperalgetische Reaktionen abschwächen oder verhindern.

Zu der bei Schmerzen entstehenden spinalen Plastizität gehören Veränderungen der Architektur der Dendriten (deren Länge und Verzweigung, die Dichte dendritischer Spines und deren Morphologie), die oft auf Strukturproteine angewiesen sind (Tan et al., 2008, Tajerian et al., 2014). Diese plastischen Veränderungen können maladaptativ sein, was zur zentralen Sensibilisierung von spinalen Neuronen zweiter Ordnung und letztlich zur Entwicklung chronischer Schmerzen beitragen kann. Es ist heute unbestritten, dass die EZM ein Schlüsselspieler bei der Neuroplastizität des ZNS und bei der Entwicklung und Erhaltung der Verbindungen innerhalb des ZNS ist (Oray et al., 2004). Im jugendlichen Gehirn geht dessen erhöhte Plastizität einher mit der aktivitätsabhängigen Reifung der EZM (Miyata et al., 2012). De Vivo et al. (2013) konnten zeigen, dass im erwachsenen Gehirn Proteine wie Chondroitinsulfat-Proteoglycane die Motilität dendritische Spines hemmen und dadurch das Gehirn stabilisieren.

Nach Verletzungen kommt es zu einer Remodellierung dendritischer Spines als Schlüsselereignis bei der Entstehung posttraumatischer Schmerzen; die Hemmung struktureller EZM – Proteine kann Schmerz und Übererregbarkeit dieser Neurone durch Unterbrechung der Plastizität dieser dendritischen Spines reduzieren (Tan et al., 2011b).

Neben diesen Verbindungen von EZM und Neuronen muss auch die durch die Verbindung von EZM und Astrozyten bedingte zentrale Sensibilisierung bedacht werden, die wie bei peripheren Nervenverletzungen verläuft (Gao & Ji, 2010). Die EZM und Astrozyten beeinflussen sich gegenseitig: einerseits exprimieren Astrozyten verschiedene Proteoglycane und setzen Proteasen, u.a. MMPs frei, die wiederum an der Freisetzung von Signalmolekülen durch Astrozyten beteiligt sind, andererseits stimulieren EZM – Moleküle wie z.B. Fibronectin die Proliferation von Astrozyten, Integrine können diese aktivieren.

Veränderungen der EZM können die Schmerzchronifizierung durch Beeinflussung von schmerzverarbeitenden Zentren im Gehirn modifizieren. Chronischer Schmerz führt zu neuroplastischen Veränderungen im Gehirn. Tierstudien haben gezeigt, dass Schmerz bei peripheren Neuropathien mit der gesteigerten Bildung neuer persistierender Spines und der Eliminierung vorhandener Spines im somatosensorischen Kortex verbunden ist, was stark auf die Einbeziehung der EZM in diese Prozesse hinweist (Kim & Nabekura, 2011)

### **Mechanotransduktion**

Unter Mechanotransduktion wird die Umwandlung mechanischer Kräfte und Deformationen in biochemische Signale wie die Veränderung der intrazellulären Calciumkonzentration oder die Aktivierung diverser Signalregelketten verstanden, die wiederum zelluläre und extrazelluläre Strukturen verändern können (Jaalouk & Lammerding, 2009).

Einen entscheidenden Einfluss auf das Verständnis der Mechanotransduktion hatte die Anwendung von Tensegrityprinzipien auf die Zelle (zur Tensegrity siehe Kap. 2.4.2.5). Anders als früher angenommen, sind eukaryote Zellen nicht mit einem flüssigen Protoplasma gefüllt, in dem Zellorganellen schwimmen, sondern enthalten ein kompliziertes molekulares Gerüst, das Zytoskelett, das aus miteinander verbundenen Mikrofilamenten, Mikroröhrchen („Mikrotubules“) und verbindenden Filamenten in einem viskösen Zytosol besteht. Die Filamente des Zytoskeletts erzeugen mechanische Kräfte und widerstehen diesen, sie sind weitgehend für die Erhaltung der Zellform unter Einwirkung mechanischer Kräfte verantwortlich. Dabei erscheinen Mikroröhrchen in lebenden Zellen oft gebogen, während Mikrofilamente meist linear erscheinen, was mit der technischen Regel übereinstimmt, dass Spannung streckt und Druck beugt (Ingber 2003a). Ingber (2003b) konnte zeigen, dass über das Zytoskelett Metabolismus und Signalübertragung in der Zelle beeinflusst werden und mechanische Verformungen von Zelle und Zytoskelett über Integrinrezeptoren der Zelloberfläche das Verhalten der Zelle tiefgreifend beeinflussen. Abgestufte Veränderungen einzelner physikalischer Parameter der mechanischen Einwirkungen auf die Zelle können zu einem Umschalten bestimmter Genprogramme wie Wachstum, Differenzierung und Apoptose im Sinne eines biologischen Phasenübergangs führen.

Nach Wang et al. (2009d) haben Rezeptoren der Membranoberfläche wie Integrine und Cadherine, die die Adhäsion der Zelle an das Gerüst der Extrazellulärmatrix und an benachbarte Zellen bewirken, eine zentrale Rolle in der Mechanotransduktion. So führt ein mechanischer Stimulus wie der Scherstress von Flüssigkeiten auf der Zelloberfläche zur Aktivierung mechanosensitiver Ionenkanäle, heterotrimerer G-Proteine, von Proteinkinasen und anderen membrangebundenen

signalübertragenden Molekülen, diese wiederum setzen weitere Signalkaskaden in Gang, die dann zu einer kraftabhängigen Veränderung der Genexpression führen.

### **Mechanische Allodynie**

Arcourt & Lechner (2015) fassten im Pain den aktuellen Wissenstand zu in die mechanische Allodynie involvierten peripheren und spinalen Regelkreisen zusammen: Sensorische Informationen von Nozizeptoren und Berührungsrezeptoren wie A-beta-Faser-Mechanorezeptoren und niedrigschwelligen C-Faser-Mechanorezeptoren (C-LTMRs, C-fiber low-threshold-mechanoreceptors) werden normalerweise durch separate neurale Regelkreise im Rückenmark weitergegeben und verarbeitet. Nach einer Nervenverletzung oder bei einer Entzündung können jedoch berührungsbezogene Informationen ebenfalls an nozizeptive Regelkreise in oberflächlichen Schichten des Hinterhorns weitergeleitet werden, was zu durch Berührung ausgelöstem Schmerz führt.

Eine Rolle von A-beta-Fasern bei der Allodynie wurde ursprünglich angenommen, weil Studien am Menschen zeigten, dass ein Kompressionsblock von A-beta-Fasern durch Berührung ausgelösten Schmerz aufhebt. Sich anschließende Studien bestätigten, dass NK-1R (neurokinin-1 receptor) – exprimierenden Projektionsneurone in der Lamina I durch A-beta-Fasern über ein vorbestehendes Netz polysynaptischer Verbindungen, zu denen Somatostatin (SOM) exprimierende Interneurone mit einem eigenen nozizeptiven Input gehören, nach einer Nervenverletzung einen erregenden Input erhalten. Diese Verbindungen werden normalerweise durch Dynorphin-/GAD67- exprimierende Interneurone in der Lamina II gehemmt, deren Aktivität durch einen polysynaptischen Input von A-beta-Fasern und durch mono- und polysynaptische Inputs von A-delta- und C-faser-Nozizeptoren kontrolliert wird. Ein anderer Regelkreis verbindet A-beta-Fasern mit NK1R – Projektionsneuronen der Lamina I über PKC-gamma<sup>+</sup>/SOM<sup>+</sup>-Interneurone, Zentralzellen und SOM<sup>+</sup>-Interneuronen in der äußeren Lamina II. Der Informationsfluss durch diese Verbindung wird durch eine Vorwärtsschleifenhemmung kontrolliert, die durch glycinerge und Dynorphin-exprimierende Interneurone gesteuert wird. Es ist allerdings nicht bekannt, welche A-beta-Fasertypen an diesen Regelkreisen beteiligt sind.

Untersuchungen an Menschen und an Mäusen mit eingeschränkter Glutamatfreisetzung aus zentralen Synapsen von C-LTMRs weisen darauf hin, dass diese normalerweise eine angenehme Berührung signalisierende Afferenzen auch eine mechanische Allodynie signalisieren können. Diese Hypothese wird aber von anderen Untersuchungen in Frage gestellt, die keine Unterschiede zur Allodynie bei Mäusen, denen C-LTMRs fehlen, nachweisen und die bei Menschen ohne A-beta-Fasern keine taktile Allodynie induzieren konnten. Eine mögliche Erklärung für diese widersprüchlichen Befunde ist, dass C-LTMRs gleichzeitig das Protein TAF4A freisetzt, das den erregenden Wirkungen von Glutamat gegensteuert. So würde der alleinige Verlust von C-LTMR-spezifischer Neurotransmission zu einem anderen Phänotyp führen als der komplette Verlust von C-LTMRs. C-LTMRs projizieren in die Lamina II und liefern einen polysynaptischen Input für spinoparabrachiale Neurone der Lamina I, die meistens NK-1-Rezeptoren exprimieren. Sie projizieren aber nicht zu PKC-gamma<sup>+</sup>-Neuronen der gleichen Lamina, die ihren Input von A-beta-Fasern erhalten. Vermutliche C-LTMRs, die so durch die Leitungsgeschwindigkeit und den Faserdurchmesser bestimmt wurden, wirken auch auf GABA-erge Inselzellen (islet cells) in der Lamina II erregend, welche wiederum den Informationsfluss von C-Fasern über zentrale und vertikale Zellen zu NK-1R<sup>+</sup>-Projektionsneuronen regulieren. Die Existenz dieser C-LTMR-gesteuerten schmerzhemmenden Verbindung ist mit neueren Befund vereinbar, die einen analgetischen Effekt dieses C-LTMR – Signalwegs nachwiesen, der während einer taktilen Allodynie reduziert ist.

Ob es einen direkten Informationsaustausch zwischen C-LTMR- und A-beta – Faser – Regelkreisen gibt oder ob diese zwei Signalketten nur auf der Ebene der Lamina I nur zusammenlaufen, ist nach Arcourt & Lechner (2015) noch unklar. Betrachtet man allerdings die Bedeutung beider Fasertypen bei der mechanischen Allodynie und berücksichtigt man die säulenartige Organisation der spinalen Projektionen von A-beta-Fasern und C-LTMRs aus dem selben Hautbereich, scheint eine funktionelle Verbindung zwischen diesen Regelkreisen hochwahrscheinlich.

### **Ionenkanäle**

Werden primär afferente Neuronen in der Peripherie durch entsprechende Stimuli aktiviert, entsteht ein Aktionspotential. Die führt dann zur Transmission eines Signals, dass durch die Freisetzung von Neurotransmittern an Neuronen 2. Ordnung weitergegeben wird. Die Wahrscheinlichkeit der Neurotransmitterfreisetzung durch primäre Nozizeptoren wird durch die relative Aktivität verschiedener präsynaptischer Ionenkanäle bestimmt. Die Erregbarkeit von Nozizeptoren hängt von der Art und Stärke des Stimulus, der Rezeptorexpression und dem Funktionszustand synaptischer Vesikel ab (Miljanich et al., 2013).

Als zweiter Schritt der sensorischen Vorgänge wird durch die Transformation das Sensorpotential in eine Folge von Aktionspotentialen umgesetzt, wobei die Aktionspotentialfrequenz die Höhe des Sensorpotentials widerspiegelt. Der genaue Ort der Transformation ist nach Meßlinger (2002) bei Nozizeptoren bisher nicht sicher bekannt. Die Aktionspotentiale werden über die peripheren afferenten Nervenfasern und die Hinterwurzel in das Hinterhorn des Rückenmarks geleitet (Konduktion), wo die synaptische Übertragung auf die sekundären Neurone (Transmission) stattfindet und von wo aus die Erregung im kontralateralen Vorderseitenstrang in Hirnstammkerne oder zu Kerngebieten des Thalamus und dann zur Großhirnrinde geleitet wird.

### **Transienten Rezeptorpotenzialkanäle (TRP)**

Für die periphere Transduktion schmerzhafter, gewebsschädigender Reize und deren Transformation in Aktionspotentiale konnten zahlreiche Membranrezeptoren identifiziert und charakterisiert werden (Greffrath, 2008). Die prominentesten dieser Transduktionsmoleküle für noxische Reizen stammen nach Greffrath (2008) aus der großen Familie der transienten Rezeptorpotenzialkanäle (TRP), welche nicht-selektive Kationenkanäle formen und strukturell den spannungsgesteuerten Membrankanälen ähnlich sind. Die TRP's sind polymodale Rezeptoren, an der Transduktion schmerzhafter chemischer (Capsaicin, Protonen, einige Cannabinoide), thermischer und eventuell auch mechanischer Reize ist das Zusammenspiel der 6 Kanäle TRPV1 – 4, TRPM8 und TRPA1 beteiligt (Levine & Alessandri-Haber, 2007). Die Aktivierung von TRPV1 wird durch ihren Phosphorylierungsstatus reguliert, der wiederum vom Gleichgewicht von Proteinkinasen und Proteinphosphatasen abhängt. Diese Proteinkinasen/-phosphatasen werden nach ihrer Substratspezifität in Protein-Serin / Threoninkinasen/-phosphatasen, Protein-Tyrosinkinasen (PTKs)/phosphatasen und dual-spezifische Kinasen/Phosphatasen unterteilt. Zu den Serin / Threonin-Kinasen gehören die Proteinkinase A (PKA), die Proteinkinase C (PKC), die  $Ca^{2+}$ /Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaMK II), die Protein-Kinase D1 und die Cyclin-abhängige Proteinkinase 5 (Cdk5), die TRPV1 phosphorylieren und sensibilisieren. Serin / Threonin-Phosphatasen wie die Proteinphosphatase 2B (PP2B) dephosphorylieren und desensibilisieren TRPV1 dagegen. Für die Aktivierung von TRPV1 ist die Phosphorylierung von Tyrosin ebenfalls von Bedeutung. Die PTK Src steigert die TRPV1 – Tyrosin – Phosphorylierung an Tyr200, führt zur Einwanderung von TRPV1 in die Plasmamembran und steigert so die Reaktionen von TRPV1. Xiao et al. (2015) konnten nachweisen dass Src-1 (Src homology 2

domain-containing tyrosin phosphatase 1 ) im Ratten – DRG TRPV1 dephosphoryliert und hemmt, was im Entzündungsmodell mit CFA die thermische Schmerzschwelle normalisiert.

Die enzymatische Aktivität von Src hängt von der Aktivität der C-terminalen Src-Kinase (CSK) und den der Protein-Tyrosin-Phosphatasen (PTPs) ab. Eine abweichende Src-Aktivierung ist für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Schmerzen von grundlegender Bedeutung. Wang et al. (2016) konnten zeigen, dass Paxillin, ein an der Zellmigration und am Überleben der Zellen beteiligter Adhäsionsfaktor wichtig für die Koordination von CSK und PTPs ist und dass die aktivitätsabhängige Dephosphorylierung von Paxillin zur nozizeptiven Plastizität im Hinterhorn beiträgt.

Capsaicin bindet am TRPV1 und führt nach Kalziumeinstrom und nachfolgender Aktivierung von Proteinkinasen zu einer Sensibilisierung des Membrankanals. Durch die Entzündungsmediatoren Prostaglandin E<sub>2</sub> und Bradykinin wird eine Kaskade von Signalkinasen ausgelöst, die TRPV1 phosphorylieren und sensibilisieren, darunter die Proteinkinasen A und C (PKA, PKC). Sowohl PKA als auch PKC werden in ihrer Aktivität durch AKAP150 (A-kinase anchoring protein 150) gesteuert, das zu den Gerüstproteinen gehört, welche die Signaltransduktion dadurch steuern, dass sie Substrate und Effektoren in räumliche Nähe bringen (Jeske et al., 2009). TRPM8 wird eine Schlüsselrolle für kälteinduzierten Schmerz zugeschrieben (Serra et al., 2009). Walder et al. (2012) konnten nachweisen, dass TRPV1 unter physiologischen Umständen wichtig für die mechanische und thermische Sensibilität im entzündeten Muskel und für die Entwicklung einer Hitze-Hypersensibilität ist. TRPV1 kommt bei bestehender Entzündung eine wichtige Rolle in der Entstehung und Erhaltung sowohl mechanischer als auch thermischer Hyperalgesie zu (da Costa et al., 2010, Wei et al., 2011). Die Aktivierung von TRPV1 durch Irritantien aus der Umwelt führt zu einer Freisetzung von CGRP (Kunkler et al., 2011).

Der Vanilloid – Rezeptor I (VR I, auch TRPV1) wird durch A – delta – Fasern Typ II und C – Fasern exprimiert, er gehört als nichtselektiver Kationenkanal mit Präferenz für Calcium zur Familie der Ionenkanäle und wirkt als Integrator der Nozizeption (Tominaga et al., 1998). VR1 wird durch Capsaicin, Hitze und Säuren aktiviert und kann durch das aus der Milch der *Euphorbia resinifera* stammende Resiniferatoxin (RTX) mit dem VR1 exprimierenden Neuron zerstört werden. TRPV1 ist für die Entwicklung einer entzündlichen Hyperalgesie essentiell, Mäuse, denen dieser Rezeptor fehlt, entwickeln nach Gewebsentzündung keine thermische Hyperalgesie (Caterina et al., 2000). Nach Olah et al., (2001) kommt es wenige Minuten nach Exposition gegen RTX zu einem plötzlichen Anstieg des intrazellulären Calciums, gefolgt vom Platzen der Mitochondrien und dem Zelltod. Da A – beta- Fasern und A – delta – Fasern Typ I kein VR1 exprimieren, bleiben normale taktile Empfindungen, Hitzesensationen und akute Schmerzempfindungen erhalten. VR1 – positive Neuronen sind essentiell für die Entwicklung und für die Erhaltung des sensibelsten Teils mechanischer Allodynien (Tender et al., 2008).

Spahn et al. (2013) konnten darüber hinaus nachweisen, dass eine gesteigerte Aktivität von TRPV1 in DRG – Neuronen an der Entwicklung einer Hyperalgesie bei Opioidentzug beteiligt ist.

Eine wichtige Rolle in der Sensibilisierung von TRPV1 spielt IL-6, Fang et al. (2015) konnten im Rattenmodell von Knochenkrebs eine erhöhte Expression von IL-6 und dessen Wirkung über den JAK/PI3K – Signalweg zeigen.

TRPM8 ist der Mediator der mentholvermittelten Anästhesie bei akutem und entzündlichem Schmerz (Liu et al., 2013a)

**Phosphoinositid 3 – Kinasen (PI3Ks)** sind an Nozizeption und Entzündung beteiligt, wobei unterschiedlich Isoformen unterschiedliche Funktionen haben. Diese Rezeptorfamilie ist an Signalkaskaden beteiligt, die zur Aufregulierung und/oder Aktivierung nozizeptiver und Leukozyten – chemotaktischer Agentien führen wie Komplementfaktor C5a, G-Protein – gekoppelte Formyl-Rezeptoren (FPRs), NGF, vaskulären endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), Sphingosin-1-Phosphat und Rezeptoren für eine Vielzahl anderer Cytokine und Chemokine (Hirsch et al., 2000, Morello et al., 2009). Pritchard et al. (2016) konnten zeigen, dass nur die Hemmung der PI3K-gamma eine analgetische, durch die Hemmung der spinalen Expression von c-fos vermittelte Wirkung hat, während die Hemmung von PI3K alpha, delta und gamma entzündungshemmend und die von PI3K delta und gamma antiödematös wirkte. PI3K beta – Antagonisten hatten weder auf Schmerz, Entzündung noch Ödem eine Wirkung.

### **Natriumkanäle**

Spannungsabhängige Ionenkanäle spielen eine Hauptrolle bei der Festlegung der Erregbarkeit peripherer Neuronen. Es gilt als gesichert, dass verschiedene unterschiedliche Typen von Ionenkanälen für die Nozizeption und für veränderte Schmerzempfindlichkeiten entscheidend sind (Cummins et al., 2007). Im DRG hängt die Integration und Transmission von Signalen peripherer sensorischer Rezeptoren von spannungsabhängigen Natriumkanälen ab, die der Entstehung von Aktionspotentialen in peripheren Terminalen und deren Ausbreitung in das ZNS zugrunde liegen (Dib-Hajj & Waxman, 2015). Spannungsabhängige Natriumkanäle ( $Na_v$ ) steuern den schnellen Einwärtsfluss von  $Na^+$  welcher in erregbaren Zellen die Entstehung von Aktionspotentialen einleitet und für die Leitung von Nervenimpulsen unerlässlich ist (Catterall, 2000).

Spannungsabhängige Natriumkanäle (VGSC's oder  $Na_v$ ) sind komplexe transmembrane Proteine, die den für die Auslösung eines Aktionspotential in erregbaren Zellen erforderlichen schnellen Natriumeinstrom ermöglichen. Typischerweise öffnen sie sich als Antwort auf eine Membrandepolarisation innerhalb einer Millisekunde, was zu einer für ein Aktionspotential typischen alles-oder-nichts – Reaktion führt. Innerhalb von Millisekunden wird der Natriumeinstrom durch die Bindung einer Zytoplasma – Schleife an die Pore des Kanals wieder geschlossen (West et al., 1992). Die Erholung von dieser Schnellinaktivierung geschieht dann nach der Membranrepolarisation, wenn der Natriumkanal wieder in den ruhenden geschlossenen Zustand übergeht.

Wir kennen 9 spannungsabhängige Natriumkanaltypen,  $Nav$  (Tate et al., 2012), von denen  $Nav1.6$ ,  $Nav1.7$ ,  $Nav1.8$  und  $Nav1.9$  stark auf nozizeptiven sensorischen Neuronen exprimiert werden, sowohl auf deren Zellkörpern als auch in den Nervenendterminen. In embryonalen DRG's und in DRG's von Erwachsenen finden sich robuste Spiegel von  $Na_v1.6$ ,  $Na_v1.7$ ,  $Na_v1.8$  und  $Na_v1.9$ ,  $Na_v1.3$  wird dagegen in embryonalen und neonatalen Stadien gebildet und in reifen Neuronen erst bei Verletzung oder Erkrankung hochreguliert (Dib-Hajj & Waxman, 2015).

Die 9 Natriumkanäle, von denen  $Na_v1.1$ ,  $Na_v1.6$ ,  $Na_v1.7$  durch Tetrodotoxin (TTX) blockiert werden, werden durch die Gene  $SCN1A – SCN5A$  und  $SCN8A – SCN11A$  kodiert.  $Na_v1.7$ ,  $Na_v1.8$  und  $Na_v1.9$  werden vorwiegend in sensorischen Neuronen exprimiert, während  $Na_v1.1$  und  $Na_v1.6$  im ZNS weit verbreitet sind (Dib-Hajj et al., 2017).

Die Reizleitung im Nerven erfolgt durch Aktionspotentiale, die durch die Öffnung spannungsabhängiger Natriumkanäle (Blair & Bean, 2002), die durch Lokalanästhetika reversibel gehemmt werden können (Oda et al., 2000, Scholz & Vogel, 2000). Sowohl A – delta- als auch C – Fasern enthalten TTX- sensible und TTX- beständige Natriumkanäle, zu den TTX-sensiblen

Natriumkanälen auf sensorischen Nerven gehören die Typen  $\text{Na}_v1.6$  und  $1.7$ , zu den TTX-negativen die Typen  $\text{Na}_v5$ ,  $1.8$  und  $1.9$  (Schomburg et al., 2000, Scholz & Vogel., 2000, Zhou & Zhao, 2000).

Die primäre funktionelle Einheit der spannungsabhängigen Natriumkanäle ist die 220 – 260 kD große alpha- Untereinheit, die typischerweise mit beta – Untereinheiten assoziiert sind. Die 4 bekannten Arten von beta – Untereinheiten (beta 1 – 4) haben möglicherweise die Aufgabe, die alpha-Untereinheiten zu stabilisieren oder ihre Lokalisation auf bestimmten Membrandomainen zu steuern (Isom, 2001). Bei Säugetieren wurden bisher 9 verschiedene alpha – Untereinheiten geklont,  $\text{Na}_v1.1$  –  $1.9$  (Goldin et al., 2000).

Nach Dib-Hajj & Waxman (2015) weisen spannungsabhängige Natriumkanäle in DRG's spezifische Eigenschaften hinsichtlich Spannungsabhängigkeit, Kinetik und Pharmakologie auf. Wegen ihrer Fähigkeit, unterschwellige ( $\text{Na}_v1.3$  und  $\text{Na}_v1.7$ ) oder hyperpolarisierte anhaltende Ströme ( $\text{Na}_v1.9$ ) zu verstärken, wurden diese Kanäle als Schwellenkanäle für das Feuern von Aktionspotentialen betrachtet.  $\text{Na}_v1.3$ ,  $\text{Na}_v1.6$  (speziell auf den Ravierschen Schnürringen) und  $\text{Na}_v1.8$  tragen das meiste zu dem Stromfluss für das Aktionspotential auf den Neuronen bei, auf denen sie exprimiert werden.

**$\text{Na}_v1.3$**  findet sich normalerweise in unreifen Neuronen und nur sehr wenig in reifen Neuronen (Beckh et al., 1989), kann aber unter bestimmten Umständen auch in reifen Neuronen aufgeregt werden, was dann zu einer veränderten Schmerzempfindlichkeit beiträgt (Waxman et al., 1994, Boucher et al., 2000).

**$\text{Na}_v1.4$**  wird fast ausschließlich im Skelettmuskel exprimiert (Trimmer et al., 1989).  $\text{Na}_v1.5$  kommt vorwiegend im Herzmuskel vor, findet sich aber auch in DRG's (Renganathan et al., 2002). Ausgereifte ZNS-Neuronen können Kombinationen von  $\text{Na}_v1.1$ ,  $\text{Na}_v1.2$  und  $\text{Na}_v1.6$  exprimieren (Trimmer & Rhodes, 2004), ausgereifte DRG-Neuronen bilden Kombinationen von  $\text{Na}_v1.1$ ,  $\text{Na}_v1.6$ ,  $\text{Na}_v1.7$ ,  $\text{Na}_v1.8$  und  $\text{Na}_v1.9$  (Dib-Hadjj et al., 1998, Amaya et al., 2000)

DRG-Zellen, die in der Lage sind, wiederholt Salven von Aktionspotentialen zu erzeugen exprimieren signifikant mehr  **$\text{Na}_v1.6$** .  $\text{Na}_v1.6$  ist der wichtigste Natriumkanal in den initialen Segmenten und reifen Ranvier-Knoten myelinierter Fasern des peripheren und zentralen Nervensystems und ist an der Bildung der C-Welle von Aktionspotentialen des Ischiasnervs beteiligt, was sich mit seiner Expression auf schmalen DRG-Neuronen vereinbaren lässt (Dib-Hadjj et al., 2017).

Wie Untersuchungen von Xie et al. (2013) zeigten, blockiert die Ausschaltung von  $\text{Na}_v1.6$  die Entstehung von mechanischem Schmerz und eine abnormal ausbrechende Aktivität afferenter Neuronen in entzündeten sensorischen Ganglien. Dabei scheint die Ausschaltung der Untereinheit beta-4 für die Reduktion mechanischer Hypersensibilität und neuronaler Übererregbarkeit von besonderer Bedeutung zu sein (Xie et al., 2016).

Der komplette Funktionsverlust der  **$\text{Na}_v1.7$**  führt zu einer kompletten Unfähigkeit, Schmerz zu spüren (Goldberg et al., 2007). Nach Dib-Hadjj et al. (2013) sammelt sich  $\text{Na}_v1.7$  an peripheren Nervenendigungen und an präsynaptischen Terminalen im Hinterhorn des Rückenmarks.  $\text{Na}_v1.7$  wird in hohen Konzentrationen in DRG's und sympathischen Ganglien gebildet und zeigt wie die anderen TTX-sensiblen  $\text{Na}_v1.4$  und  $\text{Na}_v1.6$  eine schnelle Aktivierung und Inaktivierung, wobei letztere deutlich langsamer verläuft als bei den beiden anderen  $\text{Na}_v$  (Cummins et al., 2007). Nach Eberhardt & Leffler ist  $\text{Na}_v1.7$  wahrscheinlich in fast allen sensiblen Nerven vorhanden. Man geht davon aus, dass die  $\text{Na}_v1.7$  die Schwelle für die Auslösung von Aktionspotentialen in dünnen nozizeptiven Neuronen bestimmen, sie haben die Fähigkeit, unterschwellige Stimuli anzuheben, was die Möglichkeit steigert, die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentialen zu erreichen (Dib-Hadjj & Waxman, 2015).

Mohan et al. (2018) konnten zeigen, dass durch Antisense-Oligonukleotide, die auf Na<sub>v</sub>1.7 gerichtet sind, eine Analgesie für bis zu 4 Wochen erreicht werden kann. Diese Antisense-Oligonukleotide wirken durch die selektive Unterdrückung der Ziel-RNA, in dem sie eine katalytische Degradierung der Ziel – RNA durch RNaseH, einem endogenen Enzym, induzieren.

Es ist gesichert, dass Na<sub>v</sub>1.7 eine Schlüsselrolle bei akutem Schmerz, Schmerz bei Entzündungen und dem chronischen brennenden Schmerz bei autosomal dominant vererbten Na<sub>v</sub>1.7 – Kanalopathien spielt, es ist aber unklar, ob Na<sub>v</sub>1.7 an allen Formen neuropathischer Schmerzen beteiligt ist (Cummins et al., 2007). Homozygote Mutationen in beiden Allelen für Na<sub>v</sub>1.7 im SCN9A-Gen, die zu einem Funktionsverlust des Membranproteins führen, verursachen eine kongenitale Schmerzunempfindlichkeit (Eberhardt & Leffler, 2017).

Lange wurde **Nav1.8** als Marker für vorwiegend nozizeptive dünne DRG-Neuronen angesehen und genutzt, sie sind in mehr als 90 % dieser Neurone im DRG nachweisbar. Shields et al. (2012) konnten allerdings nachweisen, dass bis zu 40 % der dicken DRG-Neurone mit niedrigschwelligem Mechanorezeptoren funktionelle Na<sub>v</sub>1.8 – Kanäle exprimieren, was für den therapeutischen Einsatz potentielle Blocker dieses Natriumkanals bzw. deren Nebenwirkungsprofil von Bedeutung ist.

In den DRG – Neuronen werden 2 TTX – resistente Natriumkanäle in hohen Konzentrationen gebildet, Na<sub>v</sub>1.8 und Na<sub>v</sub>1.9 die vor allem in dünnen sensorischen Neuronen gefunden werden. Der primär in dünnen unmyelinisierten C-Fasern vorkommende (Xie et al., 2013) TTX - resistente Na<sub>v</sub>1.8 wird langsamer aktiviert und inaktiviert als die schnellen TTX – sensiblen Kanäle, seine Inaktivierung beginnt erst bei einer 30 – 40 mV stärkeren Depolarisierung (Akopian et al., 1996). Na<sub>v</sub>1.8 trägt am meisten zu dem Membranstrom (current) bei, der zum aufsteigenden Aktionspotential in dünnen DRG-Neuronen führt (Dib-Hadjj et al., 2017).

Dib-Hadjj et al. (2017) konnten Unterschiede im elektrophysiologischen Verhalten von Na<sub>v</sub>1.8 zwischen Spezies nachweisen. So bildet sich bei Menschen ein stärkerer anhaltender Membranstrom (persistent current) als bei Nagern.

Na<sub>v</sub>1.8 ist an entzündlichem Schmerz beteiligt und spielt eine wichtige Rolle in der normalen Schmerzwahrnehmung und bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen, wobei hier widersprüchliche Befunde vorliegen (Cummins et al., 2007). Da Na<sub>v</sub>1.8 fast nur in nozizeptiven Neuronen exprimiert wird, gilt er als wichtiges Ziel in der Entwicklung von neuen Analgetika. Die Regulation der langsamen Inaktivierung und die Nutzungsabhängigkeit von Na<sub>v</sub>1.8 tragen zur unterschiedlichen Adaptation von Aktionspotentialen in dünnen IB4<sup>+</sup>- IB4<sup>-</sup>DRG-Neuronen bei (Dib-Hajj & Waxman, 2015). Nach Eberhardt & Leffler (2017) wird Na<sub>v</sub>1.8 vorwiegend in Spinalganglienzellen exprimiert und kann im Gegensatz zu Na<sub>v</sub>1.7 selbst bei stark depolarisierter Membran Aktionspotentiale generieren. Außerdem trägt Na<sub>v</sub>1.8 den größten Anteil des Stroms in der Depolarisationsphase des Aktionspotentials in den Spinalganglienzellen, beeinflusst die Dauer eines Aktionspotentials und kann rasche Folgen von Aktionspotentialen unterstützen.

Mäuse ohne den Na<sub>v</sub>1.8 zeigten eine normale motorische Aktivität und niedrigschwellige mechanische und akut-thermische Hitzereaktionen, reagierten aber nicht auf starken mechanischen Druck oder Kälte. Na<sub>v</sub>1.8 – exprimierende Neuronen sind essentiell für mechanischen, Kälte- und Entzündungsschmerz, aber nicht für neuropathischen oder Hitzeschmerz (Abrahamsen et al., 2008). Mäuse mit einer Mutation, bei der die Funktion von Na<sub>v</sub>1.8 gesteigert ist, weisen eine intensive Übererregbarkeit von A- und C-Faserneuronen auf, was allerdings nur wenig Einfluss auf das Verhalten dieser Tiere hat (Garrison et al., 2014).

Nach Untersuchungen von Abrahamsen et al. (2008) ist der spannungsabhängige Natriumkanal  $Na_v1.8$  für mechanischen Schmerz, aber auch für Kälte- und Entzündungsschmerz essentiell. In einem weiteren Schritt nutzten Cavanaugh et al. (2009) die genetische Ablation unmyelinierter sensorischer DRG – Neurone, die den G-Protein-gekoppelten Rezeptor *Mrgprd* exprimieren, in ausgewachsenen Mäusen und fanden verminderte Verhaltensreaktionen auf mechanische Stimuli, nicht jedoch auf Hitze- oder Kältestimuli. Nach Liu et al. (2011) sprechen diese Befunde für eine Art „harter Verkabelung“ (hard wiring) von der Peripherie über den Thalamus bis in diskriminative Zentren, durch die verschiedene Typen der Schmerzempfindung unterschieden werden können.

**$Na_v1.9$**  ist gemeinsam mit  $Na_v1.7$  und  $Na_v1.8$  am Entzündungsschmerz beteiligt, spielt aber bei durch Nervenligation verursachtem neuropathischen Schmerz keine große Rolle (Cummins et al., 2007). Hoffmann et al. (2017) konnten aber zeigen, dass Mäuse ohne  $Na_v1.9$  in peripheren unmyelinisierten Fasern eine reduzierte Erregbarkeit und eine beeinträchtigte Nozizeption aufweisen, was bedeutet, dass  $Na_v1.9$  bei Mäusen an der thermischen und mechanischen Nozizeption beteiligt ist, in dem die Erregbarkeit der Nervenfasern gesteigert wird oder die Rezeptorpotentiale verstärkt werden.

Im Vergleich mit anderen Natriumkanälen wird  $Na_v1.9$  bei hyperpolarisierten Spannungen aktiviert und inaktiviert ultralangsam (Dib-Hadjj et al., 2017). Nach Eberhardt & Leffler (2017) scheint  $Na_v1.9$  eine kontinuierliche Hintergrundleitfähigkeit von Natrium über die Membran zu generieren und nimmt damit als „Schwellenkanal“ einen bedeutenden Einfluss auf das Ruhemembranpotential und die Membranerregbarkeit in peripheren Nerven. Außerdem scheint  $Na_v1.9$  eine wichtige Rolle bei der Wahrnehmung noxischer Kälte zu spielen.

### **Beta-adrenerge Rezeptoren**

Nackley et al. (2007) konnten zeigen, dass auch beta-2 – und beta-3 – adrenerge Rezeptoren an der Sensibilität für mechanische und thermische Reize beteiligt sind.

### **Kaliumkanäle**

Der Kaliumausstrom durch Kaliumkanäle dient zur Wiederherstellung des Ruhemembranpotentials. A-delta- und C-Fasern sowie DRG- Zellen enthalten 2 Hauptgruppen von spannungsabhängigen K-Kanälen, den beständigen verzögert ausgleichenden Typ K-dr (delayed rectifier) und den unbeständigen Typ A ( $K^+$ -a), der nach seiner Inaktivierungskinetik wieder in die Subtypen K-af (fast, schnell) und K-as (slow, langsam) unterteilt wird (McFarlane & Cooper, 1991, Gold et al., 1996, Everill et al., 1998, Abdulla & Smith, 2001). 2003 beschrieben Passmore et al. (2003) M-Kanäle als Heteromere von  $Kv7.2/Kv7.3$  im DRG. Rose et al. (2011) fanden bei neuropathischen Schmerzen eine verminderte Expression der  $Kv7.2$  – Untereinheit in dünnen nozizeptiven DRG – Neuronen. Die Autoren beschreiben, dass durch die lokale Applikation von Flupirtin, einem Analogon des Kaliumkanalöffners Retigabin, die Hyperalgesie vermindert wird.

Unterschwellig aktivierte  $Kv1.1 / Kv1.2$  – Untereinheiten beeinflussen prinzipiell die Schwelle und die Frequenz von primären Afferenzen, sie können durch Nervenläsionen dysreguliert werden (Busserolles et al., 2016).

$Kv1.2$ , eine der alpha-Untereinheiten in der Familie der Kv-Kanäle, wird unter anderem in den meisten DRG-Neuronen stark exprimiert. Eine periphere Nervenläsion reduziert die Expression von

Kv1.2 mRNA und Protein im verletzten DRG durch die vermehrte Bildung von DRG-Kv1.2-Antisense-RNA(Kv1.2 AS RNA). Li et al. (2015a) konnten zeigen, dass MZF-1 (myeloid zinc finger 1), ein an die DNA bindender Transkriptionsfaktor, im Rattenmodell bei peripheren Nervenverletzungen hochreguliert wird und dann die Entstehung mechanischer und thermischer Hypersensibilität durch Bindung an die KV1.2 AS RNA fördert. Damit stellt MZF-1 einen endogenen Trigger für neuropathischen Schmerz dar.

In hippocampalen Neuronen führt die aktivitätsabhängige Regulation von Kv2.1 zu einer Feinabstimmung ihrer Aktivität, während Mäuse ohne Kv2.1 eine enorme Übererregbarkeit des Nervensystems zeigen (Busserolles et al., 2016).

Kv2.1 / Kv2.2 –Untereinheiten werden langsam rekrutiert und beeinflussen deshalb hauptsächlich die Repolarisation und die Rate von AP's (Aktionspotentialen). Unter physiologischen Bedingungen hemmt Kv2.1 die Erregbarkeit, bei chronischen Schmerzen ist diese Hemmung beeinträchtigt (Busserolles et al., 2016).

Hochschwellig aktivierte Kv3 – Untereinheiten hemmen wahrscheinlich die Dauer von AP's und damit die Neurotransmitterfreisetzung zentraler Terminale (Busserolles et al. (2016).

Die Hemmung von Kv4.3 durch periphere Axotomie scheint nach Busserolles et al. (2016) die mechanische Hypersensitivität nach Nervenschädigung zu beeinflussen. Entzündungsmediatoren können bei anhaltenden Schmerzzuständen Kv7.2 / Kv7.3 desensibilisieren, was zur Reduktion der Hintergrundleitung und zu gesteigerter Erregbarkeit von DRG-Neuronen führt.

ATP-sensitive Kaliumkanäle Kv6.1 kommen unter anderem in peripheren und zentralen Neuronen vor und spielen eine wichtige Rolle in der Regulation der Membranerregbarkeit und Freisetzung von Neurotransmittern und der Neuroprotektion. Sie sind aus 8 Proteinuntereinheiten zusammengesetzt, wovon 4 zur Familie der Kir6.x (inward rectifying) gehören und 4 Sulfonylurea-Rezeptoren (SUR1, SUR2a-c) sind. Wu et al. (2011) zeigten, dass die durch Nervenverletzung induzierte Abregulierung von ATP-sensiblen K-Kanälen im Rückenmark die Funktion von Astroglialspaltbindungen (astroglial gap junctions) unterbricht, was zu neuropathischem Schmerz beiträgt. Eine Wiedereröffnung solcher Kanäle ist eine interessante Therapieoption für neuropathischen Schmerz. Die Öffnung von  $K_{ATP}$ -Kanälen reduziert nach Untersuchungen von Cao et al. (2016) eine chronische Opiattoleranz, unterdrückt die Aktivierung von Astrozyten und den Anstieg von IL-1 beta-Spiegeln durch Hemmung der JNK.

$Ca^{2+}$ -aktivierte  $K^+$ -Kanäle mit großer Leitfähigkeit ( $BK_{Ca}$ -Kanäle, auch als BK, Slo, SK, Maxi-K oder  $KCa1.1$  – Kanäle bezeichnet) gehören zu den Schlüsselregulatoren der neuronalen Erregbarkeit. Diese Plasmamembrankanäle sind charakterisiert durch eine hohe Einzelkanalleitfähigkeit ( $> 100$  pS) und werden durch die synergistische Interaktion von erhöhtem intrazellulären  $Ca^{2+}$  und einer elektrischen Depolarisierung der Membran aktiviert, was zu einem schnellen Efflux von  $K^+$  führt. Lu et al. (2014a) konnten zeigen, dass in sensorischen Neuronen exprimierte  $BK_{Ca}$  – Kanäle bei Entzündungsschmerzen eine inhibitorische Wirkung haben.

Small – conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  -Kanäle (SK) können nach Hipolito et al. (2015) die Erregbarkeit von Neuronen über 3 Wege regulieren: (1) durch die Erzeugung einer Nachhyperpolarisation, die die Frequenz des Feuerns von Aktionspotentialen kontrolliert, (2) durch die Reduktion des Aktionspotential-induzierten  $Ca^{2+}$ -Stroms und (3) durch Reduktion der NMDA-Rezeptor – vermittelten erregenden synaptischen Transmission und Plastizität. Die drei beschriebenen SK-Kanäle SK1, SK2 und SK3 in Neuronen von DRG und Hinterhorn exprimiert. Hipolito et al. (2015) konnten

zeigen, dass die Aktivierung von SK im Rückenmark im Rattenmodell die mechanische Allodynie bei Entzündungen reduziert.

Die Untereinheiten Kv5, Kv6, Kv8 und Kv9 kodieren nach Busserolles et al. (2016) 10 ruhende Untereinheiten (KvS), die in heterologen Systemen keine leitenden Kanäle bilden, aber unter anderem die Funktion von Kv2.1 beeinflussen.

KCNK – Kanäle, auch als  $K_{2P}$  – Kanäle bekannt, kodieren Hintergrund- oder Leck – Ströme, welche wesentlich für die Regulation des Ruhemembranpotentials und der Erregbarkeit vieler neuronaler und nicht-neuronaler Zellen sind. Die 15 Mitglieder der  $K_{2P}$ - Familie können auf Basis ihrer strukturellen und funktionellen Eigenschaften zu den 6 Unterfamilien TREK, TASK, TWIK, THIK, TRESK und TALK zugeordnet werden. Es gibt zunehmend Beweise, dass diese Kanäle in einer Anzahl neuraler Prozesse wie Neuroprotektion, neuropathischer Schmerz, Depression, Anästhesie und Epilepsie involviert sind. Gemeinsam haben diese  $K_{2P}$  – Kanäle, dass Ihre Expression bei neuropathischen Schmerzen herabreguliert ist, im Nervenverletzungsmodell beispielsweise TASK3 und TWIK1 (Busserolles et al., 2016).

### **Calciumkanäle**

Calcium ist als so genannter „second messenger“ in der Schmerzleitung an verschiedenen Mechanismen beteiligt. Die Mobilisation von intrazellulärem Calcium bei Aktivierung des Neurons ist der Hauptfaktor für die Aktivierung verschiedener Signalmediatoren wie CamKII-alpha, Proteinkinase A und den extrazellulären rezeptoraktivierten Kinasen (ERK 1/2), welche wiederum die Proteinsynthese in den an der Schmerzleitung beteiligten Neuronen steuern (Woolf & Salter, 2000). Lou et al.(2008) zeigten, dass NMDA – Rezeptoren und  $Ca^{++}$  - permeable AMPA – Rezeptoren bei chronischen Entzündungen die primären Mediatoren von aktivitätsinduzierten Veränderungen der spinalen Calciummobilisation sind.

Spannungsaktivierte Calciumkanäle sind typischerweise an der Regulation der Neurotransmitterfreisetzung, der neuronalen Erregbarkeit und der Gentranskription beteiligt (Perez-Reyes, 2003, Caterall & Few, 2008). Die Ausschaltung dieser Ionenkanäle durch Antagonisten oder spezifische Toxine führt im Modell der Spinalnervligatur zu antinozizeptiven Effekten mit Aufhebung von mechanischer Hypersensitivität und der Übererregbarkeit von Neuronen im Hinterhorn (Fossat et al., 2010).

Eine schmerzhafte periphere Nervenläsion führt durch den Verlust von HVA (high voltage activated) – Kalziumströmen und die Vermehrung von LVA (low voltage activated) – Kalziumströmen zu einer erhöhten Erregbarkeit sensibler Neuronen. Außerdem kommt es zu einer vermehrten Expression des extrazellulären Matrixglycoproteins Thrombospondin-4, welches über eine Wirkung auf die alpha-2-delta-1 – Untereinheit des Kalziumkanals HVA reduziert und LVA vermehrt und so zu einer Hypersensibilität beiträgt (Pan et al., 2016).

Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass sowohl HVA (high voltage activated) – als auch T-Typ – Calciumkanäle eine wichtige Rolle bei der Transmission nozizeptiver Signale, speziell bei der neuronalen Übererregbarkeit bei neuropathischem Schmerz, spielen (Dogrul et al, 2003, Urban et al., 2005, Yang & Stephens, 2009, McCallum et al., 2011).

Unter den 3 Isoformen von T-Typ  $Ca^{++}$ -Kanälen ist  $Ca_v3.2$  am häufigsten in primären sensorischen Neuronen exprimiert, er spielt eine wesentliche Rolle in der peripheren Schmerzverarbeitung. Sekiguchi et al. (2016) konnten durch Blockade dieses Kanals neuropathische und viszerale Schmerzen lindern.

Zu den HVA- Calciumkanälen gehören die Typen N, P/Q, L und R. N-Typ – Kanäle (Ca<sub>v</sub>2.2) sind für zelluläre Signalwege essentiell und spielen für die periphere Sensibilisierung eine Schlüsselrolle. Zur schmerzhemmenden Wirkung analgetischer Substanzen wie mu-Opiode, Gabapentin und Ziconotid gehört die Hemmung von N-Typ-Kanälen. Wegen der strukturellen Homologie verschiedener Calciumkanäle und der breiten Verbreitung von Ca<sub>v</sub>2.2 in verschiedenen Populationen von Neuronen im ZNS verursacht die systemische oder intrathekale Anwendung von N-Typ – Blockern wie Ziconotid oft schwere zentralnervöse Nebenwirkungen. Hier scheint eine Hemmung von spezifisch auf dünnen unmyelinisierten nozizeptiven Fasern exprimierten N-Typ – Kanälen interessant. BAM8-22 (bovine adrenal medulla peptide) hemmt den Calciumfluss durch HVA-Calciumkanäle in DRG – Neuronen, die MrgX1-Rezeptoren überexprimieren, welche als Rezeptoren für BAM8-22 dienen und ausschließlich auf dünnen unmyelinisierten Nervenfasern vorkommen. Li et al. (2014) konnten zeigen, dass die Applikation von JUH58, einem spezifisch auf N-Typ-Kanäle wirkenden Agonisten des dem menschlichen MrgX1-Rezeptor analogen rodenten MrgC-Rezeptors analgetisch wirkt.

Die spinale Applikation von Ethosuximide, einem relativ spezifischen Antagonisten der T-Typ- Kanäle, führt zu einer völligen Hemmung der Antwort von Neuronen des Hinterhorns auf schädliche und unschädliche Reize (Matthews & Dickenson, 2001).

Yue et al. (2013) untersuchten das Verhalten von T-Typ- Calciumkanälen in DRG – Neuronen im Nervenkonstriktionsmodell der Ratte und fanden, dass eine Nervenverletzung zu einer signifikant erhöhten Dichte von diesen Calciumkanälen in kleinen DRG – Neuronen führt, außerdem erhöhte sich deren Anteil in mittleren und großen Neuronen signifikant. Die mRNA – Spiegel von Cav3.2 und 3.3 im DRG stiegen signifikant. Die Applikation von Mibfradil, einem Blocker von T-Typ- Calciumkanälen normalisierte schmerzhaftes Verhalten und eine nervale Übererregbarkeit.

Siehe auch Kap. 2.2.2. Rückenmark

### **Glutamat**

Die anhaltende Erhöhung von Glutamat **im peripheren Gewebe** bei Verletzungen und Entzündungen weist auf die mögliche Bedeutung von Glutamat und seinen Rezeptoren für periphere nozizeptive Mechanismen hin (Carlton et al., 1995, Omote et al., 1998, Lawand et al., 2000, Carlton, 2009). Zhou et al. (1996) konnten zeigen, dass die periphere Injektion von Glutamatagonisten eine thermische oder mechanische Hyperalgesie erzeugt, die durch Glutamatrezeptorantagonisten wieder aufgehoben wird (Beirith et al., 2002). Ro et al. (2007) konnten zeigen, dass die durch hypertone Kochsalzlösung ausgelöste Muskelnozizeption zumindest teilweise durch eine periphere Glutamatfreisetzung ausgelöst wird, welche durch die Applikation von NMDA-Rezeptor-Antagonisten hemmbar ist. Im Muskel verursacht Glutamat eine Sensibilisierung gegen eine folgende Administration von Capsaicin, während die Applikation von Capsaicin selbst mit einer Desensibilisierung gegen eine folgende Injektion von Glutamat verbunden ist (Cairns et al., 2007, Arend-Nielsen et al., 2008b). Osgood et al. (2010) infundierten bei Ratten Glutamat in den Epiduralraum und fanden eine fokale Hyperalgesie, was nach Ansicht der Autoren für eine Beteiligung von aus geschädigten Bandscheiben freigesetzten Glutamat an der Entwicklung einer Nervenwurzelreizung spricht.

Sensorische Informationen werden **im DRG** durch Glutamat übertragen, wobei drei verschiedene Glutamattransporter in verschiedenen Gruppen von Neuronen exprimiert werden. Im DRG der Maus exprimiert eine kleine Gruppe von Zellen den selteneren Glutamattransporter VGLUT3, diese Zellen projizieren in die Lamina 1 und die innerste Schicht der Lamina 2. Seal et al. (2009) konnten nachweisen, dass es sich dabei um unmyelinisierte niedrigschwellige Mechanorezeptoren handelt;

ihre Ausschaltung führt zu einer verminderten mechanischer Empfindung, während die thermische Schmerzempfindung und die bei Entzündung und Nervenverletzung auftretende mechanische Hypersensibilität unbeeinflusst blieb.

**AMPA-Rs** (alpha – amino – 3 hydroxy – 5 – methylisoxazol – 4 – propionic – Säure – Rezeptoren) gehören zu den Glutamatrezeptoren (GluR) und stellen ein Heteromer aus GluR 1 – 4 dar, sie steuern die schnelle erregende synaptische Transmission in ZNS und Rückenmark. Nur der Glutamatrezeptor-2 verhindert den Ca<sup>++</sup> - Einstrom durch den AMPAR (Burnashev et al., 1992). GluR-2 ist im ZNS weit verbreitet, nur eine Gruppe von Neuronen, vorwiegend GABA-erge Interneuronen, bildet kalziumdurchlässige AMPARs (Geiger et al., 1995). Untersuchungen von Kopach et al. (2011) belegen, dass im Entzündungsmodell an der Ratte eine gesteigerte funktionelle Expression und ein erhöhter Anteil extrasynaptischer GluR1-enthaltender Ca<sup>++</sup> - durchlässiger AMPARs an der Aufrechterhaltung des Entzündungsschmerzes beteiligt sind. Die selektive Ausschaltung der GluA1 – Untereinheit führt zu reduzierter Schmerzempfindlichkeit, die Kalzium – Permeabilität des AMPA-Rezeptors wird blockiert. Mäusen, denen die Glu1 – Untereinheit fehlt, zeigen eine Verlust an nozizeptiver Plastizität und eine deutlich reduzierte entzündungsbedingte Hyperalgesie (Hartmann et al., 2004). Dies zeigt, dass zeigt nach Peng et al. (2012a), dass Glu1-Rezeptor-1 enthaltende AMPA – Rezeptoren entscheidend an aktivitätsabhängigen Veränderungen der synaptischen Verarbeitung nozizeptiver Signale beteiligt sind. Untersuchungen von Gangadharan et al (2011) konnten die wichtige Rolle peripherer glutamaterger AMPA – Rezeptoren in der Schmerzleitung nachweisen. Die Proteinkinase C gamma steuert die Phosphorylierung der AMPA- Untereinheit GluA 1 im postsynaptischen Hinterhorn, was zu neuropathischem Schmerz beiträgt, während dessen Dephosphorylierung durch Calcineurin (Protein-Phosphatase 3) zu einer anhaltenden Analgesie führt (Miletic et al., 2015).

Die Wanderung von AMPA-R's zu Zelloberfläche und Synapse wird durch die von der NMDA – Rezeptoraktivierung abhängige Phosphorylierung von GluA1 und GluA2 gesteuert (Wang et al., 2010e). Lee et al. (2012) konnten zeigen, dass reaktive Oxygen-Formen, d.h. Sauerstoffradikale, ROS, für eine Veränderung dieser Phosphorylierung erforderlich sind, welche für die Sensibilisierung des DRGs und damit für die Auslösung eines Schmerzverhaltens bei den Versuchstieren notwendig sind.

Die **glutaminergen NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat)** existieren hauptsächlich in der Zusammensetzung ihrer Untereinheiten NR1/NR2A/NR2D und NR1/NR2B7NR2D. Die für den Kalziumstrom essentielle Untereinheit NR2B ist nach Peng et al (2012) von besonderem Interesse, da sie die funktionellen Unterschiede der NMDA-Rezeptoren definiert. Die Aktivierung von NR2B durch Phosphorylierung erfolgt am Ende einer Signalkaskade, an der verschiedene Tyrosin-Kinasen wie BDNF (brain derived neurotrophic factor), TrkB (Tyrosinkinase B) und Kinasen der Src-Familie beteiligt sind, die wiederum SIRPalpha1 (signal regulatory protein alpha 1), ein in synapsenreichen Regionen des ZNS vorkommendes Transmembranprotein, aktivieren, welches die Protein-Tyrosin-Phosphatase SHP2 aktiviert, die zur Phosphorylierung von NR2B führt. Eine Störung dieses Signalwegs führt bei Ratten zu depressivem Verhalten (Peng et al., 2012). Eine ausführliche Darstellung der Funktion der GluN2 – Subeinheit findet sich bei Retchless et al. (2012).

Neben den NMDA – Glutamatrezeptoren spielen auch die **Gq/o-gekoppelten metabotropen Glutamatrezeptoren der Gruppe 1, mGluR1/5**, in der Nozizeption eine Rolle (Bleakman et al., 2006, Ozikovicz et al., 2008, Goudet et al., 2009). Ein möglicher molekularer Kandidat, der an Veränderungen in spinalen und supraspinalen Glutamat-Signalübertragung bei chronischen Schmerzen beteiligt ist, ist die Homer – Proteinfamilie, die einen Teil des Signalgerüsts darstellt, der die Funktion von mGluR der Gruppe 1 und NMDA-Rezeptoren regelt (de Bartolomeis & Iasevoli, 2003,

Fagni et al., 2004). Obara et al. (2013) konnten nachweisen, dass es bei einer chronischen Nervenkonstriktion postsynaptisch zu lang anhaltenden, zeitabhängigen Anstiegen der Expression der grundlegend (constitutively) exprimierten Isoformen Homer 1b/c und/oder Homer 2 a/b in Hinterhorn und an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnstrukturen wie präfrontaler Kortex und Thalamus kommt. Dies geschieht gleichzeitig mit Anstiegen in damit assoziierten mGluRs und NR2-Untereinheiten von NDMA-Rezeptoren. Die gesteigerte Schmerzüberempfindlichkeit transgener Mäuse mit verminderter Bindung von Homer an mGluR5 spricht für eine schmerzhemmende Rolle von Homer bei neuropathischem Schmerz.

Der metabotrope Glutamatrezeptor 5 (mGluR5) ist ein erregender, G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der im Hinterhorn eine gut gesicherte Rolle bei Schmerzen spielt. Neben seiner bekannten Lokalisation in der zytoplasmatischen Membran zeigen neuere Befunde auch eine intrazelluläre Lokalisation in der Membran des Zellkerns. Dieser Zellkern-mGluR5 ist ein funktioneller Rezeptor, der durch den neuronalen Glutamat-Transporter EAAT3 in die Zelle transportiertes Glutamat bindet und den Transkriptionsfaktor c-fos aktiviert. Der zellmembranständige mGluR5 aktiviert dagegen c-jun. Vincent et al. (2017) konnten zeigen, dass der kernmembranständige mGluR5 im Hinterhorn auch durch Entzündungen aktiviert wird.

Die durch die Aktivierung von mGluR5 gesteigerte periphere thermische Empfindlichkeit wird nach Untersuchungen von Szteyn et al. (2015) durch das strukturbildende Protein A-kinase anchoring protein 79/150 (AKAP 150) koordiniert. Die Aktivierung von mGluR5 steigert die Reaktionen von TRPV1 in einer AKAP-abhängigen Weise durch einen Mechanismus, durch den eine Verbindung von AKAP mit TRPV1 induziert wird.

Der metabotrope Glutamatrezeptor 7 (mGluR7) ist der am weitesten verbreitete präsynaptische Glutamatrezeptor und spielt eine entscheidende Rolle bei der erregenden Funktion von Synapsen. Palazzo et al. (2015) konnten nachweisen, dass MMPIP, ein selektiver negativ-allosterischer Modulator von mGluR7 bei Mäusen neuropathischen Schmerz lindert und schmerzbedingte Verhaltensmuster normalisiert.

**Metabotrope Glutamatrezeptoren der Gruppe II** (mGlu2 und mGlu3) sind transmembranöse Domäne G protein-gekoppelte Rezeptoren, die gesetzmäßig den Gi-Signalweg aktivieren. In verschiedenen Nager-Modellen von entzündlichen oder neuropathischen Schmerzen reduziert ihre Aktivierung schmerzbedingtes Verhalten. Davidson et al. (2016) konnten auch am Menschen nachweisen, dass die Aktivierung dieser Rezeptoren eine durch PGE<sub>2</sub>-induzierte Rezeptorübererregbarkeit blockiert.

In der Rab – Familie kleiner GTPasen, die als spezifische Regulatoren des Transports von Vesikeln wirken, sind Rab5, Rab4 und Rab11 am wahrscheinlichsten an der Kontrolle der Fusion von Vesikeln während des exocytisch/endozytischen Zyklus beteiligt. Dabei sind Rab4 und Rab11 an der Regulation des endosomalen Recyclings zurück in die Plasmamembran beteiligt (Sherk et al., 2008). Ye et al. (2000) konnten nachweisen dass das mit dem Glutamatrezeptor interagierende Protein **(GRIP) – assoziierte Protein-1 (GRASP-1)**, ein Schlüssel-molekül des endosomalen Recyclings, das endozytische Recycling koordiniert und deshalb für das Recycling von AMPA - Rezeptoren entscheidend ist. Stress und kurzzeitige Kortikosteronbehandlungen in vitro führen zur Phosphorylierung der Serum- und Glukokortikoid-induzierbaren Kinase SGK, wodurch die glutamaterge Transmission während cognitiver Prozesse durch die GRASP-1/Rab4 – vermittelte Wanderung der AMPA – Rezeptoren potenziert wird. Peng et al. (2012a) konnten nachweisen, dass

die Phosphorylierung der spinalen SKG1 über diese Reaktionskaskade eine Schlüsselrolle bei entzündlichem Schmerz spielt.

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

- Arcourt,A. Lechner,S.G.  
Peripheral and spinal circuits involved in mechanical allodynia  
Pain 156 (2015)220 - 1
- Baseer,N. Al-Baloushi,A.S., Watanabe,M., Shehab,S.A.S., Todd,A.J.  
Selective innervation of NK1 receptor-lacking lamina 1 spinoparabrachial neurons by presumed nonpeptidergic A delta nociceptors in the rat  
Pain 155 (2014)2291 – 2300
- Boada,M.D. Martin,T.J., Peters,C.M., Hayashida,K., Harris,M.H., Houle,T.T., Boyden,E.S., Eisenach,J.C., Ririe,D.C.  
Fast-conducting mechanoreceptors contribute to withdrawal behaviour in normal and nerve injured rats  
Pain 155 (2014)2646 - 55
- Böhni,U. Gautschi,R.  
Schmerz aus Muskeln und anderen tiefen somatischen Geweben  
Manuelle Med 52 (2014)190 - 2002
- Brumovsky,P.R. Dorsal root ganglion neurons and tyrosine hydroxylase – an intriguing association with implications for sensations and pain  
Pain 157 (2016)314 - 20
- Busserolles,J. Tsantoulas,C., Eschalier,A., Lopez Garcia,J.A.  
Potassium channels in neuropathic pain : advances, challenges, and emerging ideas  
Pain 157 (2016)Suppl. 1: S7 - 14
- Cao,Z. Dai,W., Zhang,R., Chen,L., Yang,X., Hu,L., Chiang,L.Y., Liu,W.  
Opening of the adenosin triphosphat-sensitive potassium channel attenuates morphin tolerance by inhibiting JNK and astrocyte activating in the spinal cord  
Clin J Pain 32 (2016)617 - 23

- Chen,P. Cescon,M., Meghigian,A., Bonaldo,P.  
Collagen VI regulates peripheral nerve myelination and function  
FASEB J 28 (2014)1145 – 56
- Davidson,S. Copits,B.A., Zhang,J., Page,G., Ghetti,A., Gereau IV,R.W.  
Human sensory neurons: Membrane properties and sensitization by inflammatory mediators  
Pain 155 (2014)1861 - 70
- Davidson,S. Golden,J.P., Copits,B.A., Ray,P.R., Vogt,S.K., Valtcheva,M.V., Schmidt,R.E., Ghetti,A., Price,T.J., Gereau IV, R.W.  
Group II mGluRs suppress hyperexcitability in mouse and human nociceptors  
Pain 157 (2016)2081 - 8
- Deising,S. Weinkauf,B., Blunk,J., Obreja,O., Schmerlz,M., Rukwied,R.  
NGF-evoked sensitization of muscle fascia nociceptors in humans  
Pain 153 (2012)1673 - 9
- de Vivo,L. Landi,S., Panniello,M., Baroncelli,L., Chierzi,S., Mariotti,L., Spolidoro,M., Pizzorusso,T., Maffei,L., Ratto,G.M.  
Extracellular matrix inhibits structural and functional plasticity of dendritic spines in the adult visual cortex  
Nat Commun 4 (2013)1484
- Dib-Hajj,S.D. Commentary: Human pain in a dish: Native DRG neurons and differentiated pluripotent stem cells  
Pain 155 (2014)1681 - 2
- Dib-Hadjj,S.D. Geha,P., Waxman,S.G.  
Sodium channels in pain disorders: pathophysiology and prospects for treatment  
Pain 158 (2017)Suppl.1: 97 - 107
- Dib-Hajj,S.D. Waxman,S.D.  
Diversity of composition and function of sodium channels in peripheral sensory neurons

- Pain 156 (2015)2406 - 7
- Dib-Hadji,S.D. Yang,Y., Black,J.A., Waxman,S.G.
- The Na<sub>v</sub>1.7 sodium channel: from molecule to man
- Nat Rev Neurosci 14 (2013)49 - 62
- Du,X. Han,H., Gigout,S., Huang,D., Yang,Y., Wang,C., Sundt,D., Jaffe,D.B., Zhang,H., Gamper,N.
- Control of somatic membran potential in nociceptive neurons and its implications for peripheral nociceptive transmission
- Pain 155 (2014)2306 - 22
- Eberhardt,M.J. Leffler,A.
- Schmerz und Schmerzlosigkeit. Mutationen spannungsabhängiger Natriumkanäle
- Schmerz 31 (2017)14 - 22
- Fang,D. Kong,L.Y., Cai,J., Li,S., Liu,X.D., Han,J.S., Xing,G.G.
- Interleukin-6-mediated functional upregulation of TRPV1 receptors in dorsal root ganglion neurons through the activation of JAK/PI3K signaling pathways: roles in the development of bone cancer pain in a rat model
- Pain 156 (2015)1124 – 44
- Garrison,S.R. Weyer,A.D., Baraba,M.E., Beutler,B.A., Stucky,C.L.
- A gain-of-function voltage-gated sodium channel 1.8 mutation drives intense hyperexcitability of A- and C-fiber neurons
- Pain 155 (2014)896 – 905
- Hipolito,L. Fakira,A.K., Cabanero,D., Blandon,R., Carlton,S.M., Moron,J.A., Melyan,Z.
- In vivo activation of the SK channel in the spinal cord reduces the NMDA receptor antagonist dose needed to produce antinociception in an inflammatory pain model
- Pain 156 (2015)849 - 58
- Hirose,M. Kuroda,Y., Murata,E.
- NGF/trkA signalling as a therapeutic target for pain

- Pain Pract 16 (2016)175 - 82
- Hoffmann,T. Kistner,K., Carr,R.W., Nassar,M.A., Reeh,P.W., Weidner,C.  
Reduced excitability and impaired nociception in peripheral unmyelinated fibers from Na<sub>v</sub>1.9-null mice  
Pain 158 (2017)58 - 67
- Kemp,J. Despres,O., Pebayle,T., Dufour,A.  
Differences in age related effects on myelinated and unmyelinated peripheral fibers: a sensitivity and evoked potentials study  
Eur J Pain 18 (2014)482 – 8
- Lagos-Rodriguez,V. Martinez-Palma,L., Marton,S., Miquel,E., Escobar-Pintos,R., Cassina,A., Lago,N., Cassina,P.  
Mitochondrial bioenergetics, glial reactivity, and pain-related behavior can be restored by dichloroacetate treatment in rodent pain models  
Pain 161 (2020)2786 – 97  
[doi.org/10.1097/j.pain/0000000000001992](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001992)
- Lee,D.Z. Chung,J.M., Chung,K., Kang,M.G.  
Reactive oxygen species (ROS) modulate AMPA receptor phosphorylation and cell surface localisation in concert with pain-related behavior  
Pain 153 (2012)1905 - 15
- Li,L. Wang,B., Zhang,X., Hao,J.X., Vlodaysky,I., Wiesenfeld-Hallin,Z., Xu,X.J., Li,J.P.  
Heparanase overexpression reduces carragenan-induced mechanical and cold hypersensitivity in mice  
Neurosci Lett 511 (2012)4 – 7
- Li,Z. Gu,X., Sun,L., Wu,S., Liang,L., Cao,J., Lutz,B.M., Bekker,A., Zhang,W., Tao,Y.X.  
Dorsal root ganglion myeloid zinc finger protein 1 contributes to neuropathic pain after peripheral nerve trauma  
Pain 156 (2015a)711 – 21

- Li,Z. He,S.Q., Xu,Q., Yang,F., Tiwari,V., Liu,Q., Tang,Z., Han,L., Chu,Y.X., Wang,Y und weitere 8 Autoren  
Activation of MrgC receptor inhibits N-type calcium channels in small diameter primary sensory neurons in mice  
Pain 155 (2014)1613 - 21
- Liu,B. Fan,L., Balakrishna,S., Sui,A., Morris,J.B., Jordt,S.E.  
TRPM8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain  
Pain 154 (2013a)2169 - 77
- Lu,R. Lukowski,R., Sausbier,M., Zhang,D.D., Sisignano,M., Schuh,C.D., Kuner,R., Ruth,P., Geisslinger,G., Schmidtko,A.  
BK<sub>Ca</sub>- channels expressed in sensory neurons modulate inflammatory pain in mice  
Pain 155 (2014a)556 - 65
- Miletic,G. Hermes,J.L., Bosscher,G.L., Meier,B.M.; Miletic,V.  
Protein kinase C gamma-mediated phosphorylation of GluA1 in the postsynaptic density of spinal dorsal horn neurons accompanies neuropathic pain, and dephosphorylation by calcineurin is associated with prolonged analgesia  
Pain 156 (2015)2514 - 2520
- Miljanich,G. Rauck,R., Saulino,M.  
Spinal mechanisms of pain and analgesia  
Pain Pract 13 (2013)114 - 30
- Miyata,S. Komatsu,Y., Yoshimura,Y.,Taya,C., Kitigawa,H.  
Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation  
Nat Neurosci 15 (2012)414 – 22, S411 – 2
- Mohan,A. Fitzsimmons,B., Zhao,H.T., Jiang,Y., Mazur,C., Swayze,E.E., Kordasiewicz,H.B.  
Antisense oligonucleotides selectively suppress target RNA in nociceptive neurons of the pain system and can ameliorate mechanical pain  
Pain 159 (2018)139 - 49

- Obara,I. Goulding,S., Hu,J.H., Klugmann,M., Worley,P.F., Szumlinski, K.K.  
Nerve injury-induced changes in Homer/glutamate receptor signalling contribute to the development and maintenance of neuropathic pain  
Pain 154 (2013)1932 - 45
- Palazzo,E. Romano,R., Luongo,L., Boccella,S., de Grgorio,D., Giordano,M.E., Rossi,F., Marabese,I., Scafuro,M.A., de Novellis,V., Maione,S.  
MMPIP, an mGluR7-selective negative allosteric modulator, alleviates pain and normalizes affective and cognitive behavior in neuropathic mice  
Pain 156 (2015)1060 - 73
- Pan,B. Guo,Y., Wu,H.E., Park,J., Trinh,V.N., Luo,Z.D., Hogan,Q.H.  
Thrombospondin-4 divergently regulates voltage-gated Ca<sup>++</sup>-channel subtypes in sensory neurons after nerve injury  
Pain 157 (2016)2068 - 80
- Peng,H.Y. Chen,G.D., Hsieh,M.C., Lai,C.Y., Huang,Y.P., Lin,T.B.  
Spinal SGK1/GRASP-1/Rab4 is involved in complete Freund's adjuvant-induced inflammatory pain via regulation of dorsal horn GluR1-containing AMPA receptor trafficking in rats  
Pain 153 (2012a)2380 - 92
- Porreca,F. Nociceptors, the spinal dorsal horn, and descending mechanisms  
In: Tracey,I. (ed.) Pain 2012, Refresher Courses, 14<sup>th</sup> World Congress on Pain, IASP Press Seattle, 2012, S. 3 - 14
- Pritchard,R.A. Falk,L., Larsson,M., Leinders,M., Sorkin,L.S.  
Different phosphoinositide 3-kinase isoforms mediate carrageenan nociception and inflammation  
Pain 167 (2016)137 - 46
- Reichling,D.B. Green,P.G., Levine,J.D.  
The fundamental unit of pain is the cell  
Pain 154 (2013)S2 – S9

- Retchless,B.S. Gao,W., Johnson,J.W.  
A single GluN2 subunit residue controls NMDA receptor channel properties via intersubunit interaction  
Nature Neurosci 15 (2012)406 - 13
- Rukwied,R. Weinkauff,B., Main,M., Obreja,O., Schmelz,M.  
Inflammation meets sensitisation – an explanation for spontaneous nociceptor activity?  
Pain 154 (2013)2707 - 14
- Seddigh,S. Krämer,H.  
Ein Paradoxon: Schmerzhemmung durch C-Fasern  
Schmerz 26 (2012)Suppl1: 15 - 6
- Sekiguchi,F. Kawara,Y., Tsubota,M., Kawakami,E., Ozaki,T., Kawaishi,Y., Tomita,S., Kanaoka,D., Yoshida,S., Ohkubo,T., Kawabata,A.  
Therapeutic potential of RQ-00311651, a novel T-type Ca<sup>++</sup>-channel blocker, in distinct rodent models for neuropathic and visceral pain  
Pain 157 (2016)1655 - 65
- Sikandar,S. Ronga,I., Ianetti,G.D., Dickenson,A.H.  
Neural coding of nociceptive stimuli, from rat spinal neurons to human perception  
Pain 154 (2013)1263 - 73
- Spahn,V. Fischer,O., Endres-Becker,J., Schäfer,M., Stein,C., Zöllner,C.  
Opioid withdrawal increases transient receptor potential vanilloid 1 activity in a protein kinase A-dependent manner  
Pain 154 (2013)598 - 608
- Szteyn,K. Rowan,M.P., Gomez,R., Du,J., Jeske,N.A.  
A-kinase anchoring protein 79/150 coordinates metabotropic glutamate receptor sensitization of peripheral sensory neurons  
Pain 156 (2015)2364 - 72
- Tajerian,M. Clark,J.D.  
The role of the extracellular matrix in chronic pain following injury

- Pain 156 (2015)366 - 70
- Tajerian,M. Leu,D., Zou,Y., Sahbaie,P., Li,W., Khan,H., Hsu,V., Kingery,W., Huang,T.T., Becerra,L., Clark,J.D.
- Brain neuroplastic changes accompany anxiety and memory deficits in a model of complex regional pain syndrome
- Anesthesiol 121 (2014)852 - 65
- Tate,S. Derjean,D., Rugiero,F.
- Nav(1.8)igating the maze of sensory function (Commentarry)
- Pain 153 (2012)1985 - 6
- Walder,R.Y. Radhakrishnan,R., Loo,L., Rasmussen,L.A., Mohapatra,D.P., Wilson,S.P., Slika,K.A.
- TRPV1 is important for mechanical and heat sensitivity in uninjured animals and development of heat hypersensitivity after muscle inflammation
- Pain 153 (2012)1664 - 72
- Varrassi,G. Fusco,M., Coaccioli,S., Paladini,A.
- Chronic pain and neurodegenerative processes in elderly people (editorial)
- Pain Pract 15 (2015)1 - 3
- Vincent,K. Wang,S.F., Laferriere,A., Kumar,N., Coderre,T.J.
- Spinal intracellular metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) contributes to pain and c-fos expression in a rat model of inflammatory pain
- Pain 158 (2017)705 - 16
- Xiao,X. Zhao,X.T., Xu,L.C., Yue,L.P., Cai,J., Liao,F.F., Kong,J.G., Xing,G.G., Yi,M., Wan,Y.
- Shp-1 dephosphorylates TRPV1 in dorsal root ganglion neurons and alleviates CFA-induced inflammatory pain in rats
- Pain 156 (2015)597 - 608
- Xie,W. Strong,J.A., Ye,L., Mao,J.X., Zhang,J.M.
- Knockdown of sodium channelNa<sub>v</sub>1.6 blocks mechanical pain and abnormal bursting activity on afferent neurons in inflamed sensory ganglia

Pain 154 (2013)1170 - 80

Xie,W.

Tan,Z.Y., Barbosa,C., Strong,J.A., Cummins,T.R., Zhang,J.M.

Upregulation of the sodium channel Na<sub>v</sub>beta4 subunit and its contributions to mechanical hypersensitivity and neural hyperexcitability in a rat model of radicular pain induced by local dorsal root ganglion inflammation

Pain 157 (2016)879 - 91

## 2.2.1.1.2. Schmerzmediatoren / algogene Substanzen

### 2.2.1.1.2.1. Gewebsentzündung

Die für die Schmerzentstehung im Nozizeptor relevante extrazelluläre Umgebung besteht aus klassischer Sicht aus entzündungsfördernden Mediatoren, Zytokinen und Chemokinen, die in Zellen des Immunsystems gebildet werden und Nozizeptoren sensibilisieren können und aus neurotrophen Faktoren, die nicht nur für die Gesundheit sensorischer Neuronen wichtig sind, sondern auch an der Schmerzentstehung beteiligt sind, wenn sie in erhöhten Spiegeln vorliegen (Reichling et al., 2013). Die direkte Sensibilisierung primär nozizeptiver Neuronen erfolgt durch Mediatoren wie Prostaglandine und sympathomimetischen Aminen, die am Entzündungsort freigesetzt werden (Lopez et al., 2015).

In einem systematischen Review fanden van den Berg et al. (2018) eine moderate Evidenz für eine positive Assoziation zwischen den pro-inflammatorischen Biomarkern CRP und IL-6 und der Schwere der Rückenschmerzen und von TNF-alpha und der Existenz von Rückenschmerzen

Lim et al. (2020) konnten in einem systematischen Review Evidenz für die Verbindung von erhöhten Werten von CRP, TNFs und IL-6 mit Rückenschmerzen nachweisen, die Ergebnisse zu IL-1 beta und Fibrinogen waren widersprüchlich.

Nach Reichling et al. (2013) wird zunehmend klar, dass die **extrazelluläre Matrix**, die lange als eine Art Kleber angesehen wurde, der die verschiedenen Zellen in einem Gewebe an ihrem Ort hält, eine Schlüsselrolle in der physiologischen Funktion von Zellen, einschließlich der primärer afferenter Nozizeptoren, spielt. Die extrazelluläre Matrix ist beispielsweise Ligand für eine Klasse von Rezeptoren auf der Zelloberfläche, der Integrine, die die einzigartige Eigenschaft haben, Signale sowohl aus der Zelle in die Extrazellulärmatrix zu übertragen als auch umgekehrt (Dabiri et al., 2012). Die Blockade dieser Signalübertragung beeinträchtigt die Funktion von Nozizeptoren. Eine andere Funktion der Extrazellulärmatrix ist es, spezifische Moleküle wie Chemokine oder neurotrophe Faktoren zu konzentrieren und diese ihren Zelloberflächenrezeptoren zu präsentieren. So kann das extrazelluläre Proteoglycan Versican das Chemokin MCP1 (monocyte chemotactic protein 1) konzentrieren und seinem Rezeptor auf IB4-positiven Nozizeptoren präsentieren, was zur Auslösung einer mechanischen Hyperalgesie führt.

Heine (2006) weist darauf hin, dass durch Akupunktur der Parasympathikotonus gestärkt wird. Die terminalen Sympathikusaxone tragen muskarinische Acetylcholin (ACh) – Rezeptoren und werden von den parasympathischen kontrolliert. Unter anderen tragen Astrozyten, Mikrogliazellen, Muskelzellen- und Fasern und Endothelzellen ACh-Rezeptoren. Das das Gefäß-Nervenbündel eines

Akupunkturpunktes begleitenden Mesenchym ist besonders reich an nicht-neuronalen cholinergen Beziehungen. Noradrenalin (NA) aus den terminalen Sympathikusfasern initiiert eine Mastzellendegeneration mit Freisetzungen von stark proinflammogenen TNF alpha und IL -12. In gleicher Weise reagieren Makrophagen/Monozyten. Das aus dem nicht-neuronalen cholinergen System sowie aus terminalen parasymphatischen Fasern freigesetzte ACh zügelt wiederum die stressbedingte Zunahme an NA. Stressmediatoren wie Katecholamine und proteolytische Enzyme führen aufgrund der Bildung saurer ECM (Extrazellulärsybstanz) – Spaltprodukte und von ROS zu einer latenten Gewebsazidose. Eine Bremse in diesem System bilden die von Makrophagen und Lymphozyten, im ZNS von Glia- und Mikrogliazellen gebildeten Endocannabinoide, die schmerzlindernd und entzündungshemmend wirken. Peripher gebildete Endocannabinoide haben einen eigenen, vom zentralnervösen Endocannabinoidrezeptor CB1 verschiedenen Rezeptor CB2, der sich auch auf nozizeptiven Axonen befindet.

Endocannabinoide reduzieren die Stresslast in der Extrazellulärmatrix (ECM). Von besonderer Bedeutung sind dabei das Anandamid (AEA, Ethanolamid der Arachidonsäure) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG). Mit AEA wird gleichzeitig das verwandte Molekül Palmitylethanolamid (PEA) freigesetzt. Diese Substanzen werden durch die Enzyme Fettsäureamidhydrolase (FAAH) und Monoacylglycerollipase schnell abgebaut. Die Bedeutung von PEA liegt darin, die Mastzelldegranulation zu hemmen. Befunde von Okine et al. (2016) zeigen, dass PEA in anterioren Cingulum von Ratten entzündungsschmerzbezogenes Verhalten reduzieren kann, wahrscheinlich über die AEA-induzierte Aktivierung von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren.

In Verbindung mit der Sensibilisierung von Nozizeptoren werden auch Zellorganellen wie **Mitochondrien** zunehmend erforscht (Reichling et al., 2013). Berücksichtigt man die enorme Distanz zwischen den Transduktionsmechanismen in den peripheren Terminalen der Nozizeptoren und ihren Zellkörpern, ist die Funktion des Nozizeptors stark von den Verhältnissen in dessen peripheren Terminalen abhängig, wo, verglichen mit dem leitenden Axon, Mitochondrien sehr reichlich vorkommen (Messlinger, 1996). Zu den besser bekannten mitochondrialen Funktionen gehören unter anderem die Regulation des intrazellulären Ca<sup>2+</sup>, der aerobe Energiestoffwechsel, die Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies und die Apoptose. Die Hemmung jeder der 5 mitochondrialen Elektronentransportkettenkomplexe führt in Modellen von HIV/AIDS, Krebs und der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie zur Schmerzhemmung (Joseph & Levine, 2006, 2009, Ferrari & Levine, 2010). An der durch TNF alpha und NGF ausgelösten Hyperalgesie sind neben der Caspase im apoptotischen Signalweg alle 5 Elektronentransportkettenkomplexe beteiligt (Chu et al., 2011). Außerdem beeinflussen aus den Mitochondrien stammende reaktive Sauerstoffspezies und der durch Mitochondrien regulierte intrazelluläre Calciumstrom die physiologischen und pathologischen nozizeptiven Funktionen (u.a. Chu et al., 2011). Die Teilung von Mitochondrien, ein wichtiger Teil der mitochondrialen Dynamik, durch die vielfältige mitochondriale Funktionen reguliert werden, stellt möglicherweise ein lohnendes Ziel in der Behandlung neuropathischer Schmerzen dar (Ferrari et al., 2011).

Die **Zellplasmamembran** wurde lange nur als zweischichtige Lipidschicht angesehen, die gleichmäßig verteilte Signalproteine enthält. Ein thermischer Transduktor kann so ein in der Lipidmembran schwimmendes Protein sein, das wie Q10 einen hohen Temperturkoeffizienten für Veränderungen in seiner Molekularstruktur aufweist, wodurch bei Überschreitung bestimmter Umgebungstemperaturen eine für Ionen durchlässige Pore entsteht. So gesehen bedeutet Sensibilisierung die Phosphorylierung spannungsabhängiger Ionenkanäle in einer Membran, so dass eine geringe durch einen Transduktor verursachte Depolarisation verstärkt und die Schwelle für die

Auslösung eines Aktionspotentials gesenkt wird, welches sich dann zum Hinterhorn des Rückenmarks ausbreitet. Die dramatischste Veränderung unserer Sicht auf die Plasmamembran war nach Reichling et al. (2013) allerdings die Beschreibung von Mikrodomänen, welche durch das Zusammenbringen molekularer Elemente einer Signalkette und den Ausschluss von Teilen anderer Regelkreise sehr spezifische Funktionen unterstützen indem „**Signalosome**“, hoch effiziente Signalkomplexe, bilden.

Die Schädigung bzw. Verletzung von Gewebe erzeugt einen entzündlichen Schmerz, der durch Hitze- und mechanische Allodynie gekennzeichnet ist. Während allgemein angenommen wird, dass die Allodynie auf Hitze durch die Aktivierung von TRP (transient receptor potential) und Kaliumkanälen in primär sensorischen Neuronen entsteht, sind die Mechanismen der Entstehung der mechanischen Allodynie nicht so genau definiert (Gao et al., 2010). Es scheint, dass zentrale Sensibilisierung und dicke A beta – Fasern an der Induktion einer mechanischen Allodynie beteiligt sind (Woolf & Salter, 2000, Julius & Basbaum, 2001).

Im Gegensatz zur Situation bei der Verletzung peripherer Nerven kommt es bei einer peripheren Entzündung zur Vermehrung (upregulation) von Peptiden in primär afferenten Nerven und zur vermehrten Freisetzung von Glutamat, BDNF und ATP. CGRP und das Cathepsin S – FKN – System aktivieren die Mikroglia, zusätzlich wird High-mobility group box-1 aus Neuronen des Hinterhorns freigesetzt, die wiederum den TLR4 auf Neuronen und in der Mikroglia aktiviert (Malcangio, 2016)

**Chemokine:** Chemokine sind eine Familie kleiner sezernierter Moleküle mit nachgewiesenen Funktionen in der Modulation verschiedener biologischer Funktionen, einschließlich der Regulation der Neuroinflammation. Die meisten Chemokine werden nicht ständig, sondern nur unter bestimmten Bedingungen im Nervensystem gebildet. CXCL 1 ist ein Chemokin, welches nur in Astrozyten nach einer Nervenligatur gebildet wird und dessen spezifischer Rezeptor CXCR 2 in Neuronen lokalisiert ist. Die Chemokin – vermittelte Glia – Neuron – Interaktion im Rückenmark trägt entscheidend zur Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen bei (Zhang et al., 2013). Liu et al. (2016) fanden, dass das vorwiegend in der äußeren Mitochondrienmembran steroidproduzierenden Gewebes wie Hirn und Rückenmark lokalisierte Translokator-Protein (TSPO) nach einer Nervenligatur zeitabhängig aufreguliert wird und durch eine Hemmung der Expression von CXCL 1 analgetisch wirkt.

Nach einer Gewebsverletzung werden Entzündungszellen rekrutiert, die eine Reihe chemischer Signale freisetzen, welche das lokale chemische Milieu verändern und entweder zu einer Sensibilisierung oder Aktivierung von Nozizeptoren führen. Die Produktion von Prostaglandinen und sympathomimetischen Aminen wird durch die Freisetzung pronozizeptiver Zytokine vorbereitet (Cunha et al., 2005, Verri et al., 2006). Von den pronozizeptiven Zytokinen scheinen nach Cunha et al. (2005) TNF alpha (tumor necrosis factor alpha), KC/CXCL1 (keratinocyte-derived chemokine und IL-1 beta (interleukine 1 beta) für die Induktion der Prostaglandinproduktion am wichtigsten zu sein. Außerdem sind Chemokine für die Stimulation sympathikomimetischer Komponenten der entzündlichen Hyperalgesie verantwortlich. Dabei beeinflussen peripheres TNF-alpha und KC/CXCL1 die entzündliche Hyperalgesie durch ihre Fähigkeit der Förderung der Konzentration von Neutrophilen an Entzündungsorten während IL-1 beta durch seine Einwirkung auf Neutrophile die Produktion von Prostaglandinen anregt, die dann letztendlich periphere nozizeptive Neuronen sensibilisieren. Diese Zytokine können natürlich auch die Sensibilisierung nozizeptiver Neurone auch durch die direkte Einwirkung auf deren exprimierte Rezeptoren verursachen (Lopez et al., 2015)

Bei einer Entzündung werden eine Reihe von Substanzen wie Prostaglandine, Bradykinine, Cytokine wie z.B. TNF alpha, Interleukin (IL) 1b und IL6 und NGF (nerve growth factor) freigesetzt. In den

meisten Fällen binden diese Mediatoren an G- Protein – gebundene Rezeptoren in der Zellmembran, wo sie Second – Messenger – Systeme aktivieren, welche wiederum zur Bildung von Proteinkinasen führen, die die Fähigkeit zur Phosphorylierung von Kanälen und Rezeptoren haben (Empl & Straube, 2007, Jensen, 2008).

Bei den üblichen Entzündungsmodellen kommt es zur Entwicklung einer thermischen und mechanischen Hyperalgie, die sowohl periphere als auch zentrale Komponenten hat. Es ist heute bewiesen, dass zu den zentralen Mechanismen die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und die Aktivierung des Enzyms Cyclooxygenase 2 (COX-2) mit der Freisetzung von Prostaglandinen gehören (Watkins & Maier, 2003). Als Quelle dieser sensibilisierenden Substanzen werden Mikroglia und Astrozyten angesehen, die durch die neuronale Erregung aktiviert werden (Weyenbacher et al., 2010) und durch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine die Erregbarkeit der Neurone weiter modifizieren. Allerdings scheint klar, dass Neurone bei Entzündungen die reichlichste Quelle von Prostaglandinen darstellen (Watkins & Maier, 2003, Ghilardi et al., 2004, McMahon et al., 2005).

### **Mikroglia**

Die Mikroglia wird in 2 Subtypen klassifiziert: ortansässige Mikroglia, die als angeborene, dem Immunsystem verbundene Gliazellen des ZNS aus dem Dottersack in das Gehirn einwandern und dort lebenslang verbleiben und aus dem Knochenmark stammende Mikroglia, die bei Hirnverletzungen, Amyotropher Lateralsklerose, Multipler Sklerose, experimenteller Autoimmunencephalomyelitis oder Morbus Alzheimer aus dem Blut in das Hirnparenchym infiltrieren. Die Mikroglia des Rückenmarks wird nach Verletzung peripherer Nerven aktiviert und trägt zur Entstehung einer Schmerzhypersensitivität bei. An der Funktion der spinalen Mikroglia sind MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) und dessen Rezeptor CCR-2 (C-C- chemokine receptor type 2) beteiligt. MCP-1 gehört zur CC-Familie von Chemokinen, die nach traumatischer Hirnverletzung gezielt Makrophagen anziehen und aktivieren. CCR-2 wird selektiv auf Zellen der peripheren Monozyten-/Makrophagen-Zelllinie exprimiert (Sawada et al., 2014).

Entzündliche Veränderungen, die mit Gewebeverletzungen assoziiert sind, werden von einer gesteigerten neuronalen Erregbarkeit und der Einwanderung von Leukozyten in die betroffene Region begleitet (Luster et al., 2005, Vezzani & Viviani, 2015). Dieser Prozess wird durch eine Subfamilie von chemotaktischen Zytokinen, den Chemokinen, gesteuert. Teodorczyk-Injeyan et al. (2018) konnten nachweisen, dass durch eine spinale Manipulation neben Verbesserungen von Schmerz (VAS) und Behinderung (Oswestry Disability Index) gleichzeitig eine signifikante Reduktion der Spiegel des entzündungsfördernden Chemokins CCL3 (chemokine ligand 3: macrophage inflammatory protein 1 alpha) sowohl bei akuten als auch bei chronischen Rückenschmerzen ausgelöst werden, für CCL4 (macrophage inflammatory protein 1 beta) gilt dies nur für akute Rückenschmerzen.

Nach Varrassi et al. (2015) liegt die Mikroglia im ZNS in einer physiologischen verzweigten Form vor. Nach einer Stimulation wird sie unverzüglich aktiviert und proinflammatorisch. Diese reversible Modifikation ist für die schnelle Reduktion der Nervenentzündung und die rasche Wiederherstellung der Homöostase im Nervensystem verantwortlich. Bei älteren Personen präsentiert sich die Mikroglia in einem aktivierten (primed) Phänotyp, der für die intensivere und länger anhaltende Reizantwort verantwortlich ist und zu einer anhaltenden Entzündung im ZNS und zu irreversiblen Nervenschäden führt (Boche et al., 2013). Wegen dieser exzessiven Reaktion auf periphere schmerzhafte Stimuli scheint die im Rückenmark und im Thalamus befindliche aktivierte Mikroglia die Entstehung chronischer und neuropathischer Schmerzen zu fördern. Von der aktivierten Mikroglia

überschießend freigesetzte proinflammatorische Zytokine können auch die Integrität der weißen Substanz und der Myelinscheiden schädigen (Xie et al., 2013a).

## Zytokine

Zytokine sind eine Gruppe von löslichen Proteinen und Peptiden, die als humorale Regulatoren in Nano- und Picokonzentrationen Zellfunktionen sowohl unter physiologischen als auch unter pathologischen Bedingungen modulieren (Ahrens et al., 2012).

Zytokine können im wesentlichen in 4 Gruppen eingeteilt werden: Wachstumsfaktoren, Interleukine, Interferone und Tumornekrosefaktoren (De Leo et al., 1997). Nach Ahrens et al. (2012) werden Zytokine in zwei antagonistische Phänotypen eingeteilt:

- proinflammatorisch: **IL (Interleukin)** -1, -2, -6, -8, -12, -18, TNF alpha und Interferon gamma und
- antiinflammatorisch IL-4, -10, -13 und TGF (transforming growth factor)

Darüber hinaus konnten Sandy-Hindmarch et al. (2022) zeigen, dass IL-9 negativ mit der Entstehung neuropathischer Schmerzen assoziiert ist.

Die Zytokinexpression im Epiduralraum wurde von Cuellar et al. (2013) unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Unter Ruhebedingungen war die Konzentration aller Zytokine im Epiduralraum der Ratte niedrig. Verglichen mit der Applikation von physiologischer Kochsalzlösung verursachte die Applikation von Nucleus pulposus – Gewebe nach 3 Stunden maximal erhöhte Spiegel von IL-6, die Erhöhung wurde durch die Gabe von Interferon-gamma-Antikörpern (IFN gamma-AK) verhindert. Nucleus pulposus – Gewebe erhöhte die Spiegel von TNF alpha, maximale Werte nach 24 h, ebenfalls verhindert durch IFN-gamma-AK. Interferon gamma selbst war nach 3 und 24 Stunden erhöht, die Konzentration von IL-1 alpha, IL-1 beta und IL-10 wurden sowohl durch Kochsalzlösung als auch durch Nucleus pulposus- Gewebe erhöht. Die Spiegel von IL-1 beta und IL-10 waren auch bei alleiniger Applikation von Kochsalzlösung erhöht, ihre Erhöhung wurde durch IFN-gamma-AK nicht beeinflusst.

Die durch IL-1 beta vermittelte mechanische Allodynie entsteht nach Untersuchungen von Kim et al. (2014a) durch sensibilisierte periphere NMDA/AMPA – Rezeptoren über eine PKA (Proteinkinase A)-vermittelte Signalübertragung in den dicken afferenten Nervenfasern, während die IL-1 beta – vermittelte thermische Hyperalgesie über sensibilisierte periphere TRPV1-Rezeptoren via einen PKC-vermittelten Signalweg in den schmalen primär afferenten Nervenfasern vermittelt wird.

Im Rückenmark verhindert IL-1 beta, das aus aktivierter Microglia freigesetzt wird, die Aktivierung von Astrozyten, wodurch die Entstehung von gespiegelten Schmerzen auf der kontralateralen Seite verhindert wird (Choi et al., 2015).

Die primäre Rolle der Zytokine ist es, eine Gewebsschädigung zu verhüten und noxische Stoffe zu eliminieren, allerdings ist eine Überempfindlichkeit gegen Berührung oder Schmerzen oft auch mit einer Aktivierung des Immunsystems verbunden (Wang et al., 2010), Zytokine sind essentielle Koordinatoren der Immunhomöostase. Bei Rückenschmerzen sind ebenfalls Zusammenhänge mit erhöhten Konzentrationen von Zytokinen festgestellt worden, siehe Kapitel 2.3.1.2. So werden beispielsweise im Serum signifikant erhöhte Spiegel von TNF alpha und IL-8 im Laufe einer multimodalen Schmerztherapie auch ohne spezifische medikamentöse Therapie wieder normalisiert (Ahrens et al., 2012).

Im Mausmodell konnten Kiguchi et al. (2015) nachweisen, dass nach Verletzung des N. ischiadicus IL-4 die Expression von mRNA von M1-spezifischen Molekülen wie IL-1 beta, CC-Chemokin Ligand 3 und CD 86 hemmt und die Expression mRNA von für M2 – Makrophagen – spezifischen Molekülen wie Arginase-1, IL-10 und CD 206 durch einen STAT6-regulierten Regelkreis fördert (STAT6 – signal transducer and activator of transcription 6). Klinisch bedeutet dies, dass neuropathischer Schmerz durch eine Behandlung mit IL-4 gelindert werden könnte..

Die wichtige Rolle von IL-17 im Immunsystem und bei Entzündungen ist erst seit kurzer Zeit bekannt. Bei Säugetieren existieren 6 Liganden (IL-17A – F) und 5 Rezeptoren (IL-17RA – E). IL-17A, das auch nur als IL-17 bezeichnet wird, wird von einer Untergruppe von CD<sup>4+</sup>T-Helferzellen gebildet, die nun als TH-17 – Zellen bezeichnet werden. Die Bindung von IL-17 an IL-17RA führt zur Steigerung der Expression entzündungsfördernder Gene wie der von IL-6, IL-8, dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor und Prostaglandin E2 in Epithel, Endothel und Fibroblasten. Meng et al. (2013) konnten im Entzündungsmodell der Ratte zeigen, dass eine vermehrte Expression von IL-17 sowohl in aktivierten als auch nicht aktivierten Astrozyten und in auf den NMDA-Rezeptor NR1 immunreaktiven Neuronen stattfindet und die Expression von NR1 steigert. Day et al. (2014) fanden in IL-17-knock out – Mäusen im Nervenkonstriktionsmodell eine verminderte Hypersensibilität, die Infiltration von Entzündungszellen und von proentzündlichen Zytokinen in geschädigte Nerven war signifikant vermindert. Die Spiegel der entzündungshemmenden Zytokine IL-10 und IL-13, von Enkephalin, Beta-Endorphin und Dynorphin waren allerdings auch vermindert, was bedeutet, dass IL-17 die Mikroumgebung an der Verletzungsstelle modifiziert.

Wang et al. (2009) konnten zeigen, dass bei verletzungsbedingter Gewebsentzündung eine verstärkte Expression der Gene von Interleukin (IL)-6, IL-8 und dem Chemokinliganden (C-C-Motiv)-2 (CCL-2) erfolgt, die nicht durch Ketorolac hemmbar ist. Der durch die Rekrutierung von immunkompetenten Zellen und die Entstehung freier Radikaler verstärkte Entzündungsprozess führt zur Freisetzung von mindestens drei wichtigen Schmerzmediatoren: Tumornekrosefaktor alpha (TNF alpha), Interleukin 1 beta (IL-1 beta) und Nervenwachstumsfaktor (NGF). TNF alpha und IL-1 beta sind entzündungsfördernde Zytokine (Russell et al., 2009), NGF gehört zu den neurotrophen Faktoren, der unter anderem kritisch für die Bildung nahezu aller Nozizeptoren ist. Alle drei Faktoren können periphere nozizeptive Neuronen aktivieren und sensibilisieren und damit zu anhaltendem Schmerz und Hyperalgesie beitragen (McMahon et al., 2005). Vo et al. (2012a) konnten zeigen, dass IL-1 beta in Bandscheiben die COX-2 – Expression steigert, was zur Freisetzung von PGE2 und PGFalpha führt. Experimentell reduziert die Gabe von IL-1 die Synthese von Proteoglycan und Kollagen um 40 % bzw. 90 % (Vo et al., 2012a). Andererseits fanden Lasko et al. (2013) im Nervenkonstriktionsmodell sinkende Spiegel von IL-1 beta.

Schistad et al. (2014) fanden bei Patienten mit einer radikulären Lumbalgie, dass sich ein hoher IL-6 – Spiegel einen negativen Einfluss auf die Genesung hat und vermuten einen Zusammenhang mit hohen IL-1 beta-Spiegeln

Im Gegensatz dazu ist IL – 10 ein kritisches pleiotropes antientzündliches Zytokin, dass die Wirkung von IL-1 beta und TNF alpha vermindert und die Phosphorylierung von Faktoren blockiert, die MAPK (mitogen-activated protein kinases) – Signalkaskaden aktivieren (Haddad et al., 2003). Die intrathekale Gabe von IL-10 lumbosakral unterdrückt die Ausbildung einer Allodynie bei einer Ligation einer Nervenwurzel (Milligan et al., 2006).

Zu den MAPK gehören ERK (extracellular signal regulated kinases), p38 und JNK (c-Jun N-terminal kinases), die als Superfamilie von Serin/Threonin – Proteinkinasen im ZNS extensiv verbreitet sind und unter anderem an der morpininduzierten Hyperalgesie beitragen.

**TNF alpha** (tumor necrosis factor alpha) ist ein wichtiges, proinflammatorisches Zytokin, das besonders unter pathologischen Bedingungen im Immunsystem, im peripheren und im zentralen Nervensystem gebildet wird. Es ist sicher, dass TNF-alpha eine kritische Rolle in der Pathogenese des Schmerzes bei Neuropathien, Entzündungen und Krebs spielt. In der Peripherie ist TNF alpha wichtig für die periphere Sensibilisierung von Nozizeptoren. TNF alpha moduliert die Aktivität multipler Ionenkanäle, zu denen TRPV1, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> und K<sup>+</sup> - Kanäle gehören (Jin & Gereau, 2006, Czeschik et al., 2008, Liu et al., 2008a) und induziert spontane Aktivität in primären sensorischen Neuronen (Sorkin et al., 1997, Schafers et al., 2003).

Nach Untersuchungen von Walter et al. (2015) führt die Applikation von TNF alpha in degenerierten Bandscheiben zeitabhängig zur Erhöhung des Gehalts von IL-6, IL-8 und IL-1 beta, wobei IL-8 und IL-1 beta ihr Equilibrium innerhalb von 72 Stunden erreichten, während IL-6 auch nach 144 Stunden sein steady state noch nicht erreicht hatte. Eine Behandlung mit Anti – TNF alpha war am effektivsten, wenn sie gleichzeitig mit der Gabe von TNF alpha erfolgte.

Nach Untersuchungen von You et al. (2013a) fördert TNF-alpha bei einem Bandscheibenprolaps die Infiltration von Makrophagen in das DRG, wobei dieser Prozess von VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) zumindest in der Anfangsphase gesteuert wird.

Für die zentrale Rolle von TNF alpha sprechen nach Zhang et al. (2011) verschiedene Fakten. (1) Bei schwerem chronischem Schmerz wird TNF-alpha in Glia-Zellen des Rückenmarks induziert. (2) Intrathekale Injektionen von TNF alpha erzeugen Hitzehyperalgesie und mechanische Allodynie. (3) Die intrathekale Applikation des TNF-alpha-Hemmers Etanercept vermindert chronischen Schmerz (4) Die Perfusion von Rückenmarksschnitten mit TNF alpha steigert die spontanen exzitatorischen postsynaptischen Ströme und erhöht NMDA- induzierte Ströme in Neuronen der Lamina II, außerdem induziert TNF-alpha die Expression von AMPA-Rezeptoren an der Oberfläche, was zu einer gesteigerten synaptischen Transmission in Hippokampus-Neuronen führt. Nach Rückenmarksverletzungen induziert TNF-alpha den schnellen Transport von GluR2-freien AMPARs in die Plasmamembran, was zum Zelltod von Motoneuronen des Rückenmarks führt .

TNF alpha erzeugt seine Wirkung durch 2 unterschiedliche Rezeptoren, wobei sowohl TNFR p55 Typ 1 und TNFR p75 Typ 2 sowohl zur zentralen Sensitivierung und Entzündung betragen, TNFR2 spielt eine spezielle Rolle in der Frühphase von Entzündungsschmerzen (Zhang et al., 2011). Ishikawa et al. (2013) konnten im Nervenkonstriktionsmodell der Ratte nachweisen, dass die intrathekale Antikörperapplikation gegen den Typ 1 p55 eine stärkere analgetische Wirkung hat als Antikörper gegen p75. Interessanterweise korreliert TNFR1 bei Patienten mit postoperativ rezidivierenden Radikulärsyndromen positiv mit der Schmerzstärke, TNFR2 dagegen negativ (Andrade et al., 2016).

Die alleinige Applikation von TNF alpha erzeugt im Rattenmodell nur eine relative kurzzeitige Erniedrigung der mechanischen Schmerzschwelle über 14 Tage, während die Applikation von Nucleus pulposus oder der Kombination von TNF alpha und Serotonin die Schwelle für 28 Tage senkten. TNF alpha induzierte die Expression des 5-HT2A – Rezeptors, während Serotonin zur Induktion der Expression des TNF – Rezeptor 2 führte (Kobayashi et al., 2011)

TNF alpha wird als langes, membrangebundenes, mTNF alpha genanntes Molekül gebildet und durch das TNF alpha converting enzyme (TACE) in das lösliche sTNF-alpha umgewandelt. TACE ist ein

induzierbares Enzym, was bedeutet, dass mTNF alpha solange intakt bleibt und nicht in seine lösliche Form umgewandelt wird, solange TACE nicht aktiviert wird (Jasmin & Ohara, 2010). Es ist bekannt, dass Mikrogliazellen unter dem Einfluss von Substanz P sowohl OX-42 als auch die Entzündungsmediatoren TNF alpha als auch CCL-2 exprimieren. Die Aktivierung dieser Zellen kann bei Nervenverletzungen durch Minocyclin gehemmt werden, die intrathekale Gabe des TNF-alpha-Hemmers Etanercept hat schmerzlindernde Wirkung (Marchand et al., 2009). Der perioperative Einsatz von Minocyclin hatte jedoch keinen Einfluss auf nach lumbaler Discektomie auftretenden anhaltenden Schmerz (Martinez et al., 2013).

Überraschenderweise hatte die intrathekale Gabe von TNF alpha selbst aber keinen Effekt auf die Schmerzschwelle (Reeve et al., 2000). Die Erklärung für dieses Verhalten liefern Befunde von Zhou et al. (2010a), die nachweisen konnten, dass Mikrogliazellen unter der Einwirkung von Substanz P die Expression von mTNF alpha, nicht aber von TACE oder sTNF alpha steigern. Der Anstieg von mTNF alpha genügt aber, um benachbarte Mikrogliazellen durch direkten Kontakt mit TNF alpha – Rezeptoren zu aktivieren, was dann zur Freisetzung von CCL-2 führt. So kann sich die Aktivierung der Mikroglia auch fern vom Ort des eigentlichen Geschehens ausbreiten. Diese Befunde weisen auf einen eigenen Regelkreis, in dem die Freisetzung von Substanz P durch primäre Afferenzen die Bildung von mTNF alpha in der Mikroglia im Sinne einer Vorwärtsschleife anregt, was zur Ausbildung chronischer Schmerzen beitragen kann.

Die Co-Kultur von DRG-Neuronen mit CRTNF alpha exprimierenden COS-7 - Zellen, einem gegen die Spaltung durch TACE resistenten TNF alpha-Mutanten, führt zu einem Anstieg der Bildung der spannungsabhängigen Natriumkanäle  $Na_v1.7$  und  $Na_v1.8$  und des spannungsabhängigen Calciumkanals  $Ca_v3.2$ , was durch die Applikation des löslichen sTNF alpha nicht erreicht werden kann. Nur die Ausschaltung des TNF alpha – Rezeptors 2, nicht die des Rezeptor 2 führte zur Aufhebung dieses Effekts. Damit konnte ein weiterer Mechanismus nachgewiesen werden, durch den die Aktivierung der Mikroglia im Rückenmark zur Entwicklung eines pronozizeptiven Phänotyps beitragen kann (Wu et al., 2013). Die Hemmung von  $Ca_v3.2$  hebt auch die supraspinale analgetische Wirkung von Paracetamol auf (Kerckhove et al., 2014).

Wang et al. (2008) konnten bei Rückenschmerzpatienten erhöhte TNF alpha – Serumspiegel nachweisen, die sich 10 Tage nach Therapiebeginn wieder normalisierten, ohne allerdings mit der Schmerzstärke korreliert zu sein (Wang et al., 2010b). IL-1 verursacht DNS-Schädigungen, die von Davies et al. (2008) in Chondrozyten nachgewiesen wurden. IL-1 beta, dessen Hauptquellen die Microglia und Makrophagen darstellen (Giulian et al., 1986, Touzani et al., 1999), aktiviert über den IL-1- Rezeptor die Tyrosinkinase, welche wiederum eine Proteinkinase C aktiviert (Empl & Straube, 2007). Die Expression von IL-1 beta wird bei Nervenverletzungen durch Statine komplett unterdrückt.

Wu et al. (2015) untersuchten die Wirkung von TNF-Inhibitoren bei Patienten mit M. Bechterew. nach einer 10-wöchigen Therapie hatten Schmerzen (auch neuropathische) abgenommen, die Lebensqualität wurde verbessert, aber die Erschöpfung war unverändert. Im MRT fanden sich signifikante Verschmächtigungen der Hirnrinde in motorischen, prämotorischen und posterior-parietalen Regionen. Dabei war die Schmerzlinderung mit schmalerer grauer Substanz im sekundären motorischen Kortex und die Reduktion des unangenehmen Gefühls mit einer Verschmälerung der motorischen Hirnrinde verbunden.

TRAF6 (TNF receptor associated factor 6) spielt eine Schlüsselrolle in den Superfamilien der Rezeptoren von TNF und IL-1. Lu et al. (2014b) konnten nachweisen, dass im

Spinalnervkonstriktionsmodell TRAF6 in der Spätphase in spinalen Astrozyten hochreguliert wird und durch die Integration von TNF alpha – und IL-1 – Signalwegen neuropathischen Schmerz unterhält.

TNF alpha aktiviert **NF (nuclear factor) – kappa B** als Transkriptionsfaktor. In ruhenden Zellen liegt NF-kappa B inaktiv im Zytosol vor, durch proinflammatorische Stimuli translozieren die Untereinheiten p65/p50 von NF-kappa B in den Zellkern, wo sie an die Promoterregion leicht reagierender Gene binden (Poveda et al., 2009). Auf diese Weise werden weitere Prozesse angestoßen, so dass ein ganzes Netz an Botenstoffen entsteht (Empl & Straube, 2007) und eine Entzündungskaskade entsteht (McMahon et al., 2005).

Karikari et al. (2013) konnten im Nervenkonstriktionsmodell nachweisen, dass der beobachtete Anstieg von NF-kappa B im betroffenen Ischiasnerv und in der umgebenden Muskulatur mit einer Schmerzsensibilisierung verbunden ist. Interessanterweise war nach 3 Tagen auch in der Milz der Versuchstiere eine Erhöhung von NF-kappa B zu finden war, was die Autoren mit der Anreicherung von Monozyten im Entzündungsgebiet in Verbindung bringen.

McDonald et al. (2014) fanden, dass Exosomen aus aktivierten Makrophagen zu einer NF – kappa B - Aktivierung führte, wodurch eine thermische Hyperalgesie abgeschwächt wurde. Diese protektive Wirkung wird unter Entzündungsbedingungen allerdings reduziert.

Kobori et al. (2014) konnten an Ratten zeigen, dass die Hemmung der I kappa B-Kinase beta in verletzten Bandscheiben und deren DRGs eine entzündungshemmende Wirkung hat.

Zhongyi et al. (2015) konnten an menschlichen Nucleus pulposus – Zellen nachweisen, dass die IL-1 beta – abhängige Aufregulation der Gene von MMP-3, MMP-9, MMP-13, ADAMTS-4 und ADAMTS-5 durch die Hemmung von NF-kappa B signifikant reduziert wird. Außerdem wird die Hemmung der Synthese von Aggrecan und Kollagen Typ II durch IL-1 beta aufgehoben. Li et al. (2016) blockierten durch die Gabe von N-acetyl-Cystein die Reifung von IL-1 beta und damit die Bildung von MMP's und auch die durch eine Nervenkonstriktion bedingte Aktivierung der Mikroglia, ohne aber einen Effekt auf Astrozyten zu haben.

### **Tachykinine**

Zu den Tachykininen zählen die Neurokinine A und B, die Neuropeptide K und Y und die Substanz P. Den Namen Tachykinine erhielt diese Gruppe, da alle diese Peptide zu einer schnellen Kontraktion glatter Muskulatur führen (Snijdelaar et al., 2000).

**Substanz P** wurde 1931 von von Euler und Gaddin in Pferdedarm und Hirn entdeckt (von Euler & Gaddum, 1931). Substanz P findet sich in sensorischen C-Faser-Neuronen, nozizeptive Afferenzen führen zur Freisetzung von Substanz P (Linnman, 2013). Der Rezeptor für die Substanz P ist der Neurokinin-1-Rezeptor, der in DRG – Neuronen und im Hinterhorn nachgewiesen wurde und eine wichtige Rolle bei der Schmerzleitung spielt (Snider et al., 1991, Ohtori et al., 2007). Nach seiner Aktivierung wird NK-1 internalisiert und es braucht etwa 10 Minuten, bis der Rezeptor in der Plasmamembran recycelt wird (Mantyh et al., 1995). An Phobikern wurde von Michelgaard et al. (2007) nachgewiesen, dass Furcht die Verfügbarkeit von NK-1 in der Amygdala vermindert.

Nach Lieb et al. (2002) ist die Substanz P an der Genese affektiver Störungen und von Angststörungen beteiligt, so wurden bei Depressionen erhöhte Liquorkonzentrationen von Substanz P gemessen und eine Korrelation von Substanz P – Serumspiegeln und Angstsymptomen gemessen.

### **Neurotrophe Faktoren**

Die Beobachtung, dass einzelne neurotrophe Faktoren auf unterschiedliche Nozizeptoren wirken, hat letztlich zu der Idee geführt, dass Subpopulationen von Nozizeptoren an der Ausbildung unterschiedlicher Schmerzsyndrome beteiligt sind (Reichling et al., 2013).

Der erste mit der Schmerzentstehung in Verbindung gebrachte neurotrophe Faktor, **NGF (nerve growth factor)** (Otten et al., 1982, Lewin et al., 1993), dient als Neurotrophin für eine Population von Nozizeptoren, die auch durch die Bildung des hoch-affinen NGF-Rezeptors TrkA und von Neuropeptiden wie Substanz P und CGRP (calcitonin gene-related peptide) charakterisiert sind und deshalb als TrkA-positive oder peptiderge Nozizeptoren bezeichnet werden (Reichling et al., 2013).

Intravenöse minimale Dosen von NGF führen beim Menschen zu einem quälenden Schmerz in tiefen Geweben und Hyperalgesie an der Injektionsstelle (Petty et al., 1994), die intramuskuläre Injektion von NGF führt Stunden später zu massiver Allodynie und Hyperalgesie (Mense, 2007, Hoheisel et al., 2013). Diese Sensibilisierung scheint eine direkte Wirkung auf primär afferente Nozizeptoren zu sein, von denen viele den NGF - Rezeptor trkA exprimieren (Galoyan et al., 2003). Ein Teil des sensibilisierenden Effektes von NGF scheint indirekt über Mastzellen, sympathische efferente Neuronen und Neutrophile zu geschehen (McMahon & Bennett, 1999). Neben Epithelzellen, vor allem Hautkeratinozyten, können Fibroblasten, glatte Muskelzellen, Schwann – Zellen und die bei Entzündungen besonders wichtigen Mastzellen und Makrophagen NGF exprimieren, wobei die NGF – Bildung durch IL-1 beta und TNF-alpha angeregt wird. Mastzellen können selbst trkA bilden (Horigome et al., 1993) und als Reaktion auf NGF proliferieren, degranulieren und Entzündungsmediatoren einschließlich TNF-alpha und IL-1 beta freisetzen (Woolf et al., 1996). Auch Skelettmuskelzellen können NGF synthetisieren und freisetzen (Jänig, 2013). Lopes et al. (2013) konnten allerdings eine direkte Rolle von Mastzellen bei der peripheren Sensibilisierung unter entzündlichen Bedingungen nicht bestätigen.

Nach der Bindung von NGF an Rezeptoren des terminalen Nervens wird NGF internalisiert und retrograd zum Soma des sensorischen Nervens im DRG (Ganglion der dorsalen Wurzel) transportiert, wo es ein potenter Regulator der Genexpression ist. Zu den Neuropeptiden, die von zentralen nozizeptiven Terminalen freigesetzt werden und deren Expression durch NGF stark angeregt wird, gehören CGRP und Substanz P (Bennet, 2001, Merighi et al., 2004). NGF führt außerdem zu einer dramatischen Steigerung der Bildung von BDNF (brain-derived neurotrophic factor) in trkA – exprimierenden DRG - Zellen, der als zentraler Regulator der Zellerregbarkeit wirkt (Pezet et al., 2002).

Die Freisetzung von NGF führt zur Sensibilisierung peptiderger nozizeptiver TrkA – Afferenzen und damit zu einer mechanischen Hyperalgesie. Außerdem kommt es unter anderem zu einer Anreicherung und Hochregulierung spannungsabhängiger Natriumkanäle (Na<sub>v</sub>1.8 und Na<sub>v</sub>1.9), von Purinozeptoren für ATP (P2X3 und P2Y2), des säuresensiblen Ionenkanals 3 (acid sensing ion channel 3) (Hayashi et al., 2011).

Die generelle biologische Funktion von NGF besteht nach Jänig (2013) in (1) der Entwicklung und Erhaltung des Skelettmuskels und seiner Innervation, (2) der Heilung von Schädigungen des Skelettmuskels und seiner Innervation und (3) der Erzeugung eines Schutzverhaltens durch Aktivierung und Sensibilisierung tiefer somatischer Nozizeptoren, was dadurch dann zur Heilung führt.

Die nach einer Nervenverletzung erhöhten NGF-Spiegel führen nach Befunden von Cheng et al. (2015) zu einer Sprossung von Neuriten und Bildung von synapsenähnlichen Strukturen im kontralateralen DRG, was zur Entstehung von chronischem gespiegelten Schmerzen führt.

Nach Schaible (2010) ist seit langem bekannt, dass NGF in einem entzündeten Organ in erhöhtem Maße freigesetzt wird, und zwar aus verschiedenen nichtneuronalen Zellen. Zahlreiche Zytokine bewirken eine Hochregulierung der mRNA von NGF, während Glucokortikoide und Interferone eine gegenteilige Wirkung haben. Alimasi et al. (2013) konnten zeigen, dass IL-1 in Zellen der Bandscheibe die Bildung von NGF dosisabhängig verursacht. Eine Vorbehandlung mit Dexamethason führt zu einer starken Hemmung der Expression von NGF, während durch einen COX-2-Hemmer (NS-398, nicht im klinischen Einsatz) die Expression von NGF in einem Dosisbereich gesteigert wird, der zur Hemmung von Prostaglandin E<sub>2</sub> führt. Exogenes PGE<sub>2</sub> hemmt die Induktion von NGF, und dieser Effekt wurde auch durch Agonisten der Prostaglandinrezeptoren EP 2 und EP4, nicht aber durch Agonisten von EP1 und EP3 erreicht.

Die hyperalgetische Wirkung von NGF kommt durch direkte und indirekte Wirkungen am peripheren Neuron zustande. Indirekte Wirkungen sind die Stimulation von Mastzellen und neutrophilen Granulozyten zur Freisetzung von Serotonin und Histamin und die Stimulation der Prostaglandinfreisetzung aus sympathischen Nerven. Die direkte Einwirkung auf trkA – Rezeptoren in Endigungen von Nervenfasern erhöht die Empfindlichkeit von TRPV1 – Rezeptoren, ASIC – Ionenkanälen und Natriumkanälen. Außerdem wird der aktivierte trkA – Rezeptor – Komplex internalisiert und zum Zellkörper transportiert, wodurch die Synthese der Neuropeptide Substanz P, CGRP, BDNF und des TRPV1-Rezeptors gefördert wird, deren Freisetzung im Rückenmark die zentrale Sensibilisierung fördert (Schaible, 2010).

Die Applikation von NGF in Muskelfaszien führt zu einer Faziensensibilisierung für mechanische und chemische Stimuli, die bis zu 2 Wochen anhält.

Eine erste intramuskuläre Injektion führt nach Untersuchungen von Hoheisel et al. (2013) zu einer vorbereitenden Aktivierung (priming) des nozizeptiven Systems tiefer somatischer Gewebe, was zu einer stärkeren Reaktion nach einer erneuten intramuskulären Injektion führt. Diese Aktivierung erfolgt auf der Ebene des primären afferenten nozizeptiven Neurons oder zentral im Hinterhorn des Rückenmarks oder im deszendierenden endogenen Kontrollsystems. Neurophysiologische Untersuchungen der Laminae IV bis VI des Hinterhorns nach wiederholter NGF – Injektion in den M.multifidus der Ratte zeigte folgende neuroplastische Veränderungen: (1) der Anteil von Neuronen mit synaptischem Einstrom aus tiefen somatischem Gewebe nahm zu, (2) der Anteil der Neuronen mit multiplen rezeptiven Feldern in tiefen somatischem Gewebe, nicht jedoch der Haut, nahm zu und (3) der Anteil von aus der Faszia thorakolumbalis aktivierten Neuronen nahm zu.

NGF bindet an 2 Rezeptortypen: den **Tyrosin-kinase-A-Rezeptor (TrkAR)** und den **p75-Neurotrophin-Rezeptor (p75NTR)**, beide Rezeptortypen wurden in DRG- Neuronen der Ratte nachgewiesen (Sugaira et al., 2008).

Die Neuropeptide enthaltenden DRG - Neuronen werden als essentiell für die Erzeugung einer entzündlichen Hyperalgesie angesehen (Staton et al., 2007).

NGF reguliert weiterhin die Bildung des Capsaicin – Rezeptors TRPV1, der gleichzeitig als Rezeptor noxischer Hitze dient. Auch die Bildung des TTX-resistenten Natriumkanals NAV 1.8 wird durch die Verfügbarkeit von NGF reguliert (McMahon et al., 2005).

NGF steht mit Muskelschmerzen im Zusammenhang, NGF wird im Muskel synthetisiert und erregt Muskelnnozizeptoren, im entzündeten Muskel ist die NGF – Synthese gesteigert (Mense, 2008). Nach Mense (2008) sind für den Muskelschmerz zwei chemische Reize besonders bedeutsam, Adenosintriphosphat (ATP) und Protonen (H<sup>+</sup> - Ionen).

Rukwied et al. (2010) konnten nachweisen, dass die lokale Applikation von NGF zu einer nicht-entzündlichen lokalen anhaltenden mechanischen und thermischen Hypersensitivität in menschlicher Haut führt.

**GDNF** (glia derived neurotrophic factor) selbst kann starke analgetische Wirkungen haben (Boucher et al., 2000, Hao et al., 2003, Nagano et al., 2003, Wang et al., 2003, Pezet et al., 2006), es wurden aber auch hyperalgetische Wirkungen beschrieben, die im Gegensatz zu der schnellen Wirkung von NGF innerhalb einer Woche eintritt (Fang et al., 2003, Amaya et al., 2004, Malin et al., 2006). GDNF bindet sich an seinen Rezeptor GFR-alpha1, welcher einerseits eine Rezeptor-Tyrosin-Kinase aktiviert (Airaksinen & Saarma, 2002), andererseits zur Bindung von GDNF an das Neuralzell-Adhäsions-Molekül NCAM führt (Paratcha et al., 2003). NCAM spielt wiederum eine kritische Rolle bei der Reorganisation von Interneuronen im Rückenmark, die entscheidend zur analgetischen Wirkung von GDNF beitragen (Sakai et al., 2008a).

Die Aktivierung der Tyrosinkinase durch GDNF ist von einer Familie von Co-Rezeptoren, GFR alpha 1 – 4, ab. GFR alpha-3 bindet das GDNF Artemin in DRG-Neuronen, wobei die Mehrzahl der DRG-Zellen, die GFR alpha-3 bilden auch VR1, Pripherin, RET, trkA und CGRP bilden (Orozco et al., 2001)

Zur GDNF – Familie gehören GDNF selbst, Artemin, Neurturin und Persephin, deren verwandte Rezeptoren GFR alpha 1-4 in Subpopulationen von Nozizeptoren vermehrt nachgewiesen wurden, wenn Schmerzen bestanden (Bennett et al., 1998, Harpf et al., 2002, Dong et al., 2005).

### **Prostaglandine**

Kassuya et al. (2007) konnten zeigen, dass die intraplantare Applikation von Prostaglandin E2 (PGE2) zu einer mechanischen Allodynie und zu Schmerzreaktionen führt. PGE2 führt zu einem gesteigerten Na<sup>+</sup> und Ca<sup>\*\*</sup>-Einstrom, was Nozizeptoren direkt erregt, potenziert andere Schmerzmediatoren wie ATP, Bradykinin, Histamin, Protonen und Capsaicin und fördert die Freisetzung von Substanz P und CRGP. Auch nach einer schmerzhaften Überdehnung der Facettengelenke wurde von Kras et al. (2013) Prostaglandin E2 im DRG nachgewiesen.

Es gibt 4 Subtypen von PGE2 – Rezeptoren, EP1 – 4 (Narumiya et al., 1999), und mRNA von EP1, EP3 und EP4 wurde im DRG von Ratten nachgewiesen (Oida et al., 1995). Die analgetische Potenz eines EP1 – Antikörpers wurde im Nervenkonstriktionsmodell (Kawahara et al., 2001) und nach Aufbringen von Nucleus pulposus auf die Nervenwurzel (Sekiguchi et al., 2011) nachgewiesen. St-Jaques & Ma (2013) haben nachgewiesen, dass durch PGE2 sein Rezeptor EP2 aus Endosomen und Golgi-Körpern freigesetzt und externalisiert wird.

Neben Prostaglandin E2 wird bei einer Gewebsentzündung auch Prostaglandin D2 durch die Cyclooxygenasen 1 und 2 synthetisiert. Im Gegensatz zu dem proinflammatorischen Prostaglandin E2 ist Prostaglandin D2 jedoch entzündungshemmend (Murakami et al., 2003, Zayed et al., 2008). Prostaglandin D2 vermehrt über seine Wirkung auf den DP1-Rezeptor die Wirkung von Nav1.8 und Nav1.9 – Rezeptoren, während seine DP2-Rezeptoren das Gegenteil bewirken. Damit hängt die nozizeptive oder antinozizeptive Wirkung von Prostaglandin D2 von der Balance der DP1- und DP2-Rezeptoren ab (Ebersberger et al., 2011).

Prostaglandin I<sub>2</sub> oder Prostacyclin ist ein wichtiger Mediator peripherer Schmerzen. Schuh et al. (2014) konnten zeigen, dass die frühe Synthese von Prostacyclin am Ort einer Nervenverletzung zu einer Ansammlung von IL 1 beta – exprimierenden Makrophagen als Schlüssel zur Entstehung neuropathischer Schmerzen anzusehen ist.

## **Calcitonin - Peptide**

Zur Familie der Calcitonin – Peptide gehören die CGRP – Formen alpha und beta, Calcitonin, Amylin, Adrenomedullin, Intermedin (auch Adrenomedullin-2 genannt) und die calcitoninrezeptorstimulierenden Peptide 1, 2 und 3. Adrenomedullin wurde in den letzten Jahren zunehmend interessanter, als bekannt wurde, dass es bei Entzündungen nicht nur nach Freisetzung aus glatter Gefäßmuskulatur und Endothelzellen zu einer Vasodilatation führt, sondern auch an der Homöostase durch die Aufnahme von Wasser, Salz und Nahrung und die Modulation verschiedener kardiovaskulärer Parameter beteiligt ist. Aktuelle Daten zeigen, dass Adrenomedullin darüber hinaus im Rückenmark und in DRGs an der Entstehung von Entzündungsschmerz beteiligt ist (Hong et al., 2009).

CGRP ist ein Marker sensorischer Neuronen, die hauptsächlich an der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind (Hökfelt, 1991). Die elektrophysiologische Charakterisierung von Neuronen in lumbalen DRGs ergab, dass 46 % der C-Fasern und 33 % der A delta-Fasern immunreaktiv auf CGRP sind (McCarthy & Lawson, 1990). Nach Kimura et al. (2014) bedeutet dies, dass CGRP ein Marker für die Schmerzwahrnehmung ist. Nach peripherer Entzündung kommt es in mit C- und A delta-Fasern assoziierten dünnen DRG-Neuronen zu einem CGRP – Anstieg. Unter physiologischen Bedingungen findet sich in mit A beta-Fasern assoziierten mittleren und dicken DRG – Neuronen kein CGRP, während es nach einer Verletzung peripherer Nerven und bei mechanischer Allodynie dort exprimiert wird (Miki et al., 1998, Ohtori et al., 2002a, Orita et al., 2011a).

CGRP – Rezeptoren wurden in verschiedenen Hirnregionen (Seifert et al., 1985, Tschopp et al., 1985, Inagaki et al., 1986, Kruger et al., 1988) und im Rückenmark (Ye et al., 1999, Cottrell et al., 2005) nachgewiesen. In Neuronen des Hinterhorns funktionieren sie gemeinsam mit den gemeinsam exprimierten AMPA-Rezeptoren (Gu & Yu, 2007), was bedeutet, dass sie an der Transmission und Modulation sensorischer Informationen aus primären Afferenzen beteiligt sind (Hirsch et al., 2013).

CGRP ist ein bekannter Vasodilatator, es spielt aber auch eine Schlüsselrolle bei der peripheren Sensibilisierung und dem damit verbundenen verstärkten Schmerz. CGRP ist an der Entwicklung einer neurogenen Entzündung beteiligt, erhöhte Spiegel finden sich bei entzündlichem und neuropathischem Schmerz. Nach Iyengar et al. (2017) ist es sehr wahrscheinlich, dass CGRP die nozizeptive Transmission fördert und zur Entwicklung und Aufrechterhaltung eines sensibilisierten, übererregbaren Zustandes beiträgt, nicht nur der primär afferenten sensorischen Neurone, sondern auch der nachgeschalteten Neurone des ZNS, was zur zentralen Sensibilisierung beiträgt.

Wang et al. (2010) konnten zeigen, dass die topische und systemische Applikation von Ketanserin, einem HT2A – Rezeptorantagonisten den CGRP – Spiegel in DRG – Neuronen senkt und die Hypersensitivität bei Neuropathie reduziert. Die systemische oder spinale Gabe von CGRP – Rezeptorantagonisten reduziert die neuronale Aktivität in der Amygdala, in den Trigemuskernen und im Rückenmark in Schmerzmodellen bei der Ratte. Die systemische Gabe eines neuen CGRP – Rezeptorantagonisten (BIBN4096BS, Boehringer Ingelheim) reduziert nach Hirsch et al. (2013) die Aktivität von WDR – Neuronen in tiefen Schichten des Hinterhorns der Ratte, gleichzeitig wird der Schmerz bei Entzündungen abgeschwächt.

Hirsch & Birklein (2014) konnten mittels Ableitung extrazellulärer spinaler Neurone nachweisen, dass die Entladungsfrequenz dieser WDR-Neurone nicht nur nach systemischer Gabe dieses Antagonisten, sondern auch bei dessen topischer Applikation auf die Entzündungsstelle verringert wird.

## **Serotonin**

Das Monoamin Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HAT) ist ein Entzündungsmediator, der von Thrombozyten und Mastzellen in verletztem oder entzündetem Gewebe freigesetzt wird (Page, 1989, Sufka et al., 1992, Taiwo & Levine, 1992). Die Serotoninrezeptorsubtypen 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> und 5-HT<sub>3</sub> sind an der Sensibilisierung primär afferenter Fasern in der Peripherie beteiligt (Eschaliere et al., 1989, Abbott et al., 1996, Doi-Saika et al., 1997, Okamoto et al., 2002, Wang et al., 2003). In dünnen DRG – Neuronen sind hauptsächlich 5-HT<sub>2A</sub> an der Potenzierung von Entzündungsschmerz beteiligt (Abbott et al., 1996, Doi-Saika et al., 1997, Okamoto et al., 2002). Aira et al. (2013) konnten zeigen, dass eine chronische Blockade des 5-HT<sub>2B</sub> – Rezeptors nach bilateraler Ligatur eines Spinalnervs folgende Prozesse reduzierte: (1) die Aufregulierung von PKC-gamma in Synapsen, (2) die Phosphorylierung der Untereinheit NR1 des NMDA-Rezeptors und (3) die Co-Lokalisierung von PKC-gamma und phosphoryliertem NR1 mit dem postsynaptischen Marker PSD-95, was auf die Bedeutung des PKC-gamma/NMDR-Regelkreises bei neuropathischem Schmerz hinweist.

Dagegen ist der 5-HT<sub>7</sub> – Rezeptor nach Befunden von Brenchat et al. (2009, 2010) an der Schmerzhemmung bei mechanischer Hypersensitivität beteiligt. Andererseits belegen Befunde von Godinez-Chaparro et al. (2011), dass die Aktivierung peripherer 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> und 5-HT<sub>7</sub> – Rezeptoren durch Serotonin an der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Allodynie und Hyperalgesie durch Formalininjektionen an der Ratte beteiligt ist.

Der natriumabhängige hochaffine Serotonintransporter sorgt für die Entfernung von Serotonin aus dem Extrazellulärraum nach seiner Freisetzung (Lesch et al., 1997, Bengel et al., 1998). Mäuse mit einem Mangel an Serotonintransporter haben erhöhte extrazelluläre Serotoninspiegel (Fabre et al., 2000, Mathews et al., 2004). Palm et al. (2008) zeigten, dass Mäuse ohne Serotonintransporter weniger Entzündungsschmerz und eine stärkere Schädigung peripherer Nerven entwickeln.

Kato et al. (2008) konnten zeigen, dass exogen auf die Nervenwurzel appliziertes Serotonin zu einer kurzzeitigen Schmerzreaktion führt, die nicht so lange anhält wie nach der Applikation von Nucleus pulposus – Gewebe. Bringt man Gewebe aus dem Nucleus pulposus direkt auf die Nervenwurzel, induziert dies die Ausschüttung von Serotonin und die frühzeitige Expression von 5-HT<sub>2A</sub> – Rezeptoren in DRG-Neuronen, was beweist, dass Serotonin an der frühen Phase der chemisch induzierten Radikulitis nach Bandscheibenverletzungen beteiligt ist (Kato et al., 2008). Diese Befunde wurden von Kobayashi et al. (2011) bestätigt, die Applikation von Serotonin allein auf eine Nervenwurzel senkte die mechanische Schmerzschwelle an der Ratte für 14 Tage, während diese Schwelle nach der Applikation von Serotonin plus TNF alpha sowie von Nucleus pulposus – Gewebe für 28 Tage gesenkt wurde. Die Applikation eines selektiven 5-HT<sub>2A</sub> –Rezeptor- Antagonisten reduzierte bei Ratten das Schmerzverhalten und unterdrückte die Expression des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptors im DRG, hatte aber keinen Einfluss auf die periphere Serotoninproduktion (Kato et al., 2015).

Außerdem waren auf CGRP – und ATF-3 (activating transcription factor – 3) – positive DRG – Neuronen nur in der Frühphase und nur bei der Applikation von Serotonin plus TNF-alpha oder von Nucleus pulposus – Gewebe nachweisbar, nicht bei alleiniger Applikation von Serotonin oder TNF – alpha. TNF-alpha induzierte die Expression von 5-HT<sub>2</sub> – Rezeptoren und Serotonin die von TNF – Rezeptor 1 (Kobayashi et al., 2011).

Bei Patienten mit chronischer Myalgie wurden intramuskulär erhöhte Serotonin (5-HT) – Konzentrationen nachgewiesen (Ernberg et al., 1999, Rosendal et al., 2004, Shah et al., 2005). 5-HT scheint an der Schmerzentstehung über den auf afferenten sensorischen und sympathischen Nerven nachgewiesenen 5-HT<sub>3</sub>- Rezeptor beteiligt zu sein (Zeitz et al., 2002, Hrycaj, 2004). Die Aktivierung dieses Rezeptors führt durch die Öffnung eines Ionenkanals für Na- und K- Ionen zu einer neuronalen

Depolarisation (Gyermek, 1995), seine Hemmung durch 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten reduziert Schmerzen in Muskeln und Sehnenansätzen (Christidis et al., 2007)

## **ATP**

Bei Entzündungen kommt es zur Freisetzung von ATP (Wu et al., 2004) aus Immunzellen und primär afferenten Neuronen (Hide et al., 2000). Mikroglia und Astrozyten exprimieren P<sub>2X</sub> und P<sub>2Y</sub> – Purinozeptoren, deren Aktivierung zur Freisetzung verschiedener inflammatorischer Zytokine, von NO und anderen möglicherweise algogenen Substanzen führt (Ferrari et al., 1997, Di Virgilio et al., 1999, Wang et al., 2002, 2003). Bei Neuropathien ist die Aktivierung der Mikroglia von P<sub>2X</sub> – Rezeptoren abhängig (Tsuda et al., 2003), wobei es dabei zur Phosphorylierung der p38 MAPK kommt (Inoue et al., 2003).

Aoyama et al. (2011) konnten zeigen, dass extrazellulär zugeführtes ATP (Adenosintriphosphat), das zu Adenosin abgebaut wird und an P<sub>1</sub> – Rezeptoren wirkt, depolarisierende Signale hemmt und dass es lang anhaltende langsame Depolarisationen steigert, die potenziert werden, nachdem ATP ausgewaschen wurde. Diese Nach – ATP – Potenzierung wird durch P<sub>2X</sub>-Rezeptoren vermittelt, sie ist in den tiefen Schichten des Hinterhorns stärker ausgeprägt als in den oberflächlichen.

ATP, das in jeder Körperzelle vorkommt und bei Verletzungen und Entzündungen freigesetzt wird, gehört zu den algogenen Substanzen, es reagiert mit Purinozeptoren, die in einer Reihe von Zelltypen vorkommen. Purinozeptoren werden in 2 Klassen eingeteilt, G – Protein gekoppelte P<sub>2Y</sub> – Rezeptoren, die durch Purine und Pyrimidine aktiviert werden und rein purinerge P<sub>2X</sub> – Rezeptoren (Molliver et al., 2002, Kennedy et al., 2003, Stucky et al., 2004). Beide Rezeptortypen kommen im peripheren und zentralen Nervensystem vor und spielen eine wichtige Rolle in der Schmerzentstehung (Liu & Salter, 2005, Burnstock, 2006). Nach Untersuchungen von Malin et al (2008) ist der P<sub>2Y2</sub> – Rezeptor wichtig für die Thermozeption und die normale Funktion des TRPV1 – Rezeptors. P<sub>2Y1</sub>- und P<sub>2Y2</sub>- Rezeptoren steuern die Erregung von DRG – Neuronen durch Nukleotide durch die Hemmung von Kv7 – Kanälen und die Anregung von TRPV1 – Kanälen durch einen gemeinsamen gegabelten Signalweg, der auf einem Anstieg des intrazellulären Ca<sup>++</sup> und einer Aktivierung der Proteinkinase C beruht (Yousuf et al., 2011).

Coppi et al. (2019) konnten zeigen, dass die Aktivierung des Adenosin-A<sub>3</sub> – Rezeptors in Hinterhornneuronen pronozizeptive N-Typ – Ca<sup>2+</sup>-Ströme und die Zellerregbarkeit hemmen.

Im DRG (dorsal root ganglion) werden P<sub>2X1</sub> – P<sub>2X6</sub> – Rezeptoren exprimiert, von denen homomere P<sub>2X3</sub> und heteromere P<sub>2X2/3</sub> Rezeptoren eine besondere Rolle bei der Schmerzwahrnehmung zu spielen scheinen (Burgard et al., 1999, Chiz & Illes, 2001, Dunn et al, 2001). Xiang et al. (2008) konnten die Expression von P<sub>2X3</sub> – Rezeptoren im DRG im Nervenkonstriktionsmodell der Ratte nachweisen. Die Bildung von P<sub>2X3</sub> – Rezeptoren wird durch CGRP stimuliert (Fabbretti et al., 2006). Dessem et al. (2010) fanden nach Dehnung des M.masseter zwar eine Erhöhung des Gehalts an CGRP-mRNA, die Anzahl der CGRP- Afferenzen erhöhte sich aber nicht. Exzentrische Muskelkontraktionen und die Dehnung des Muskels führte jedoch zu einer signifikanten Zunahme des Gehalts an P<sub>2X3</sub> – Afferenzen, was die Schmerzentstehung in geschädigten Muskelfasern erklären könnte (Dessem et al., 2010).

P<sub>2X1</sub> und P<sub>2X3</sub>- Untereinheiten wurden in Membranstrukturen (neuropils) der oberflächlichen Schichten nachgewiesen, P<sub>2X5</sub> wurde im neuronalen Soma gefunden. P<sub>2X6</sub> wurde in vielen membranösen Strukturen der gesamten grauen Substanz mit Ausnahme der dorsalen oberflächlichen Schicht nachgewiesen. Astrozyten bilden die P<sub>2X7</sub> – Untereinheit. Diese Befunde

bedeuten, dass ATP eine Übererregung der sensorischen Systems verhindert, sowohl an prä- als teilweise auch postsynaptischen P2X – Rezeptoren wirkt und die synaptische Transmission besonders in den tieferen Schichten des Hinterhorns fördert (Aoyama et al., 2011).

Die Beteiligung von P2X7 – Rezeptoren an entzündlichem und neuropathischem Schmerz ist mittlerweile gut dokumentiert (Chessell et al., 2011).

Der P2X4 – Rezeptor wird nach einer Nervenverletzung in der spinalen Mikroglia exprimiert und ist an der Entstehung von neuropathischem Schmerz beteiligt (Inoue, 2006). Eine Ansäuerung des extrazellulären Milieus führt zu einer Schmerzverstärkung durch eine Potenzierung der Reizantwort von P2X 2 - Rezeptoren (Nakazawa et al., 1997, Stoop et al., 1997). *Dies wäre eine Erklärung für die Entstehung von Rückenschmerzen bei Verspannung der tiefen autochtonen Muskeln, da über die Minderperfusion über die Anhäufung von sauren Stoffwechselendprodukten eine Gewebsazidose erzeugt wird*

Die Aktivierung von P2X4 in der Mikroglia durch ATP führt zu einer Phosphorylierung der p38-mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK), die für Signalwege in der Mikroglia wichtig ist und zur Sensibilisierung beiträgt. Die Aktivierung der p38-MAPK durch Phosphorylierung führt zur Synthese und Freisetzung verschiedener glialer Mediatoren wie IL-1 beta, TNF alpha und BDNF, die die synaptische Transmission beeinflussen (Ji, 2010). Darüber hinaus tragen sie zur Entwicklung einer Morphintoleranz bei (Horvath et al., 2010).

Untersuchungen von Oliveira et al. (2009) konnten zeigen, dass die Aktivierung von P2X3,2/3 – Rezeptoren durch endogenes ATP für die Entwicklung einer mechanischen Hyperalgesie im Entzündungsmodell mit Meerrettich essentiell ist und dass diese durch eine indirekte Sensitivierung der primär afferenten Nozizeptoren in Abhängigkeit von der vorhergehenden Freisetzung von TNF alpha und durch direkte Sensibilisierung primär afferenter Nozizeptoren vermittelt wird.

Nach Untersuchungen von Inoue (2006) ist das von geschädigtem Gewebe freigesetzte ATP an der Aktivierung von Neuronen und Glia beteiligt, was zur Synthese und Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen und NO führt. Martucci et al. (2008) konnten im Nervenkonstriktionsmodell des neuropathischen Schmerzes an der Maus nachweisen, dass die Applikation eines P2 – Rezeptorantagonisten (PPADS) sowohl die taktile Allodynie und die thermale Hyperalgesie aufhebt, als auch die Aktivierung des NO/NOS – Systems und die Expressierung von IL-1beta sowohl peripher als auch zentralnervös in Rückenmark und Thalamus reduziert. IL-6 wurde nur peripher erhöht gefunden, die kontinuierliche Administration von PPADS reduzierte auch die Expression dieses Zytokins.

### **protease-aktivierte Rezeptoren (PAR)**

An der Entstehung chronischer Gelenkentzündungen sind Monozyten beteiligt, die durch protease-aktivierte Rezeptoren (PAR) aktiviert werden. PARs gehören zur Gruppe der C-Protein – gekoppelten Rezeptoren, welche durch Serinproteasen aktiviert werden. Zu den Serinproteasen gehören Thrombin, Trypsin und die Mastzelltryptase. Interessanterweise konnten Martin et al. (2009) nachweisen, dass der Thrombinrezeptor PAR1 Entzündungsschmerz hemmt und das Opioidsystem aktiviert.

Der protease-aktivierte Rezeptor 2 ist G-Protein gekoppelt. Nach Untersuchungen von Tillu et al. (2015) ist seine Aktivierung ausreichend, um durch die Induktion neuronaler Plastizität chronischen Schmerz zu erzeugen, dessen Aufrechterhaltung wird über die BDNF / trkB / aPKC – Achse gesteuert.

## **Ubiquitin – Proteasom – System (UPS)**

Den Facettengelenken wird von vielen Autoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Rückenschmerzen zugeschrieben, s. Kap. 2.3.2.1.. Hier scheint das Ubiquitin – Proteasom – System (UPS) als nichtlysosomales proteolytisches System selektiven Abbaus intrazellulärer Proteine eine Rolle zu spielen. Nach neueren Untersuchungen reguliert der UPS-gesteuerte Proteinabbau neurogenen und entzündlichen Schmerz, außerdem fördert UPS die Reifung von Osteoklasten, was bei entzündlichen Gelenkerkrankungen die Zerstörung von Knorpel und Knochen fördert (Ahmed et al., 2012)

## **Periphere Sensibilisierung**

Die erhöhte Erregbarkeit nozizeptiver Nervenendigungen bei Entzündungen und Traumata wird als „periphere Sensibilisierung“ (Sandkühler, 2007) bzw. „primäre Hyperalgesie“ (Zieglgänsberger et al., 2005) bezeichnet. Die Entdeckung der peripheren Sensibilisierung erfolgte in den 1970'ern (Perl et al., 1976). Erst Perl und dann andere Autoren hatten gezeigt, dass periphere Nozizeptorenterminale nach einer Verletzung „sensibilisiert“ werden können, wobei sie ihre Schwelle hauptsächlich für thermische Stimuli senken, allerdings nur am Ort der Verletzung, wo die Terminale für Entzündungsmediatoren exponiert werden, d.h. in der Zone der primären Hyperalgesie (Woolf, 2011). Dieses Phänomen trägt klar zur Entstehung von Entzündungsschmerz bei, kann aber andere Schmerzen wie z.B. die dynamische taktile Allodynie oder die zeitliche Summation des Schmerzes nicht erklären.

Eine **pH – Absenkung** ist wahrscheinlich einer der wichtigsten peripheren Schmerzauslöser in der Muskulatur (Mense, 2008).

Eine lokale Entzündung, Hämatome und isometrische Übungen führen zu einem pH- Abfall in der Muskulatur (Revici et al., 1949, Jacobus et al., 1977, Hood et al., 1988, Pan et al., 1988, Steen et al., 1995, Issberner et al., 1996). Protonen aktivieren Nozizeptoren über depolarisierende Ionenkanäle (Krishtal et al., 1981, Bevan et al., 1991) wie TRPV1 (transient receptor potential cation channel, Typ VI) und ASIC's (acid-sensing ion channels, Rang et al., 1991, Waldmann & Lazdunski, 1998, Sutherland et al., 2001). Bisher wurden 6 Isoformen der zu der Familie der ENaC/DEG gehörenden Natriumkanäle beschrieben (Waldmann, 2001), die mechanosensitiv Empfindungen bei Muskeldehnung, propriozeptive Informationen und Empfindungen aus tiefen Gewebsschichten übertragen (Driscoll & Chalfie, 1991, Huang & Chalfie, 1994, Liu et al., 1996, Tavernarakis et al., 1997). Davon wird ASIC3 bei Entzündungen von DRG reichlich exprimiert und ist auch im Muskelgewebe nachweisbar (Violley et al., 2001, Hoheisel et al., 2004, Ugawa et al., 2005), seine Expression wird durch NGF gefördert (Mamet et al., 2003). Taguchi et al. (2015) konnten in einem tierexperimentellen Fibromyalgiemodell gesteigerte mechanische Reizantworten mechanosensibler C-Fasern sowohl in der Haut als auch im Muskel nachweisen, obwohl der Anteil dieser C-Fasern paradoxerweise reduziert war. Im Hinterhorn fanden sich besonders in den Laminae I – II eine erhöhte Immunreaktivität von mit Iba 1 markierter Mikroglia. Der Anstieg von ASIC3 im DRG förderte die mechanische Antwort der verbleibenden C – Nozizeptoren.

ASIC3 werden auch auf ergorezeptiven Afferenzen der Muskulatur gefunden (Molliver et al., 2005). Ergorezeptoren sind metabotrope Rezeptoren, die auf bei Muskelarbeit entstehende Stoffwechselprodukte reagieren und mit der Empfindung von Ermüdung assoziiert sind (Piepoli et al., 1996, Scott et al., 2000, Wilson et al., 2002). Die Aktivierung von ASIC3 kann über die Aktivierung

kardiovaskulärer Zentren die sympathikotone Vasokonstriktion noch verstärken (Vierck, 2006). Interessanterweise scheint die Wirkung von Lokalanästhetika zumindest teilweise über eine Blockade dieses Rezeptors zu geschehen (Ohtori et al., 2006). Die Ausschaltung von ASIC3 kann im Mausmodell die Entwicklung einer primären und sekundären Hyperalgesie bei Muskelentzündungen verhindern (Walder et al., 2011).

Eine periphere **Vasokonstriktion** wird durch Noradrenalin und Neuropeptid Y ausgelöst (Buckwalter et al., 2005), was zu einer erhöhten Sensibilität von Muskelnozizeptoren auf Adrenalin und zur Kontraktion hypoxischer Muskeln führt (Kieschke et al., 1988). Die durch Kontraktion verstärkte Hypoxie im Muskelgewebe aktiviert unmyelinisierte Muskelnozizeptoren (Mense & Stahnke, 1983). Andererseits enthalten Nozizeptoren des Muskels nach Mense (2008) Neuropeptide wie Substanz P und CGRP, die durch Dilatation und Permeabilitätssteigerung der Gefäße ein lokales Ödem hervorrufen. Sabaie et al. (2009) konnten die Beteiligung von Substanz P an peripheren posttraumatischen Entzündungen nachweisen.

**Endothelin 1 (ET1)** ist eines der effektivsten endogen gebildeten vasokonstriktiven Proteine. ET1 ist aber auch an der Schmerzentstehung beteiligt (Gokin et al., 2001), wobei nach Khodorova et al. (2002, 2003) der Endothelinrezeptor A (ETA) pronozizeptiv und der Endothelinrezeptor B (ETB) antinozizeptiv wirkt. Es gibt allerdings auch Untersuchungen, die eine Beteiligung von ETB an der Entwicklung einer mechanischen Allodynie belegen (da Cunha et al., 2004, Chichorro et al., 2006). Quang & Schmidt (2010) konnten eine antinozizeptive Wirkung von ETB-Rezeptoren unter Einbeziehung endogener Opioiden zumindest für den Karzinomschmerz nachweisen. Namer et al. (2008) fanden beim Menschen, dass (1) ET1 mechanosensitive, aber nicht mechano-insensitive Nozizeptoren aktiviert, (2) die Histaminfreisetzung aus Mastzellen nicht für alle Effekte auf C-Fasern verantwortlich ist und (3) sich die Rolle von ET1 von der anderer chemischer Allogene, die zusätzlich oder bevorzugt mechano-insensitive Fasern erregen, unterscheiden könnte. Endothelin-A spielt nach Untersuchungen von Stösser (2010) bei akutem Schmerz keine Rolle, sondern bei anhaltenden Schmerzzuständen.

Die periphere Sensibilisierung wird durch die bei jeder Muskelläsion freigesetzten Substanzen **Bradykinin und Kallidin** (zu den Kininen gehörende Aminosäurepeptide, die durch die Wirkung des Enzyms Kallikrein auf Plasmaproteine entstehen) und die durch die COX aus Arachidonsäure gebildeten E2 – Prostaglandine gesteigerte Empfindlichkeit der Nozizeptoren verursacht (Gerdle et al. 2008, Mense, 2008). Die intramuskuläre Injektion von Bradykinin kann Schmerzen erzeugen und die rezeptiven Felder von Hinterhornneuronen modifizieren (Boix et al., 2005). Die Bioaktivität von Bradykinin wird wiederum durch die enzymatische Aktivität zirkulierender Peptidasen gesteuert. Gomez et al. (2011) konnten zeigen, dass die Hemmung der Metallopeptidasen EP24.15 und EP24.16 eine bradykinininduzierte Hyperalgesie noch potenziert.

Eine Ischämie kann ebenso wie inflammatorische Zytokine zu einer Aktivierung der p38 – mitogen-aktivierten Proteinkinase (**p38 MAP – Kinase**) führen, die eine lokale Entzündungsreaktion verursachen und verstärken kann (Bhat et al., 1998, Ridley et al., 1998, Wideman et al., 1999, Aydin et al., 2005). Im Gegensatz zu neuropathischen Schmerzzuständen scheint es bei peripheren Entzündungen eher zu einer Aktivierung der p38- MAP – Kinase im DRG als in der Mikroglia des Rückenmarks zu kommen (Ji et al., 2002, Kim et al., 2002).

VGF ist ein neurosekretorischer graninähnlicher Neuropeptidpräkursor, der für die Neuroplastizität bei Lernen, Gedächtnis, Depression und chronischem Schmerz von Bedeutung ist. Skorput et al. (2018) konnten nach einer peripheren Nervenverletzung eine schnelle und anhaltende

Hochregulation von VGF nachweisen. VGF unterliegt einer Proteolyse, was zu einer Vielzahl bioaktiver Peptide führt, die auch zu einer fehladaptiven Neuroplastizität im Rückenmark führen. Dazu scheint auch TLQP-62 zu gehören (Skorput et al., 2018).

Die Applikation eines p38-MAP-Kinasehemmers führt nach Untersuchungen von Fairbanks et al. (2014) zu einer Reduktion der Hypersensitivität bei entzündlichen und durch Nervenläsion entstandenem Schmerz, wenn dieser durch die Zufuhr des VGF-Abkömmlings TLPQ-21 verstärkt wurde.

**NO (Stickstoffmonoxid)** ist ein freies Sauerstoffradikal, das durch eine Gruppe von Enzymen, den NO – Synthasen (NOS) aus L – Arginin gebildet wird. NO und NOS sind an einer Vielzahl biologischer Geschehen in verschiedenen Geweben beteiligt, zu den Vasodilatation, Neurotransmission, Zytotoxizität und Genregulation gehören (Nussler & Billiar, 1993). NO spielt außerdem eine wichtige Rolle in der Funktion des zentralen und auch des peripheren Nervensystems (Luo & Cizkova, 2000, Cizkova et al., 2002) und wurde mit den Effekten von Nucleus pulposus – Gewebe auf Nervenwurzeln in Verbindung gebracht (Brisby et al., 2000). Lee et al. (2013b) konnten nachweisen, dass durch die präoperative Applikation eines NO-Antagonisten sowohl im Modell der Nervenligatur als auch in dem der Applikation von Nucleus pulposus – Gewebe auf die Nervenwurzel die motorische Schwäche und die mechanische Allodynie ebgeschwächt wird.

Es gibt eine enge räumliche Assoziation zwischen der Immunreaktivität von NOS und Substanz P im Hinterhorn, was für die Rolle von NO bei Schmerzprozessen spricht (Reuss & Reuss, 2001). Mense & Hoheisel (2001) weisen darauf hin, dass eine tonische Freisetzung von NO im Rückenmark die Impulsaktivität in nozizeptiven Hinterhornneuronen hemmt. Da unter chronisch-schmerzhaften Bedingungen ein Abfall der Zahl der NO-synthetisierenden Neurone auftritt, könnte der resultierende NO-Mangel bei Patienten Spontanschmerz auslösen. Brisby et al. (2007) wiesen signifikant erhöhte NO – Konzentrationen im Gewebe um degenerativ veränderte Facettengelenke bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen nach. Andererseits weisen Hancock & Riegger-Krugh (2008) in einer Literaturstudie auf die schmerzlindernde Wirkung von NO bei Arthrosen großer Gelenke hin.

NO reguliert die Proteoglycansynthese in menschlichen Bandscheiben in Abhängigkeit vom hydrostatischen Druck (Liu et al., 2001). Erhöhte NO – Spiegel können zu einem Ödem der Nervenwurzel und zu einer verminderten Nervenleitgeschwindigkeit führen, was durch die systemische Applikation des NOS – Inhibitors Aminoguanidin reversibel ist (Brisby et al., 2000).

NO wird in zentralen Neuronen bei Muskelermüdung exprimiert (Maisy et al., 2002), bei anhaltendem nozizeptiven Input kommt es aber in den oberflächlichen Laminae der Hinterhorns zu einem Rückgang NOS- enthaltender Zellen (Hoheisel et al., 1995, Callsen-Cencic et al., 1999, Schomburg et al., 2007).

Wegen seiner kurzen Halbwertszeit wird die Regulation der NO – Synthese von der Expression der NO – Synthase (NOS) und ihrer Aktivität, die unter anderem von Arginin und Tetrahydrobiopterin reguliert wird, bestimmt (Krumenacker et al., 2004, Tegeder et al., 2006). Bisher wurden 3 Isoformen der NOS identifiziert. Neuronale NOS (nNOS) findet sich in einer diskreten Population von Neuronen (Bredt et al., 1991) und ist dynamisch nach peripherer Entzündung reguliert (Herdegen et al., 1994, Wu et al., 1998, Dolan et al., 2003). Induzierbare NOS (iNOS) fehlt im Nervengewebe unter normalen Bedingungen, wird bei Entzündungen aber aufreguliert (Mungrue et al., 2003), zum Beispiel in Astrozyten des Hinterhorns (Maihöfner et al., 2000). Die Aufregulierung von iNOS im Rückenmark erfolgt mit zeitlicher Verzögerung, im Tiermodell der formalininduzierten Entzündung fanden Shi et al. (2005) erst nach 48 h eine signifikante Anreicherung von iNOS, während 2 h nach Injektion keine

Veränderungen nachweisbar waren. In Granulationsgewebe um Bandscheibenmaterial wurden erhöhte iNOS – Aktivität und erhöhte NO – Werte gefunden (Hashizume et al., 1997). Endotheliale NOS (eNOS) kommt in Hirngefäßen (Stanarius et al., 1997) und auch in Astrozyten (Wiencken & Casagrande, 1999) vor. Alle diese Isoformen können also als NO – Quellen dienen (Boettger et al., 2007). Hancock & Riegger-Krugh (2008) beschreiben darüber hinaus eine zumindest in Gelenken schmerzlindernde weitere Form: cNOS, wobei c für constitutiv, wesentlich, natürlich steht, deren schmerzstillende Wirkung durch monochromatisches Infrarotlicht einer Wellenlänge von 890 nm provoziert werden kann.

Alle NOS-Isoformen werden endogen durch asymmetrisches Dimethylarginin gehemmt, das selbst durch die Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) metabolisiert wird. Eine Hemmung der DDAH kann indirekt die NO-Produktion abschwächen, indem die Konzentration asymmetrischen Dimethylarginins ansteigt. D’Mello et al. (2015) konnten das Vorkommen der Isoform DDAH-1 im spinalen Hinterhorn nachweisen.

**Tetrahydrobiopterin (BH4)** ist nach Nasser et al. (2018) ein Ko-faktor für die Aktivität verschiedener Enzyme, einschließlich von Tyrosin-Hydroxylase, Phenylalanin-Hydroxylase, Tryptophan-Hydroxylase und aller 3 Isoformen der NO-Synthase. Es reguliert nicht nur den Metabolismus von Arginin zu NO, sondern auch den von Tyrosin zu Noradrenalin und Dopamin und von Tryptophan zu Serotonin.

Die Synthese von BH4 aus GTP (Guanosintriphosphat) wird u.a. durch die Guanin-cyclohydrolase-1 reguliert. Lötsch et al. (2010) konnten zeigen, dass der Mangel an diesem Enzym die Entstehung von Krebschmerz verzögert. Andererseits konnten Nasser et al. (2018) nachweisen, dass eine reduzierte BH4 – Biosynthese keinen Einfluss auf die Schmerzsensitivität hat.

Der nichtselektive NOS – Inhibitor N-nitro-L-arginin-methylester (**L-NAME**) reduziert thermische Hyperalgesie im Modell des Entzündungsschmerzes (Semos & Headley, 1994, Osborne & Coderre, 1999), was auf die Rolle von NO bei Entzündungsschmerz hinweist. Außerdem belegen einige Untersuchungen die schmerzlindernden Effekte von selektiven Blockern von nNOS und iNOS bei entzündlichem und neuropathischem Schmerz, während grundlegende Schmerzreaktionen unbeeinflusst bleiben (Malmberg & Yaksch, 1993, Sekiguchi et al., 2004, Tao et al., 2004, LaBuda et al., 2006, Dudhgaonkar et al., 2008). Befunde von Boettger et al. (2007) bestätigen die Rolle von nNOS bei der Sensibilisierung von DRG – Neuronen und weisen auf die Rolle von CRGP in diesem Prozess hin.

Nach Reichling et al. (2013) fasste das Konzept der „second Messenger“ Wurzeln mit der Entdeckung des **cAMP (cyklisches Adenosinmonophosphat)** durch Robinson et al., (1968), das sich als erstes an der Sensibilisierung von Nozizeptoren beteiligtes Molekül erwies.

Eine große Zahl extrazellulärer Mediatoren einschließlich Prostaglandine, Serotonin, Endothelin und Adrenalin modulieren die Nozizeption durch ihre Wirkung auf den Gs/Adenylcyclase – Regelkreis (Herrmann et al., 2017).

Dieser Regelkreis wird aktiviert durch einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, der wiederum an ein stimulierendes G-Protein (G alpha s) gekoppelt ist, wodurch die Adenylcyclase aktiviert wird, wodurch dann cAMP gebildet und **PKA (Proteinkinase A)** aktiviert werden. Die PKA phosphoryliert spannungabhängige Ionenkanäle (HCN2) und reguliert die neuronale Erregbarkeit (Catterall, 2000, Bevan & Storey, 2002, Dai et al., 2009). Befunde von Herrmann et al. (2017) deuten darauf hin, dass

die PKA-abhängige Aktivierung von HCN2 einer cAMP-getriggerten neuronalen Sensibilisierung unterliegt.

Der vielleicht am zweitbesten untersuchte second Messenger (Reichling et al., 2013) ist die **PKC (Proteinkinase C)**. Die Epsilon-Isoform der PKC wurde in fast allen Hinterhornneuronen gefunden, sie wirkt aber nur in einer speziellen Subpopulation von Nozizeptoren in Zusammenhang mit Schmerzen. So spielt PKC epsilon eine Rolle beim Übergang von akuten zu chronischen Schmerzen, aber nur bei Wirkung auf IB4-positive Nozizeptoren (Ferrai & Levine, 2010).

Die PKC gamma steuert die Phosphorylierung der AMPA- Untereinheit GluA 1 im postsynaptischen Hinterhorn, was zu neuropathischem Schmerz beiträgt, während dessen Dephosphorylierung durch Calcineurin (Protein-Phosphatase 3) zu einer anhaltenden Analgesie führt (Miletic et al., 2015).

An Schmerz und Entzündung nach Verletzung peripheren Gewebes sind die spinalen Proteinkinasen wie die von zyklischen AMP (cAMP)-abhängige Proteinkinase A und die Diacylglycerol (DAG) – Proteinkinase C beteiligt (Coderre, 1992, Lin et al., 1996, 2002, Woolf & Salter, 2000, Julius & Basbaum, 2001, Ji & Woolf, 2001, Willis, 2001). Chen et al. (2008) zeigten im Tiermodell, dass sich die Beteiligung der beiden Kinasen unterscheidet: eine Hemmung der PKA reduziert nur die mechanische Hyperalgesie und nicht die weiter bestehende Nozizeption und Entzündung, während eine Hemmung der PKC dagegen Nozizeption und Entzündung hemmt und keinen Einfluss auf die mechanische Hyperalgesie hat. An der proinflammatorischen Rolle der PKC scheinen darüber hinaus capsaicinsensitive Afferenzen beteiligt zu sein (Chen et al., 2008). Die PKC epsilon wird nach Untersuchungen von Joseph et al. (2007) bei akuter und chronischer entzündungsbedingter Hyperalgesie durch die Phospholipase beta-3 aktiviert.

Der cAMP – Spiegel in den sensorischen Nervenendigungen wird wiederum von der Stimulation der **Adenylyl – Cyclase** durch die Bindung von Adenosin an seinem A2A – Rezeptor gefördert (Khasar et al., 1995), die sensibilisierende Wirkung des Adenosin – A2A – Rezeptors auf afferente periphere sensible Nervenfasern konnte von Hussey et al. (2007) bestätigt werden. Bura et al. (2008) konnten zeigen, dass Mäuse, denen der A2A – Rezeptor fehlt, im Nervenkonstriktionsmodell signifikant weniger mechanische Allodynie und thermische Hyperalgesie entwickeln. Außerdem kam es bei diesen Versuchstieren im Vergleich zu normalen Mäusen zu einer abgeschwächten Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten.

Die Interaktion der cAMP/PKA und PKC- Regelkreise steht noch am Beginn ihrer Aufklärung (Reichling et al., 2013). Kürzlich wurde ein durch cAMP aktiviertes Austauschprotein entdeckt (EPAC), ein cAMP-abhängiger Guanin-Nucleotid-Austauschfaktor, durch den beide Signalwege interagieren können (Holz et al., 2006, Borland et al., 2009)

### **Interleukin 1 beta (IL-1 beta)**

IL-1 beta ist ein wichtiges pronozizeptives Zytokin das für die Induktion pronozizeptiver Zytokine verantwortlich ist, welche die entzündliche Hyperalgesie induzieren (Ferreira et al., 1988). IL-1 beta wird intrazellulär als das inaktive Zytokin pro-IL-1 beta (p35; kDa) synthetisiert. Um die biologisch aktive Form (p17. 17 kDa) IL-1 beta zu erhalten, muss pro-IL-1 beta durch eine Cystein-Protease gespalten werden, für diese Aufgabe ist Caspase-1 bekannt (Wang & Leonardo, 2000).

Die Caspase-1 wird als inaktives Zymogen (pro-Caspase-1, p45, 45 kDa) gebildet und wird proteolytisch nach einer kontrollierten Oligomerisation verschiedener Moleküle aktiv (Martinon et al., 2009). Dadurch wird ein Molekülverbund in Form einer intrazellulären Plattform geschaffen, die **Inflammasom** genannt wird, die die Selbstspaltung der pro-Caspase-1 fördert, wodurch aktive

Caspase-1 (p20, 20 kDa) entsteht. Diese Inflammasome bestehen aus NLRs (intracellular nucleotide binding oligomerization domain-like receptors), dem Adaptermolekül ASC (apoptosis-associated speck-like protein) und Caspase-1. Die Inflammasome NLRP3 und NLRC4 sind gut beschrieben. NLRP3 scheint primär durch Mikroben und Zellstress-Produkten aktiviert zu werden, NLRC4 scheint aktiv zu sein, wenn neuronale apoptosehemmende Proteine (Naip) bakterielle Produkte wie Flagellin spüren (Mariathasan et al., 2004, Martinon et al., 2009).

Lopes et al. (2015) konnten nachweisen, dass NLRC4 und ASC an der peripheren Aktivierung der Reifung von Caspase-1 und IL-1 beta beteiligt sind.

**Katecholamine** sind über die Erregung beta-2 und beta-3 – adrenerger Rezeptoren an der Erhaltung chronischer Schmerzen beteiligt, was durch die Hemmung der COMT (Catechol – O – Methyl – Transferase) experimentell bestätigt werden konnte (Nackley et al., 2007). COMT ist ein ubiquitär verbreitetes Enzym, das Katecholamine (**Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin**), L – Dopa, Catecholestrogene, Ascorbinsäure und Abbauprodukte des Melanins metabolisiert (Mannisto & Kaakkola, 1999). Patienten mit myofaszialen Schmerzen haben nachweislich erhöhte Katecholaminspiegel (Evaskus & Laskin, 1972, Perry et al., 1989). Beta-2 und Beta-3 Adrenorezeptoren tragen zur Entstehung von COMT-abhängigen Schmerzen bei, indem sie die Spiegel von NO und Zytokinen erhöhen (Hartung et al., 2014)

Sympathisch unterhaltener Schmerz entsteht durch anhaltende Vasokonstriktion mit vermindertem Blutfluss im betroffenen Gewebe (Xanthos et al., 2008). Interessant sind in diesem Zusammenhang die Befunde von Desmeules et al. (1995), die an der Ratte zeigen konnten, dass eine Sympathektomie zwar die Reaktion auf noxische thermische Reize verhindern kann, aber keinen Einfluss auf mechanische Reize hat. Auch El-Badawy & El Mikkawy (2016) fanden bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine Störung im sympathischen (vegetativen) Nervensystem.

Andererseits hat die Gabe von Noradrenalin an das Rückenmark durch die Aktivierung von alpha-2-Adrenozeptoren eine antinozizeptive Wirkung (Pertovaara, 2006), im Rückenmark existiert ein deszendierendes noradrenerges schmerzhemmendes System..

Noradrenalin trägt bei Entzündungen und unter Stress zur Entwicklung einer Hyperalgesie bei, wobei die Adrenozeptoren durch die G-protein-gekoppelte Rezeptorkinase.2 (GRK2) reguliert werden. In Mäusen, denen genetisch die Aktivität von GRK2 auf 50 % reduziert wurde, verlängern sich thermische und mechanische Hyperalgesie von 3 – 4 Tagen auf etwa 21 Tage. Wang et al. (2011a) konnten dies nachweisen und darüber hinaus zeigen, dass bei einem Mangel an GRK2 noradrenalininduzierte Signalwege nicht mehr Proteinkinase-A-abhängig, sondern PKC-epsilon-abhängig sind, was zu der Verlängerung der Hyperalgesie führt.

Hughes et al. (2015) konnten im Nerventranssektionsmodell an der Ratte zeigen, dass die Wiederherstellung eines physiologischen Noradrenalinspiegels im Rückenmark sowohl spontanen Schmerz als auch Allodynie reduziert.

Linnstaedt et al. (2017) konnten zeigen, dass genetische Varianten existieren, die die Wirksamkeit von ADRA2A, dem alpha-2-A-Adrenozeptor beeinflussen. Das Minor-Allel von rs3750625 führt unter Stressbedingungen zu erhöhtem muskuloskeletalen Schmerz nach Traumata im Straßenverkehr und in der Sexualität.

Die **Guanylatcyclase** ist Teil eines Stoffwechselwegs, bei dem durch Glutamat über NMDA – Rezeptoren die Konzentration von NO und cGMP erhöht wird, was zu einer gesteigerten Synthese der **Proteinkinase G (PKG)** führt. PKG hemmt nach Untersuchungen von Morita et al. (2008) wie auch

Prostaglandin E2 Glycinrezeptoren mit der Untereinheit alpha-3, die an der Entwicklung einer Allodynie beteiligt sind. Die Blockierung der Hemmung von Glycin führt dazu, dass taktile Stimuli Astrozyten aktivieren, welche durch die Bereitstellung von D-Serin NMDA – Rezeptoren aktivieren und so eine Allodynie hervorrufen (Miraucourt et al., 2011). Außerdem induziert die Aktivierung der PKG-1 alpha eine langanhaltende Übererregbarkeit nozizeptiver Neurone (Sung et al., 2017).

Wang et al. (2021) verweisen darauf, dass peripher lokalisierte cGMP-abhängige Proteinkinase I (PKG-I) von Bedeutung für die Plastizität von Nozizeptoren, die spinale synaptische Transmission und die entzündliche Hypersensitivität ist. Im Nervenkonstriktionsmodell der Maus konnten die Autoren nachweisen, dass die Ausschaltung von PKG-I die Entwicklung und Erhaltung von bilateraler Schmerzhypersensitivität und Angst vermindert. Die Aktivierung von PKG-I in Nozizeptoren ist bei einer peripheren Nervenverletzung verantwortlich für die synaptische Potenzierung im Kortex des anterioren Cyngulums.

Die **Guanylylcyclase** ist Teil des NO/cGMP-Stoffwechsels und besteht aus zwei Isoformen. Petersen et al. (2019) konnten zeigen, dass beide Isoformen auf Interneuronen im spinalen Hinterhorn lokalisiert sind, NO-GC1 in inhibitorischen Interneuronen. In DRG's ist das Vorkommen von NO-GC1 und NO-GC2 auf nicht-neuronale Zellen begrenzt, NO-GC2 ist die Hauptisoform in Satellitengliazellen. Mäusen, denen NO-GC1 fehlt, zeigen eine Hypersensitivität gegen neuropathischen Schmerz bei normalem Verhalten bei Entzündung, das Fehlen von NO-GC2 führt zu entgegengesetzten Symptomen.

**Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**, das bei Entzündungen endogen gebildet wird, ist dosis- und zeitabhängig an der Entstehung einer mechanischen und thermischen Hyperalgesie beteiligt, wobei nach Untersuchungen von Keeble et al. (2009) sowohl TRPV1 – Rezeptoren und davon unabhängige Prozesse beteiligt sind.

Neben den bisher beschriebenen Prozessen konnten Huber et al. (2001) nachweisen, dass periphere Entzündungen auch die Permeabilität der Blut – Hirn – Schranke verstärken. Neben einer gesteigerten parazellulären Permeabilität kommt es zu Veränderungen der Proteine der sog. „tight junctions“, wobei die Expression von Occludin signifikant reduziert wurde, während die des Zonula-occluden-Protein 1 und von Actin signifikant gesteigert wurde während die Expression von Claudin-1 unverändert blieb (Huber et al., 2001).

Es existieren jedoch auch körpereigene **entzündungshemmende Mechanismen**, zu denen eine zunehmende Anzahl von Lipidmolekülen gehören (Piomelli, 2012). Diese begrenzen den Entzündungsprozess, stellen die Homöostase in entzündetem Gewebe wieder her und vermindern die Schmerzsensibilität, indem sie die Übermittlung nozizeptiver Signale aus der Peripherie an das Zentralnervensystem regulieren. Zu diesen membranständigen Analgetika gehört eine kleine Familie von **Lipidmolekülen**, bei denen eine gesättigte oder einfachungesättigte Fettsäure wie Palmitin- oder Ölsäure chemisch durch ein Amidband an Ethanolamin gebunden ist. Eine der bekanntesten Mitglieder dieser Familie, Palmitoylethanolamid (PEA) erzeugt durch die Rekrutierung des Zellkernrezeptors PPAR-alpha (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) tiefwirkende analgetische und antientzündliche Effekte.

**PPAR-alpha** ist ein weitverbreiteter Transkriptionsfaktor, der durch Bindung verschiedener Fettsäurederivate aus dem Zytosol in den Zellkern transloziert wird, wo er eine Serie molekularer Ereignisse veranlasst, die schließlich die Transkription von Genen für entzündungsfördernde Proteine wie TNF-alpha, iNO-Synthase oder Cyclooxygenase-2 hemmen. Außerdem kann PPAR-alpha durch die Öffnung von Kaliumkanälen die Aktivität nozizeptiver Fasern reduzieren. (Piomelli, 2012).

Untersuchungen von Sasso et al. (2012) weisen darauf, dass PPAR-alpha die Transkription von Genen für die Synthese von Neurosteroiden fördert, die zum analgetischen Effekt von PAE beitragen.

**PPAR-gamma** ist ein Rezeptor des Zellkerns, der durch Veränderungen in der Genexpression zur Schmerzlinderung beiträgt. Die intrathekale Applikation von Pioglitazon, einem PPAR gamma – Agonisten führt bei Ratten innerhalb von 5 Minuten zu einer Schmerzreduktion, was nicht für eine genetisch vermittelte Wirkung spricht. Wird die Proteinsynthese in der Zelle blockiert, ändert sich die antihyperalgetische Wirkung von Pioglitazon in den ersten 5 – 7 Minuten nicht, später wird diese Wirkung abgeschwächt, was für eine verzögerte Rekrutierung von Genom-Mechanismen spricht. Nach Griggs et al. (2015) reduziert Pioglitazon neuropathischen Schmerz teilweise durch eine verminderte Astrozytenaktivierung, teilweise durch genomische und nicht-genomische PPAR gamma – Mechanismen.

### **Störfeld**

Nach Saha & Wander (2014) definiert sich die Neuraltherapie als Therapie mit Lokalanästhetika zur Korrektur einer somatisch gespeicherten gestörten Information. Diese Fehlinformation beeinträchtigt die Regulationsfähigkeit und die Selbstheilungskräfte, führt damit im Laufe der Zeit zu einer gestörten Funktion und letztendlich zu einer gestörten Struktur. Das Störfeld als meist unbemerkte Reizquelle geht mit typischen lokalen Veränderungen einher, biochemische Veränderungen und ein verändertes Potentialverhalten größerer Zellverbände. Kellner & Wien (zit. in Beck, 2001) definieren das Störfeld als eine subchronische Entzündung um nicht abbaufähige körperfremde oder denaturierte körpereigene Substanzen, das aus lymphozytären, plasmazellulären Infiltraten und Desaggregation der Grundsubstanz besteht und dessen Ausdehnung der Infiltrate und Desaggregation unter dem Einfluss von Sekundärbelastungen wechselt. Nach Hunecke (zit. in Beck, 2001) ist das Störfeld als subchronische, oligo- bis asymptomatische Entzündung, als örtlich begrenzte, permanente pathogene Reizquelle definiert, die den Organismus energetisch dauerbelastet. Nach Heine (1997) ist ein Herd immer auch aufgrund seiner Projektionssymptomatik seiner gestörten Grundregulation ein Störfeld.

### **Entzündung und Rückenschmerz**

Zille de Queiroz et al. (2016) untersuchten den Zusammenhang von Entzündungsmarkern im Serum und Rückenschmerzen bei Älteren (> 65 ) und fanden Zusammenhänge von TNF-alpha, sTNFR1 (löslicher TNF-Rezeptor 1) und der Schmerzstärke, von IL – 6 mit der Schmerzqualität und von TNF-alpha mit der schmerzbedingten Beeinträchtigung. Auch Andrade et al. (2016) konnten diese Zusammenhänge bei Patienten mit postoperativ rezidivierenden Radikulärsyndromen für TNF alpha und TNFR1 bestätigen, während TNFR2 negativ mit den Schmerzen assoziiert war.

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

Ahmed,A.S.

Li,J., Erlandsson-Harris,H., Stark,A., Bakalkin,G., Ahmed,M.

Suppression of pain and joint destruction by inhibition of the proteasome system in experimental osteoarthritis

Pain 153 (2012)18 - 26

Ahrens,C.

Schiltenswolf,M., Wang,H.

Zytokine im psychoneuroendokrinoimmunologischen Kontext unspezifischer muskuloskeletaler Schmerzen

- Schmerz 26 (2012)383 - 8
- Aira,Z. Buesa,I., Garcia del Cano,G., Bilbao,J., Donate,F., Zimmermann,M., Azkue,J.J.
- Transient, 5-HT<sub>2B</sub> receptor-mediated facilitation in neuropathic pain: up-regulation of PKC- $\gamma$  and engagement of the NMDA receptor in dorsal horn neurons
- Pain 154 (2013)1865 - 77
- Alimasi,W. Sawaji,Y., Endo,K., Yorifiji,M., Suzuki,H., Kosaka,T., Shishido,T., Yamamoto,K.
- Regulation of nerve growth factor by anti-inflammatory drugs, a steroid and a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in human intervertebral disc cells stimulated with interleukin-1
- Spine 38 (2013)1466 - 72
- Andrade,P. Hoogland,G., Teernstra,O.P., van Aalst,J., van Maren,E., Daemen,M.A., Visser-Vanderwalle,V.
- Elevated levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and TNFR1 in recurrent herniated lumbar discs correlate with chronicity of postoperative sciatic pain
- Spine J 16 (2016)243 - 51
- Boche,D. Perry,V.H., Nicoll,J.A.
- Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain
- Neuropathol Appl Neurobiol 39 (2013)3 – 18
- Cheng,C.F. Cheng,J.K., Chen,C.Y., Rau,R.H., Chang,Y.C., Tsaor,M.L.
- Nerve growth factor-induced synapse-like structures in contralateral sensory ganglia contribute to chronic mirror-image pain
- Pain 156 (2015)2295 - 2309
- Choi,H.S. Roh,D.H., Yoon,S.Y., Moon,S.Y., Choi,S.R., Kwon,S.G., Kang,S.Y., Han,H.J., Kim,H.W., Beitz,A.W., Oh,S.B., Lee,J.H.
- Microglial interleukin-1 beta in the ipsilateral dorsal horn inhibits the development of mirror-image contralateral mechanical allodynia through astrocyte activation in a rat model of inflammatory pain

- Pain 156 (2015)1046 - 69
- Cuellar,J.M. Borges,P.M., Cuellar,V.G., Yoo,A., Scuderi,G.J., Yeomans,D.G.  
Cytokine expression in the epidural space. A model of noncompressive disc herniation-induced inflammation  
Spine 38 (2013)17 – 23
- Dabiri,B.E. Lee,H., Parker,K.K.  
A potential role for integrins in mechanoelectrical feedback progress in biophysics and molecular biology  
Prog Biophys Mol Biol 110 (2012)196 – 203
- Day,Y.J. Liou,J.T., Lee,C.M., Lin,Y.C., Mao,C.C., Chou,A.H., Liao,C.C., Lee,H.C.  
Lack of interleukin-17 leads to a modulated micro-environment and amelioration of mechanical hypersensitivity after peripheral nerve injury in mice  
Pain 155 (2014)1293 - 1302
- D’Mello,R. Sand,C.A., Pezet,S., Leiper,J.M., Gaurilcikaite,E., McMahon,S.B., Dickenson,A.H., Nandi,M.  
Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 is involved in spinal nociceptive plasticity  
Pain 156 (2015)2052 - 60
- El-Badawy,M.A. El Mikkawy,D.M.E.  
Sympathetic dysfunction in patients with chronic low back pain and failed back surgery syndrome  
Clin J Pain 32 (2016)226 - 31
- Fairbanks,C.A. Peterson,C.D., Speltz,R.H., Riedl,M.S., Kitto,K.F., Dykstra,J.A., Braun,P.D., Sadahiro,M., Salton,S.R., Vulchanova,L.  
The VGF-derived peptide TLQP-21 contributes to inflammatory and nerve injury-induced hypersensitivity  
Pain 155 (2014)1229 - 37
- Griggs,R.B. Donahue,R.R., Morgenweck,J., Grace,P.M., Sutton,A., Watkins,L.R., Taylor,B.K.  
Pioglitazone rapidly reduces neuropathic pain through astrocyte and nongenomic PPAR gamma mechanisms

- Pain 156 (2015)469 - 82
- Hartung,J.E. Ciszek,B.P., Nackley,A.G.
- Beta-2 – and beta-3 – adrenergic receptors drive COMT-dependant pain by increasing production of nitric oxide and cytokines
- Pain 155 (2014)1346 - 55
- Herrmann,S. Rajab,H., Christ,I., Schirdewahn,C., Höfler,D., Fischer,M.J.M., Bruno,A., Fenske,S., Gruner,C. und weitere 6 Autoren
- Protein kinase A regulates inflammatory pain sensitization by modulating H2N2 channel activity in nociceptive sensory neurons
- Pain 158 (2017)2012 - 24
- Hirsch,S. Birklein,F.
- Lindernde Wirkung des CGRP-Antagonismus auf Entzündungsschmerz
- Schmerz 28 (2014)532 - 6
- Hirsch,S. Corradini,L., Just,S., Arndt,K., Doods,H.
- The CGRP receptor antagonist BIBN4096BS periphally alleviates inflammatory pain in rats
- Pain 154 (2013)700 - 7
- Hoheisel,U. Reuter,R, de Freitas,M.F., Treede,R.D., Mense,S.
- Injection of nerve growth factor into a low back muscle induces long lasting latent hypersensitivity in the rat dorsal horn neurons
- Pain 154 (2013)1953 - 60
- Hughes,S. Hickey,L., Donaldson,L.F., Lumb,B.M., Pickering,A.E.
- Intrathecal reboxetine suppresses evoked and ongoing neuropathic pain behaviours by restoring spinal noradrenergic inhibitoric tone
- Pain 156 (2015)328 - 34
- Ishikawa,T. Miyagi,M., Kamoda,H., Orita,S., Eguchi,Y., Arai,G., Suzuki,M., Sakuma,Y. und weitere 6 Autoren

- Differences between tumor necrosis factor alpha receptors  
Types 1 and 2 in the modulation of spinal glial cell activation  
and mechanical allodynia in a rat sciatic nerve injury model  
Spine 38 (2013)11 - 6
- Iyengar,S. Ossipov,M.H., Johnson,K.W.  
The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and  
central pain mechanisms including migraine  
Pain 158 (2017)543 - 59
- Jänig,W. Functional plasticity of dorsal horn neurons (commentary)  
Pain 154 (2013)1902 - 3
- Karikari,I.O. Bowles,R., Setton,L.  
Correlation of pain response and in vivo imaging of NF-kappa  
B activity in a model of radiculopathy  
Proceedings of the 28<sup>th</sup> annual meeting of the North  
American Spine Society, New Orleans, Louisiana, October 9 –  
12, 2013;  
Spine J 13 (2013) Suppl 9S: 54S – 55S
- Kato,K. Sekiguchi,M., Kikuchi,S.I., Konno,S.I.  
The effect of a 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist on pain related  
behavior, endogenous 5-hydroxytryptamine production, and  
the expression 5-HT<sub>2A</sub> receptors in dorsal root ganglia in a rat  
lumbar disc herniation model  
Spine 40 (2015)357 - 62
- Kerckhove,N. Mallet,C., Francois,A., Boudes,M., Chemin,J., Voets,T.,  
Bourinet,E., Alloui,A., Eschalier,A.  
Ca<sub>v</sub>3.2 calcium channels : the key protagonist in the  
supraspinal effect of paracetamol  
Pain 155 (2014)764 - 72
- Kiguchi,N. Kobayashi,Y., Saika,F., Sakaguchi,H., Maeda,T., Kishioka,S.  
Peripheral interleukin-4 ameliorates inflammatory  
macrophage dependet neuropathic pain  
Pain 156 (2015)684 - 93

- Kim,M.J. Lee,S.Y., Yang,K.Y., Nam,S.H., Kim,H.J., Kim,Y.J., Bae,Y.C., Ahn,D.K.  
Differential regulation of peripheral IL-1beta-induced mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in rats  
Pain 155 (2014a)723 - 32
- Kimura,S. Sakuma,Y., Suzuki,M., Orita,S., Yamauchi,K., Inoue,G., Aoki,Y., Ishikawa,T. und weitere 11 Autoren  
Evaluation of pain behavior and calcitonin gene-related peptide immunoreactive sensory nerve fibers in the spinal dorsal horn after sciatic nerve compression and application of nucleus pulposus in rats  
Spine 39 (2014)455 - 62
- Kobori,S. Miyagi,M., Orita,S., Gemba,T., Ishikawa,T., Kamoda,H., Suzuki,M., Hishiya,T., Yamada,T., Eguchi,Y. und weitere 8 Autoren  
Inhibition of IkappaB-Kinase beta downregulates inflammatory cytokines in injured discs and neuropeptides in dorsal root ganglia innervating injured discs in rats  
Spine 39 (2014)1171 - 7
- Kras,J.V. Dong,L., Winkelstein,B.A.  
The prostaglandin E 2 receptor, EP2, is upregulated in the dorsal root ganglion after painful cervical facet joint injury in the rat  
Spine 38 (2013)217 – 22
- Lasko,L. Huang,X., Voorbach,M.J., Levis,L.G.R., Stavropoulos,J., Carriker,J., Seifert,T.R., Baker,S.J., Upadhyay,J.  
Multimodal assessment of nervous and immun system responses following sciatic nerve injury  
Pain 154 (2013)2782 – 93
- Lee,S.J. Kim,T.U., Park,J.S., Ra,J.Y.  
Inhibition of nitric oxide mediated protein nitration. Therapeutic implications in experimental radiculopathy  
Spine 38 (2013b)1749 - 53

- Li,J. Xu,L., Deng,X., Jiang,C., Pan,C., Chen,L., Han,Y., Dai,W., Hu,L., Zhang,G., Cheng,Z., Liu,W.  
N-acetyl-cysteine attenuates neuropathic pain by suppressing matrix metalloproteases  
Pain 157 (2016)1711 – 23
- Lim,Y.Z. Wang,Y., Cicuttini,F.M., Hughes,H.J., Chou,L., Urquhart,D.M., Ong,P.X., Hussain,S.M.  
Association between inflammatory biomarkers and nonspecific low back pain. A systematic review  
Clin J Pain 36 (2020)379 - 89
- Linnstaedt,S.D. Walker,M.G., Riker,K.D., Nyland,J.E., Hu,J.M.,Rossi,C., Swor,R.A., Jones,J.S., Diatchenko,L., Bortsov,A.V., Peak,D.A., McLean,S.A.  
Genetic variant rs3750625 in the 3'UTR of ADRA2A affects stress-dependent acute pain severity after trauma and alters a microRNA-34a regulatory site  
Pain 158 (2017)230 - 9
- Liu,X. Liu,H., Xu,S., Tang,Z., Xia,W., Cheng,Z., Li,W., Jin,Y.  
Spinal translocator protein alleviates chronic neuropathic pain behavior and modulates spinal astrocyte-neuronal function in rats with L5 spinal nerve ligation model  
Pain 157 (2016)103 – 16
- Lopes,A.H. Talbot,J., Silva,R.L., Lima,J.B., Franca,R.O., Verri,W.A.Jr., Mascarenhas,D.P.,Ryffel,B., Cunha,F.O., Cunha,T.M.  
Peripheral NLCR4 inflammasome participates in the genesis of acute inflammatory pain  
Pain 156 (2015)451 - 9
- Lopes,D.M. Denk,F., Chisholm,K.I., Suddason,T., Dumieux,C., Thakur,M., Gentry,C., McMahon,S.B.  
Peripheral inflammatory pain sensitisation is independent of mast cell activation in male mice  
Pain 158 (2017)1314- 22
- Lu,Y Jiang,R.C., Cao,D.L., Zhang,Z.J., Ji,R.R., Gao,Y.J.

- TRAF6 upregulation in spinal astrocytes maintains neuropathic pain by integrating TNF-alpha and IL-1 beta signaling
- Pain 155 (2014b)2618 – 29
- Malcangio,M. Microglia and chronic pain
- Pain 157 (2016)1002 - 3
- Martinez,V. Szekely,B., Lemarie,J., Martin,F., Gentili,M., Ben Ammar,S., Lepeintre,J.F., Gerreau de Loubresse,C.,Chauvin,M., Bouhassira,D., Fletcher,D.
- The efficacy of a glial inhibitor, minocycline, for prevention persistent pain after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, controlled study
- Pain 154 (2013)1197 – 1203
- McDonald,G. Tian,Y., Qureshi,R.A., Gormley,M., Ertel,A., Gao,R., Aradillas Lopez,E., Alexander,G.M., Sacan,A., Fortina,P.
- Functional significance of macrophage-derived exosomes in inflammation and pain
- Pain 155 (2014)1527 - 39
- Meng,X. Zhang,Y., Lao,L.,Saito,R., Li,A., Bäckman,C.M., Berman,B.M., Ren,k., Wei,P.K., Zhang,R.X.
- Spinel interleukin-17 promotes thermal hyperalgesia and NMDA NR1 phosphorylation in an inflammatory pain rat model
- Pain 154 (2013)294 – 305
- Miletic,G. Hermes,J.L., Bosscher,G.L., Meier,B.M.; Miletic,V.
- Protein kinase C gamma-mediated phosphorylation of GluA 1in the postsynaptic density of spinal dorsal horn neurons accompanies neuropathic pain, and dephosphorylation by calcineurin is associated with prolonged analgesia
- Pain 156 (2015)2514 - 2520
- Nasser,A. Moller,A.T., Hellmund,V., Thorborg,S.S., Jespersgaard,C., Bjerrum,O.J., Dupont,E., nachman,G., Lykkesfeldt,J., Jensen,T.S., Moller,L.B.
- Heterozygous mutations in GTP-cyclohydroxylase-1 reduce BH4 biosynthesis but not pain sensitivity

- Pain 159 (2018)1012 - 24
- Okine,B.N. Madasu,M.K., McGowan,F., Prendergast,C., Gaspar,J.C., Harhen,B., Roche,M., Finn,D.P.
- N-palmitoylethanolamide in the anterior cingulate cortex attenuates inflammatory pain behaviour indirectly via a CB<sub>1</sub> receptor-mediated mechanism
- Pain 157 (2016)2687 - 96
- Pionelli,D. A thickening network of lipids (commentary)
- Pain 153 (2012)3 – 4
- Petersen,J. Mergia,E., Kennel,L., Drees,O., Steubing,R.D., Real,C.I., Kallenborn-Gerhardt,W., Lu,R., Friebe,A., Koesling,D., Schmidtko,A.
- Distinct functions of soluble guanylyl cyclase isoforms NO-GC1 and NO-GC2 in inflammatory and neuropathic pain processing
- Pain 160 (2019)607 - 18
- Reichling,D.B. Green,P.G., Levine,J.D.
- The fundamental unit of pain is the cell
- Pain 154 (2013)S2 – S9
- Saha,S.J. Wander,R.
- Das Störfeld als neuromodulativer Trigger auf allen Ebenen
- Dt Z Akup 57 (2014)2: 6 - 16
- Sandy-Hindmarch,O. Bennet,D.L., Wiberg,A., Furniss,D., Baskozos,G., Schmid,A.B.
- Systematic inflammatory markers in neuropathic pain, nerve injury, and recovery
- Pain 163 (2022)526 – 37  
[doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002386](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002386)
- Sanna,M.D. Ghelardini,C., Galeotti,N.
- Activation of JNK pathway in spinal astrocytes contributes to acute ultra-low-dose morphine thermal hyperalgesia
- Pain 156 (2015)1265 - 75

- Sasso,O. Russo,R., Vitiello,S., Raso,G.M., D'Agostino,G., Iacono,A., la Rana,G., Vallee,M., Cuzzocrea,S., Piazza,P.V., Meli,R., Calignano,A.,  
Implication of alloprenanolone in the antinociceptive effect of N-pamitoylethanolamide in acute or persistent pain  
Pain 153 (2012)33 – 41
- Sawada,A. Niiyama,Y., Ataka,K., Nagaishi,K., Yamakage,M., Fujimiya,M.  
Suppression of bone marrow-derived microglia in the amygdale improves anxiety-like behaviour induced by chronic partial sciatic nerve ligation in mice  
Pain 155 (2014)1762 - 72
- Schistad,E.I., et al. IL-6 and recovery in lumbal radicular pain  
Eur J Pain 18 (2014)1394 - 1401
- Schuh,C.D. Pierre,S., Weigert,A., Weichand,B., Altenrath,K., Schreiber,Y., Ferreiros,N., Zhang,D.D., Suo,J., Treutlein,E.M., Henke,M., Kunkel,H., Grez,M., Nüsing,R., Brüne,B., Geisslinger,G., Scholich,K.  
Prostacyclin mediates neuropathic pain through interleukin 1 beta – expressing resident macrophages  
Pain 155 (2014)545 – 55
- Skorput,A.G.J. Zhang,X., Waataja,J.J., Peterson,C.D., Riedl,M.S., Kitto,K.F., Truong,H., Huffman,C., Salton,S.R., Fairbanks,C.A., Honda,C.N., Vulchanova,L.  
Involvement of the VGF-derived peptide TLQP-62 in nerve injury-induced hypersensitivity and spinal neuroplasticity  
Pain 159 (2018)1802 - 13
- St-Jaques,B. Ma,W.  
Prostaglandin E2/EP4 signalling facilitates EP4 receptor externalization in primary sensory neurons in vitro and in vivo  
Pain 154 (2013)313 – 23
- Sung,Y.J. Sofoluke,N., Nkarmany,M., Deng,S., Xie,Y., Greenwood,J., Farid,R., Landry,D.W., Ambron,R.T.  
A novel inhibitor of active protein kinase G attenuates chronic inflammatory and osteoarthritic pain

- Pain 158 (2017)822 - 32
- Taguchi,T. Katanosaka,K., Yasui,M., Hayashi,K., Yamashita,M., Wakatsuki,K., Kiyama,H., Yamanaka,A., Mizumura,K.
- Peripheral and spinal mechanisms of nociception in a rat reserpine-induced pain model
- Pain 156 (2015)415 - 27
- Teodorczyk-Injeyan,J.A. McGregor,M., Triano,J.J., Injeyan,S.H.
- Elevated production of nociceptive CC chemokines and sE-selectin in patients with low back pain and the effects of spinal manipulation. A nonrandomized clinical trial
- Clin J Pain 34 (2018)68 - 75
- Tillu,D.V. Hassler,S.N., Burgos-Vega,C.C., Quinn,T.L., Sorge,R.E., Dussor,G., Boitano,S., Vagner,J., Price,T.J.
- Protease-activated receptor 2 activation is sufficient to induce the transition to a chronic pain state
- Pain 156 (2015)859 - 67
- van den Berg,R. Jongbloed,L.M., de Schepper,E.I.T., Bierma-Zeinstra,S.M.A., Koes,B.W., Luijsterburg,P.A.J.
- The association between pro-inflammatory biomarkers and nonspecific low back pain: a systematic review
- Spine J 18 (2018)2140 - 51
- Varrassi,G. Fusco,M., Coaccioli,S., Paladini,A.
- Chronic pain and neurodegenerative processes in elderly people (editorial)
- Pain Pract 15 (2015)1 - 3
- Vezzani,A. Viviani,B.
- Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability
- Neuropharmacology 96 (2015)70 – 82
- Vo,N. Sowa,G.A., Kang,J.D., Studer,R.
- COX-2 – inhibition mitigated cytokin-mediated suppression of matrix proteoglycan and collagen syntheses in human disc cells

Proceedings of the 27<sup>th</sup> annual meeting of the North American Spine Society, Dallas, Texas, October 24 – 27, 2012

Spine J 12 (2012a)Suppl.9:106

Walter,B.A.

Purmessur;D., Likhitpanichkul,A., Weinberg,A., Cho,S.K., Qureshi,S.A., Hecht,A.C., Iatridis,J.C.

Inflammatory kinetics and efficacy of anti-inflammatory treatments on human nucleus pulposus cells

Spine 40 (2015)955 - 63

Wang,F.

Ma,S.B., Tian,Z.C., Cui,Y.T., Cong,X.Y.,Wu,W.B., Wang,F.D., Li,Z.Z. und weitere 7 Autoren

Nociceptor-localized cGMP-dependent protein kinase I is a critical generator for central sensation and neuropathic pain

Pain 162 (2021)135 – 51

doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002013

Wu,Q.

Inman,R.D., Davis,K.D.

Tumor necrosis factor inhibitor therapy in ankylosing spondylitis: differential effects on pain and fatigue and brain correlates

Pain 156 (2015)297 - 304

Wu,Z.

Wang,S., Gruber,S., Mata,M., Fink,D.J.

Full-length membrane-bound tumor necrosis factor-alpha acts through tumor necrosis factor receptor 2 to modify phenotype of sensory neurons

Pain 154 (2013)1778 – 82

Xie,F.

Zhang,J.C., Fu,H., Chen,J.

Age-related decline of myelin proteins is highly correlated with activation of astrocytes and microglia in the rat CNS

Int J Mol Med 32 (2013a)1021 – 8

You,C.

Zhu,K., Liu,X., Xi,C., Zhang,Z., Xu,G., Yan,J.

Tumor necrosis factor alpha-dependent infiltration of macrophages into the dorsal root ganglion in a rat disc herniation model

Spine 38 (2013a)2003 - 7

Zhongyi,S.

Sai,Z., Chao,L., Jiwei,T.

Effects of nuclear factor kappa-B signaling pathway in human intervertebral disc degeneration

Spine 40 (2015)224 - 32

Zille de Queiroz,B.

Pereira,D.S., Lopes,R.A., Felicio,D.C., Silva,J.P. :, de Britto Rosa,N.M., Dias,J.M.S., Dias,R.C., Lustosa,L.P., Pereira,L.S.M.

Association between the plasma levels of mediators of inflammation with pain and disability in the elderly with acute low back pain: Data from the Back Complaits in the Elders (BACE) – brasil study

Spine 41 (2016)197 - 203

## **2.2.1.1.2.2. Periphere Nervenverletzungen**

Nach Bonin (2015) ist der Verlust der neuronalen Hemmung in sowohl peripheren als auch zentralen Neuronen ein Schlüsselprozess in der Entstehung neuropathischer Schmerzen.

Die periphere Sensibilisierung beruht nach Mainka et al. (2017) auf einer Hyperaktivität des neurons nach einer Nervenschädigung. Dabei ist die Spontanaktivität des Neurons erhöht, außerdem liegen abnorme Erregbarkeit und erhöhte Sensibilität gegenüber chemischen, thermischen und mechanischen Reizen vor.

Die Reaktion der ersten Synapse im Hinterhorn bei Verletzungen peripherer Nerven unterscheidet sich von der bei peripheren Entzündungen (s.d.). Nach Malcangio (2016) reagiert die Mikroglia im Hinterhorn prompt auf die synaptische Aktivität, sie proliferiert, verändert ihre Morphologie und sezerniert Faktoren, die die sensorische Synapse weiter sensibilisieren und somit einen positiven Feedback schaffen, der zur Entstehung chronischer Schmerzen beiträgt. Erstaunlicherweise scheint die Reaktion der Mikroglia bei Männern relevanter als bei Frauen zu sein und bei Nervenverletzungen bedeutsamer als bei peripheren Entzündungen.

Die Verletzung peripherer Nerven ist mit einer Reduktion (downregulation) von Peptiden in primär afferenten Fasern und der Expression und Sekretion von neuen Mediatoren wie dem Chemokin CCL2 und dem Glykoprotein CSF-1 assoziiert, die das Neuron und/oder die Mikroglia aktivieren (Gosselin et al., 2005, Old et al., 2015, Guan et al., 2016). Ein wichtiger Faktor in der Kommunikation zwischen Neuron und Mikroglia ist das ATP, das zum Teil aus dem verletzten Neuron stammt, welches die mikroglialen Rezeptoren P2X4 und P2X7 aktiviert, die die Freisetzung von BDNF, Cathepsin S und IL-1 beta fördern. In Projektionsneuronen reduziert BDNF über den TrkB den Grad der neuronalen

Hemmung nach Aktivierung von GABA-A – Rezeptoren. Diese Chemokine erleichtern die Erregung von NMDA-Rezeptoren im Hinterhorn. Der erst kürzlich identifizierte aus sensorischen Neuronen stammende CSF-1 steigert über seinen nur in Mikroglia gefundenen Rezeptor CSF-1-R die Spiegel von BDNF und Cathepsin S (Old et al., 2015, Malcangia, 2016).

Die alleinige Kompression einer Nervenwurzel scheint nicht auszureichen, um einen Anstieg proinflammatorischer Zytokine im DRG zu verursachen, andererseits ist auch eine frühe Proteinantwort nicht direkt für die Nozizeption bei einer Nervenwurzelkompression verantwortlich (Rothman et al., 2011).

Die vielleicht wichtigste mechanistische Hypothese für die Entstehung neuropathischen Schmerzes ist nach Dussor (2010) eine gesteigerte Erregbarkeit, die, wie man glaubt, auf die Nervenverletzung zurückzuführen ist und zu spontanen und anhaltenden abnormalen Entladungen führt. Solch eine gesteigerte Aktivität trägt vermutlich zu Schmerzen und einer zentralen Sensibilisierung bei, was wiederum zu einer unnormalen Verarbeitung sensorischer Informationen führt. Eine ektope Aktivität scheint die Konsequenz von Veränderungen in der Expression, Weiterleitung oder Aktivität von spannungsabhängigen Na<sup>+</sup> - Kanälen nach einer Nervenverletzung zu sein (Devor, 2006).

Wenn nur der periphere Nerv und nicht die dorsale Wurzel verletzt wurde, verliert das proximale Ende des Neurons die trophische Unterstützung von **Wachstumsfaktoren**, welche in peripherem Gewebe gebildet und retrograd transportiert werden, was zu phänotypischen Veränderungen mit einer gesteigerten Erregbarkeit führt. Werden verletzten Nerven Wachstumsfaktoren exogen zugeführt, bilden sich Veränderungen in der Expression von Na – Kanälen zurück und Schmerzmessungen normalisieren sich (Amir et al., 2006). Die Studienlage ist aber widersprüchlich. Nach der Ligation des Spinalnervs von L5 lassen sich elektrophysiologische Veränderungen auch in dem DRG des nicht geschädigten Nervs von L4 nachweisen (Ma et al., 2003a, Wu et al., 2001). Andere Autoren zeigten in diesem Modell, dass die Mehrzahl der Neurone mit einer gesteigerten Expression von Nav1.3 tatsächlich unverletzt waren (Lindia et al., 2005).

Weil die peripheren Abschnitte verletzter Nervenfasern gemeinsam mit unverletzten Fasern in Bündeln ziehen, geht Campbell (2001) davon aus, dass die Wallerian'sche Degeneration von verletzten Fasern in diesem Faserbündel auch unverletzte Nervenfasern beeinflussen könnte. Durch den Degenerationsprozess freigesetzte Faktoren führen dann zu **Veränderungen in benachbarten intakten Nerven**, was die Expression von Ionenkanälen und die Erregbarkeit des Nervs beeinflusst. Die Denervierung führt auch dazu, dass Moleküle wie NGF (nerve growth factor) vermehrt exprimiert werden, was die verbleibenden Nozizeptoren zusätzlich sensibilisiert (Campbell, 2012). Hu et al. (2010) konnten zeigen, dass eine experimentelle Verletzung der Vorderwurzel zu einer vermehrten Expression von Natriumkanalproteinen in unverletzten DRG-Neuronen führt, was auch zeigt, dass Veränderungen sensorischer Neuronen auf die Schädigung motorischer Fasern folgen können.

Lopez-Alvarez et al. (2015) nutzten bei Ratten ein Transsektionsmodell des N. ischiadicus und konnten die Aussprossung von Kollateralen und die Innervation des Versorgungsgebietes des N. ischiadicus durch Afferenzen des N. saphenus nachweisen, was von einer graduellen Reinnervation dieses Gebietes durch die reserzierten Afferenzen gefolgt wurde. Nach der Resektion und der folgenden Aussprossung der Kollateralen und der Reinnervation kam es sowohl im Versorgungsgebiet von N. saphenus als auch von N. ischiadicus zur Entwicklung einer Hyperalgesie. Interessanterweise konnten die Autoren zeigen, dass es nach einer Laufbandbelastung mit ansteigender Intensität für eine Woche nach der Nervenverletzung nicht nur zu einer verminderten Kollateralbildung sondern auch zu einer Reduktion der Hyperalgesie kam. Von entscheidender

Bedeutung ist, dass die körperliche Belastung auch Veränderungen in der Expression von NKCC1 und KCC2, die normalerweise nach einer Nervenverletzung auftreten, verhindert.

Im Rückenmark produzierte entzündungsfördernde **Zytokine** tragen zur Nozizeption bei, entweder indirekt durch die Induktion der Expression einer Vielzahl biochemischer Mediatoren, zu denen NO und Prostaglandine gehören, oder direkt durch die Aktivierung von Gliazellen, was zu einer spinalen Sensibilisierung führt (Rothman et al., 2011)

Proinflammatorische Zytokine wie TNF alpha, IL-1 beta und IL-6 werden in aktivierter Mikroglia synthetisiert und steigern bei Nervenverletzungen die synaptische Aktivität von Hinterhornneuronen. Befunde von Hu et al. (2010) zeigen, dass die Expression von Natriumkanälen in Folge einer Nervenverletzungen durch die Hemmung der TNF alpha – Wirkung blockiert wird. Vardanyan et al. (2010) konnten die pronozizeptive Wirkung von IL-6 nachweisen. Außerdem konnten die Autoren zeigen, dass IL-6 die durch Capsaicin verursachte CRGP-Freisetzung aus DRG – Neuronen steigert. In Reaktion auf extrazelluläres ATP sezernieren aktivierte Gliazellen BDNF, das wiederum die inhibitorische Kontrolle der Neuronen des Hinterhorns unterbricht. In der Peripherie verändern sich nach einer Nervenverletzung Schwann'sche Zellen und Satellitengliazellen, was zur Synthese und Freisetzung von TNF alpha und IL-1 beta führt, die wiederum über ihre Rezeptoren DRG – Neuronen aktivieren (Shibasaki et al., 2010, Murata et al., 2011).

Die Folgen einer peripheren Nervenverletzungen werden nach McMahon et al. (2005) von 2 prinzipiellen Prozessen bestimmt, erstens eine veränderte Verfügbarkeit zielbestimmter („target-derived“) neurotropher Faktoren und zweitens der Bildung von verletzungsbedingten Substanzen. Dabei führen beide Prozesse zu einer deutlichen Veränderung der Genexpression in sensorischen Neuronen, was wiederum zu einer abnormalen elektrischen Aktivität als Grundlage des neuropathischen Schmerzes führt. Takeuchi et al. (2008) wiesen in einer Untersuchung zum Profil der Genexpression der Nervenwurzelligatur die gesteigerte Expression von 16 Genen in der Frühphase, von 56 Genen in der mittleren Phase von Tag 7 bis 14 und von 17 Genen in der gesamten Untersuchungszeit von Tag 2 bis 21 nach.

In einem interessanten Experiment komprimierten Rothman et al. (2011) eine Nervenwurzel über 15 min entweder allein oder unter zusätzlicher Applikation eines chemischen Reizes, bei den Kontrollgruppen wurde die Nervenwurzel entweder nur freigelegt oder nur chemisch gereizt. Nach einem Tag war die Allodynie in der Gruppe mit Kompression und chemischer Reizung signifikant stärker ausgeprägt als bei alleiniger Kompression oder Irritation. Die reine Freilegung der Nervenwurzel führte zu keiner Cytokinerhöhung. In der Gruppe mit Kompression und Irritation kam es nach einem Tag zu einer signifikanten Erhöhung von allen untersuchten Proteinen (**IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha, MIP-3**) im Vergleich zur Gruppe mit alleiniger Irritation. Obwohl sich eine Allodynie entwickelte, kam es bei alleiniger Kompression oder Irritation nicht zu einem Cytokinanstieg.

### **Natriumkanäle**

Für die Regulation der Erregbarkeit von Neuronen sind spannungsabhängige **Natriumkanäle** von fundamentaler Bedeutung, gleichzeitig kann eine signifikante Veränderung in der Expression dieser Kanäle zu abnormalen Spontanerregungsmustern führen, die zu chronischem Schmerz führen können (Waxman et al., 1999, Lai et al., 2004). Bislang sind 9 alpha – Subeinheiten von Natriumkanälen bekannt (Goldin et al., 2000), von denen der tetrodotoxin-sensitive Na-v-1.7 und die tetrodotoxin-resistenten Na-v-1.8 und Na-v-1.9 – Isoformen, die vorwiegend in eine periphere Schädigung fühlenden Neuronen exprimiert werden, am besten untersucht wurden (Nassar et al., 2004, Priest et al., 2005, Ekberg et al., 2006, Strickland et al., 2008).

An den peripheren Enden der dünnen afferenten Fasern wurden zu den **Glutamat – Rezeptoren** gehörende NMDA- (N-methyl-D-aspartat), AMPA- (α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazolon-4-propionische-Säure) und Kainat – Rezeptoren nachgewiesen (Carlton et al., 1995, Coggeshall & Carlton, 1998).

### **HCN-Kanäle**

**HCN-Kanäle** (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channels) werden als Reaktion auf eine Hyperpolarisation, die zur Entstehung eines Einwärtsflusses führt, aktiviert. HCN-Kanäle werden auch als „Schrittmacherkanäle“ betrachtet, da sie bei Aktivierung durch eine Hyperpolarisierung der Membran wie nach einem Aktionspotential Einwärtsströme auslösen, und damit die Membran wieder in Richtung des Ruhemembranpotentials depolarisieren, was die Voraussetzung für ein erneutes Aktionspotential darstellt (Shields, 2014).

Diese im ZNS weit verbreiteten Kanäle tragen zur Entstehung des Ruhemembranpotentials bei; geringe Veränderungen ihrer Eigenschaften haben einen großen Einfluss auf die neuronale Erregbarkeit. Takasu et al. (2010) konnten durch die selektive Blockade von HCN-Kanälen A- und C-Faser – vermittelte monosynaptische erregende postsynaptische Ströme hemmen und damit nachweisen, dass diese hauptsächlich in primär afferenten Terminalen lokalisierten Kanäle zur Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen beitragen.

Interessanterweise führt die Ausschaltung von HCN2 bei Mäusen im Entzündungsmodell je nach eingesetztem Agens zu unterschiedlichen Ergebnissen, obwohl alle eingesetzten proentzündlichen Reagenzien in Wildtyp-Mäusen zur gleichen Entzündung und Hypersensibilität führen. Eine durch CFA (complete Freund's adjuvant) ausgelöste Entzündung hält über eine Woche an und führt bei HCN2-knock out – Mäusen zu einer mechanischen, nicht aber zu einer thermischen Hypersensibilität (Schnorr et al., 2014), während akutere Entzündungen umgekehrte Resultate bringen (Emery et al., 2011). Shields (2014) kommentiert diese Befunde mit der Aussage, dass wir zunehmend erkennen, dass verschiedene Schmerzarten eine unterschiedliche fundamentale Basis auf dem Niveau von Molekülen, Zellen und Regelkreisen haben und dass dies grundlegende Auswirkungen für eine individuelle Therapie gleicher Symptome haben kann.

Young et al. (2014) konnten zeigen, dass Ivabradin, ein antianginös wirkendes marktübliches Medikament, das die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert, peripher alle Typen von HCN-Kanälen blockiert und zu einer anhaltenden Analgesie bei entzündlichen und neuropathischen Schmerzen führt.

Obwohl das Überleben reifer sensorischer Nerven nicht von der Verfügbarkeit zielbestimmter **neurotropher Faktoren** abhängt, beeinflussen diese das gesamte sensorische System. Eine Unterbrechung der Verbindung des geschädigten sensorischen Nervens zu dessen Zielgewebe unterbricht auch die Unterstützung, die der Nerv normalerweise durch den retrograden Fluss trophischer Faktoren aus dem Zielgewebe bekommt (Heumann et al., 1987, Raivich et al., 1991). Die drei wichtigsten trophischen Faktoren sind **NGF (nerve growth factor)**, das etwa die Hälfte der meist nozizeptorischen schmalen unmyelinisierten Fasern unterstützt, **GDNF (glial cell-line derived neurotrophic factor)**, das die andere Hälfte dieser Fasern und eine Subgruppe dicker Neuronen unterstützt und **NT3 (Neurotrophin 3)** für meist mechanosensitive dicke Neuronen. Der Verlust des retrograden Flusses dieser Faktoren führt zu dramatischen Veränderungen der Genexpression und damit der Funktion dieser sensorischen Neuronen (McMahon et al., 2005).

Nach einer Nervenverletzung kommt es zu einer gesteigerten Expression von NGF und GDNF durch Schwann – Zellen distal des Läsionsortes (Heumann et al., 1987, Herzberg et al., 1997, Naveilhan et al., 1997), ohne dass diese Faktoren dem proximalen Axon in ausreichender Menge zur Verfügung stehen würden. Nach einer peripheren Axotomie kommt es allerdings im DRG in den die Zellkörper der Neuronen umgebenden Satellitenzellen zu einer gesteigerten Expression von NGF und NT3 (Zhou et al., 2000), was zur Aussprossung sympathischer Nervenfasern im DRG und damit zur Entstehung neuropathischer Schmerzen beitragen könnte (Ramer et al., 1999). Die Satellitenzellen werden dabei durch Zytokine wie LIF (leukemia inhibitory factor) oder IL-6 aktiviert, die als Ergebnissen einer Wallerianschen Degeneration entstehen (Ramer et al., 1999).

NGF und **IGF-1 (insulin-like growth factor-1)** spielen eine wichtige Rolle in der Unterstützung des axonalen Wachstums von Neuronen des Hinterhorns, wobei NGF und IGF-1 synergistisch wirken (Jones et al., 2003). Die Wirkung beider Faktoren geschieht über spezifische Rezeptor – Tyrosinkinase, die wiederum verbreitete intrazelluläre Signalstoffe wie Ras, MAPKs (mitogen activated protein kinase), PI 3-K (phosphoinositide 3-kinase) und die Serin – Threonin – Kinase Akt aktivieren (Folli et al., 1996, Kaplan & Miller, 2000).

PI3-K s sind an verschiedenen Zellfunktionen beteiligt. An der Plasmamembran lassen sie aus PIP2 PI(3,4,5)P3 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate) entstehen, welches dann über verschiedene Mediator- und Adapterproteine verschiedene Signalketten wie AKT/PKB und mTOR aktiviert. Es existieren 3 Klassen von PI3-Ks, zu den am besten erforschten gehören die über die Rezeptor-Tyrosin-Kinase aktivierten PI3-K alpha, beta und gamma der Klasse I, die jeweils spezifische Funktionen in der Entwicklung von Nozizeption und Entzündung haben und unterschiedlich in verschiedenen Zelltypen des Rückenmarks lokalisiert sind (Leinders et al., 2014).

**Makrophagen:** Verschiedene Typen von Immunzellen, unter anderem Neutrophile, Makrophagen und T-Zellen tragen zu Pathogenese und veränderter Schmerzverarbeitung des peripheren neuropathischen Schmerzes bei. Neutrophile wurden schon nach 3 Tagen an der Stelle einer Nervenverletzung gefunden (Perkins & Tracey, 2000, Lavich et al., 2006). Später kommt es an der Verletzungsstelle zu einer Ansammlung von Makrophagen und T-Zellen (Moalem et al., 2004, Liou et al., 2012). Rosen et al. (2019) konnten zeigen, dass Mäuse ohne CD1- oder CD4-T-Zellen eine verminderte Schmerzreduktion durch Opioide aufweisen, außerdem hatten weibliche Tiere einen 2 – 3-fachen Opioidbedarf.

Davoli-Ferreira et al. (2020) konnten zeigen, dass T-Zellen den Ort einer Nervenverletzung infiltrieren und dort proliferieren. T-Zellen hemmen die Entwicklung neuropathischer Schmerzen hauptsächlich durch die Hemmung der CD4<sup>+</sup>-Th1 – Antwort. Auf der Ebene der sensorischen Ganglien reduzieren T-Zellen indirekt die neuronale Schädigung und die Neuroentzündung. Die Autoren identifizierten den IL-10 – Signalweg als hemmenden Mechanismus in der Entstehung neuropathischer Schmerzen.

Makrophagen sind Immunzellen, zu deren Aufgaben im Gewebe Phagozytose, Antigenpräsentation, Wundheilung und Immunregulation gehören. Klassische aktivierte Makrophagen (M1) sind charakterisiert durch ihre Fähigkeit, hohe Spiegel proinflammatorischer Cytokine (IL-1, IL-6, TNF alpha, und IL-23) zu sezernieren, die Schlüsselkomponenten der Immunabwehr sind (Mosser & Edwards, 2008, Rigamonti et al., 2014). Im Gegensatz dazu sind regulatorische M2 – Makrophagen charakterisiert durch ihre Fähigkeit, entzündungshemmende Cytokine (IL-10 und IL- 4) zu sezernieren. Während proinflammatorische Cytokine Nozizeptoren aktivieren und sensibilisieren, ist IL-10 in der Lage, die Sensibilisierung von Nozizeptoren zu reduzieren und eine Analgesie zu bewirken. Leung et al. (2015) konnten an Mäusen zeigen, dass physisch aktive Tiere in der

Muskulatur signifikant höhere Spiegel an M2 – Macrophagen aufweisen (68,5 %) als nicht aktive Tiere (45,8 %). Wiederholte Säureinjektionen intramuskulär erhöhten nur bei inaktiven Tieren die mechanische Sensitivität. Die systemische oder lokale Applikation von IL-10 – Inhibitoren reduzierte die Analgesie in physisch aktiven Tieren, während die Applikation von IL-10 bei den inaktiven Versuchstieren zu einer Analgesie führte. P-Selectin ist eines der Zelladhäsionsmoleküle an der Oberfläche von Blutgefäßen, Endothelzellen und aktivierten Thrombozyten. Der P-Selectin-Ligand oder P-Selectin-Glycoprotein-Ligand 1 (PSGL-1) ist der hochaffine Rezeptor für P-Selectin, der unter anderem von allen Leukozyten gebildet wird (Laszik et al., 1996). Es gilt als sicher, dass die Interaktion von P-Selectin und PSGL-1 den Einstrom von Leukozyten unter verschiedenen pathologischen Zuständen sowie die Einbindung von Entzündungszellen am Verletzungsort einleitet. Liou et al. (2013) konnten zeigen, dass bei Mäusen das Fehlen von P-Selectin zu einer verminderten Hypersensibilität führt.

Aus Makrophagen stammende Exosomen aktivieren in normalen Zellen den nuclear factor Kappa-B, was eine thermische Hyperthermie abschwächt. Unter Entzündungsbedingungen ist diese Wirkung abgeschwächt (McDonald et al., 2014).

Nach einer partiellen Ligatur des N.ischiadicus kommt es in Macrophagen und Schwann'-Zellen des Nervs zu einer dramatischen Expression der mRNA von **MIP – 1 alpha** (macrophage inflammatory protein 1 – alpha) und dessen Rezeptoren **CCR1 und CCR5**. Die Applikation von Antikörpern gegen CCR1 und 5 schwächten die taktile Allodynie, während die thermische Hyperalgesie nur durch Antikörper gegen CCR5 vermindert wurde. Antikörper gegen MIP-1 alpha und der Makrophagensuppressor Nikotin verhindern bei lokaler Applikation die Entstehung von mechanischer Allodynie und thermischer Hyperalgesie und die Expression von IL – 1 beta, was für die Rolle von MIP-1 alpha für die Expression von IL-1beta spricht (Kiguchi et al., 2010).

**BDNF (brain-derived neurotrophic factor)**, ein weiterer neurotropher Faktor, kann im Gegensatz zu NGF von sensorischen Neuronen selbst synthetisiert werden. BDNF wird hauptsächlich in der Peripherie in dünnen unmyelinisierten Fasern synthetisiert und anterograd zu präsynaptischen Terminalen im Hinterhorn des Rückenmarks transportiert. Eine periphere Stimulation primärer Afferenzen verursacht eine Freisetzung von BDNF in den Synapsenspalt, wo es über seinen hochaffinen Rezeptor Tyrosinkinase B (TrkB) durch die Phosphorylierung glutamaterger postsynaptischer Rezeptoren die exzitatorische Transmission noxischer Informationen sensibilisiert (Merighi et al., 2008). BDNF kann aber auch präsynaptisch wirken, in dem es die Freisetzung erregender Neurotransmitter im Hinterhorn steigert. Eine Blockade von TrkB verhindert die Schmerzentwicklung und vermindert bestehenden Schmerz (Mannion et al., 1999, Coull et al., 2005, Wang et al., 2009c).

Sapio et al. (2019) konnten zeigen, dass eine hemizygoter Löschung des BDNF-Gens zu einer verminderten Schmerzsensibilität führt.

BDNF spielt möglicherweise auch eine Rolle bei diskogenem Schmerz. Orita et al. (2011) applizierten einen BDNF – Antikörper intradiskal und fanden danach signifikant reduzierte CGRP – Spiegel im DRG.

BDNF spielt eine Rolle bei Entwicklung und Überleben von Neuronen und wurde als Neuromodulator für spinale Hinterhornneurone beschrieben (Kerr et al., 1999, Mannion et al., 1999, Thompson et al., 1999, Soril et al., 2008). Bei entzündlichem oder neuropathischem Schmerz beginnt auch die Mikroglia im ZNS in Reaktion auf die noxischen Stimuli BDNF zu produzieren, was die zentrale

Sensibilisierung verstärkt (Torsney & Mac Dermott, 2005, Lu et al., 2007). Zhou et al. (2010) konnten nachweisen, dass BDNF maßgeblich an der Entwicklung einer Langzeitpotenzierung beteiligt ist.

In Modellen des neuropathischen Schmerzens wie der Ligation der Wurzel von L5 oder dem chronischen Konstriktionsmodell kommt es in den dünnen trkA – exprimierenden Neuronen zu einem Nettoverlust an BDNF, was als Folge des Verlustes des zielbestimmten NGF interpretiert wurde (Fukuoka et al., 2001, Obata et al., 2003). Andererseits fanden Tender et al. (2010) im photochemischen Modell des neuropathischen Schmerzes eine Zunahme des Gehalts an BDNF in dünnen und mittleren Neuronen, während es in dicken Neuronen nur in nicht-neuropathischen Neuronen in DRG's zu einer vermehrten Bildung von BDNF kam. Nach Applikation von Resiniferatoxin, einem Agonisten des als Integrator der Nozizeption geltenden Vanilloidrezeptor-1 (VR-1) verschwanden sowohl thermische Hyperalgesie als auch taktile Allodynie, während gleichzeitig der Gehalt an BDNF in den dicken Neuronen ebenfalls anstieg, was die Autoren als schmerzunterdrückenden Effekt von BDNF interpretieren. In einem Kommentar zu der Arbeit von Tender et al. wird die analgetische Wirkung von BDNF allerdings in Frage gestellt (Winkelstein & Kras, 2010).

Nach Michael et al. (1997) moduliert BDNF über seine Akkumulation die sensorische Verarbeitung. Nach einer partiellen Nervenverletzung kommt es in nicht geschädigten Neuronen zu einer verstärkten Expression von BDNF, was als Folge einer verminderten Konkurrenz um das zielbestimmte NGF interpretiert wird (McMahon et al., 2005). Obata et al. (2003) konnten zeigen, dass bei einer chronischen Druckläsion des Nerven die BDNF – Expression in unverletzten dünnen und mittelgroßen Neuronen ansteigt, während die Anzahl GABA – RNA positiver Neurone abnimmt.

BDNF wird in DRGs synthetisiert und zu den zentralen Endigungen primärer Afferenzen im spinalen Hinterhorn transportiert (Zhou & Rush, 1996, Michael et al., 1997), wo es an trkB – Rezeptoren des zweiten sensorischen Neurons wirkt. Die Verletzung peripherer Nerven führt u.a. zur Sprossung noradrenerger Fasern im Rückenmark (Ma & Eisenach, 2003), die aus dem Locus coeruleus und den angrenzenden Kernen stammen, trkB exprimieren und durch BDNF gesteuert werden (King et al., 1999, Hayashida et al., 2008).

**NT3 (Neurotrophin – 3)** ist wichtig für die Stabilität adulter mechanorezeptiver dicker myelinisierter Neuronen, die den trkC – Rezeptor exprimieren. Obwohl es bei Nervenverletzungen auch zu Veränderungen dieser Nerven kommt, scheint die Verfügbarkeit von NT3 kein kritischer Faktor für neuropathischen Schmerz zu sein (Deng et al., 2000, Zhou et al., 2000).

**GNDF (glial cell line-derived neurotrophic factor)** ist ein weiterer neurotropher Faktor, der sich strukturell von den Neurotrophinen unterscheidet und für das Überleben nicht-peptiderger dünner nozizeptiver C – Fasern wichtig ist. TNF-alpha regt das axonale Wachstum beider Typen nozizeptiver Neuronen an, NGF – sensitive allerdings wesentlich stärker als GNDF – sensitive (Aoki et al., 2007).

Nach McMahon & Cafferty (2004) werden unverletzte sensorische Neuronen in der Nähe verletzter Neuronen auf zwei Weisen erhöhten Spiegeln neurotropher Faktoren ausgesetzt. Erstens sind ihre Zielgewebe partiell denerviert, und da die Expression zielbestimmter trophischer Faktoren unabhängig von der Innervationsdichte ist, kommt es zu einem Überangebot dieser Faktoren durch mangelnde Konkurrenz um diese. Zweitens beginnen degenerierende Schwann'sche Zellen und andere in den Nerv einwandernde Zellen mit der Expression einiger der Faktoren, die normalerweise vom Zielgewebe exprimiert werden. Es gibt Untersuchungen, die belegen, dass es im Ergebnis dessen zu einer erhöhten Konzentration einiger dieser Faktoren in den Zellkörpern unversehrter Neurone kommt. So fanden Fukuoka et al. (2001) erhöhte Spiegel von NGF im DRG von L4 nach Ligation des

Spinalnerv von L5. NGF selbst hat einen potenten algogenen Effekt auf intakte trkA – exprimierende sensorische Fasern und kann nach systemischer Administration innerhalb von Minuten oder Stunden eine robuste thermische und mechanische Hyperalgesie verursachen (Lewin et al., 1994) und über seine Wirkung auf Mastzellen weitere Entzündungsmediatoren wie TNF-alpha, IL-1 beta und 5-HT (Serotonin) freisetzen, s.o.. Außerdem regt NGF die Expression von BDNF an, was ebenfalls zu einer mechanischen und thermischen Hyperalgesie führen kann (Zhou et al., 2000).

Mit **HMGB-1 (high mobility group box – 1)** konnten Shibasaki et al. (2010) einen weiteren an der Entwicklung einer Hypersensitivität nach Nervenverletzungen beteiligten Faktor nachweisen. Ursprünglich wurde HMGB-1 als Zellkernprotein angesehen, aber neuere Untersuchungen belegten seine extrazelluläre pro-entzündliche Wirkung in verschiedenen Organen (Klune et al., 2008). Sein Rezeptor RAGE (receptor for advanced glycation end products) wird bei Nervenverletzungen in afferenten Neuronen und Satellitengliazellen des DRG und in Schwann' – Zellen peripherer Nerven nachgewiesen (Shibasaki et al., 2010). Kawabata et al. (2010) konnten zeigen, dass HMGB-1 nach einer Rückenmarksverletzung verstärkt exprimiert wird und der Apoptose von Neuronen vorausgeht.

Es ist bekannt, dass entzündliche und immunologische Prozesse wie beispielsweise die Infiltration von Immunzellen oder die Aktivierung von ruhenden Endothel- oder Gliazellen an der Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischem Schmerz beteiligt sind. Die **Komplementfaktorenkaskade** ist ein Weg in der Aktivierung von Immun- und Gliazellen. Sie besteht aus einer großen Anzahl von verschiedenen Plasmaproteinen, die miteinander reagieren, um Pathogene abzubauen und eine Serie von Immunantworten zur Bekämpfung von Infektionen in Gang zu setzen. Spaltprodukte und bei der Komplementaktivierung gebildete Komplexe sind für eine Reihe von Effekten verantwortlich, zu denen die Infiltration von Immunzellen, die Aktivierung von Phagozyten, die Auflösung von Pathogenen und verletzen Zellen und die Produktion von vasoaktiven Proteinen wie Histamin und Serotonin gehören (Levin et al., 2008). Durch eine Analyse der Genexpression im Nervenkonstriktionsmodell des neuropathischen Schmerzes an der Ratte konnten Levin et al. (2008) zeigen, dass die Komplementfaktoren C1 – Hemmer C1q alpha, beta und gamma, C1r, C1s, C2, C3, C4, C7 und die Faktoren B, D, H und P stärker exprimiert wurden, während die Expressierung von DAF gehemmt war. Außerdem konnten die Autoren zeigen, dass eine Blockade des Faktors C3 zu einem signifikant verringertem Schmerzverhalten der Versuchstiere führte. Jang et al. (2010) wiesen nach, dass die Komplementfaktoren C3a und C5a an der Sensibilisierung von A- und C-Fasern gegen Hitze, nicht jedoch gegen mechanische Reize beteiligt sind.

Die Verletzung eines Nerven setzt eine kräftige Immunantwort in Gang, für die die frühzeitige Freisetzung von **TNF alpha** durch Makrophagen und Schwann'schen Zellen typisch ist. Innerhalb von 5 Stunden nach einer Nervenverletzung kommt es zu einem Anstieg der TNF alpha – Spiegel in Schwann'schen Zellen, die durch ihre unmittelbare Nähe anliegende Neuronen sensibilisieren können (Shamash et al., 2002). Anschließend stimuliert TNF alpha die Produktion und Freisetzung von IL-1 und IL-6 (Bolin et al., 1995, Sommer et al., 1997). IL-6 kommt normalerweise in adultem peripheren Nervensystem nicht vor, wird aber bei einer Nervenverletzung in Neuronen und Schwann'schen Zellen rasch exprimiert (Bolin et al., 1995, Kurek et al., 1996, Murphy et al., 1999). Gemeinsam mit dem ähnlichen Zytokin LIF (leukemia inhibitory factor) führt IL-6 bei exogener Applikation zu einer berührungsempfindlichen Allodynie (De Leo et al., 1996).

Mäuse, die kein **IL-6** bilden können, entwickeln nach einer Nervenverletzung eine mechanische Allodynie sehr viel langsamer als nicht genetisch veränderte Mäuse (Ramer et al., 1998, Yamashita et al., 2008). Angst et al. (2008) wiesen einen analgetischen Effekt des COX – Hemmers Ibuprofen bei

unveränderten Spiegeln von IL-1 beta und IL-6 nach, höhere Dosen von Ibuprofen zeigten bei reduzierten Spiegeln von IL-1 beta und IL-6 eine antientzündliche Wirkung. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die beiden Interleukine keine starken Mediatoren für Erregung peripherer Nozizeptoren sind.

Edwards et al. (2008) untersuchten den Spiegel von IL-6 im Blut gesunder Versuchspersonen nach akut zugeführten Schmerzen und fanden eine starke Assoziation zwischen dem Anstieg von IL-6 und der Ausprägung katastrophisierender Vorstellungen. In einer Untersuchung von Heffner et al. (2011) war der Spiegel des zirkulierenden IL-6 von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen so hoch wie bei Probanden ohne chronischen Schmerzen; nur bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz fand sich eine Assoziation von erhöhtem IL-6 – Spiegel und schlechter Schlafqualität, während ein schlechter Schlaf bei schmerzfreien Probanden nicht mit erhöhten IL-6 – Werten assoziiert war.

Burke et al. (2002) zeigten, dass der Nucleus pulposus von Patienten mit diskogenem LBP hohe Spiegel der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-8 produziert. IL-6 wird von hernierten lumbalen Bandscheiben spontan produziert (Klang et al., 1996) und ist in der Regel mit neurologischen Symptomen verbunden (Fonseca et al., 2009).

IL-6 induziert auf der Oberfläche des DRG die Expression von TNF alpha und scheint nach Untersuchungen von Murata et al. (2011) wie TNF alpha an der Apoptose von DRG – Neuronen beteiligt zu sein.

In Nucleus pulposus – Zellen wurde außerdem TNF alpha nachgewiesen (Igarashi et al., 2000, Murata et al., 2004a, b). Die lokale Applikation von Nucleus pulposus – Material auf das DRG führt zu einer Reaktion, die als „entzündlicher Halbmond“ bezeichnet wurde (Murata et al., 2005b), da es sich um eine halbmondförmige Schwellung handelt, die einige Zellen und große Mengen Flüssigkeit enthält. Dieser erhöhte endoneurale Flüssigkeitsdruck (Onda et al., 2001) führt zu einem Zusammenbruch des Myelinschutzes und anderer cytoplasmatischer Komponenten Schwann'scher Zellen (Myers et al., 1978).

TNF alpha und **IL-1beta** führen zu einer Aktivierung der p38 – mitogen-aktivierten Proteinkinase (p38) durch Phosphorylierung (Wang et al., 2005, Zelenka et al., 2005), die wiederum eine lokale Entzündungsreaktion verursachen und durch die Stimulation der Expression von TNF alpha, IL-1, IL-6 und COX-2 verstärken kann (Bhat et al., 1998, Ridley et al., 1998, Wideman et al., 1999, Aydin et al., 2005, Ito et al., 2007). Zu der sich selbst verstärkenden Schleife gehört die verstärkte Expression von IL-1 und IL-6 unter der Wirkung von TNF alpha, IL-1 beta verstärkt seinerseits wiederum die Expression von NGF (Shamash et al., 2002). Eine direkte Hemmung der Aktivität von p38 beeinflusst die Expression von CRGP im DRG allerdings nicht (Hayashi et al., 2009).

In Keratinozyten konnte nachgewiesen werden, dass IL-1 beta über die Aktivierung von p38 und NF-kappa B die Expression von **IL-20** steuert (Otkjaer et al., 2007). Das zur IL-10 – Familie gehörende IL-20 (Blumberg et al., 2001) wirkt als proinflammatorisches Zytokin, wenn es in synovialen Fibroblasten die Bildung von IL-8 und MCP-1 (monocyte chemoattractant protein) anregt (Hsu et al., 2006). Huang et al. (2008) wiesen nach, dass in Gewebe eines Bandscheibenprolaps durch IL-1 beta die Expression von IL-20 angeregt wird und dass beide Zytokine gemeinsam signifikant höhere Spiegel von TNF-alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, MMP-3 und MCP-1 erzeugen als bei der einzelnen Applikation. Damit scheint IL-20 eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Bandscheibenprolaps zu spielen.

Ein weiteres Produkt, was bei Nervenverletzungen entsteht, ist das **Chemokin CCL2**, früher als Monozyten – chemoattractant – Protein-1 bezeichnet, das an der Aktivierung von Makrophagen

beteiligt ist und bei exogener Applikation auf den Ischiasnerv zu einer mechanischen und thermischen Hyperalgesie führt (McMahon et al., 2005). CCL2 ist auch an der Aktivierung der Mikroglia bei der Entstehung neuropathischen Schmerzes beteiligt (Thacker et al., 2009). Ein anders Chemokin, das bei einer Nervenverletzung vermehrt gebildet wird, ist **CXCL1**. CXCL1 gehört zur CXC – Familie und wird auch als keratinocyte-derived chemokin (KC), growth-related onkogene (GRO) oder cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 (CINC-1) bezeichnet, sein Rezeptor ist CXCR2.. Zhang et al. (2013) fanden bei neuropathischem Schmerz eine anhaltende Erhöhung der CXCL1 – Spiegel im Rückenmark, primär in spinalen Astrozyten. In kultivierten Astrozyten führte TNF alpha über die Aktivierung der c-jun – N-terminalen Kinase zu einer robusten CXCL1-Expression, die intrathekale Applikation von Antikörpern gegen CXCL1 reduzierte die nach Nervenligatur aufgetretene Hypersensibilität, das Gleiche geschah nach Blockade von CXCR2 (Zhang et al., 2013).

Das aus 29 Aminosäuren bestehende Neuropeptid **Galanin** ist im Nervensystem weitverbreitet. Takeuchi et al. (2007) konnten zeigen, dass bei einem Prolaps präoperativ erhöhte Plasmaspiegel von CRGP und Galanin nachweisbar sind, die sich postoperativ wieder normalisieren. Auch nach Nervenverletzungen finden sich erhöhte Galaninspiegel, die an der Entwicklung neuropathischer Schmerzen beteiligt sein können (Zhang et al., 1995, 1998). Die Effekte einer intrathekalen Gabe von Galanin auf die Nozizeption sind jedoch komplex und beinhalten sowohl Schmerzverstärkung als auch Schmerzhemmung in Abhängigkeit von ihrer Konzentration (Wiesenfeld-Hallin et al., 1989) und der Dauer ihrer Applikation (Liu et al., 2001), sie werden durch die Interaktion der beider Rezeptortypen GalR1 und GalR2 gesteuert. Alier et al. (2008) fanden, dass GalR2 – Agonisten die Membranerregbarkeit reduzieren und zwar besonders dann, wenn die Membranleitfähigkeit reduziert war und voraussichtlich ansteigen sollte. Dieser Effekt war auch präsynaptisch nachweisbar, während ein GalR1 – Agonist hier keine Wirkung zeigte.

Im peripheren Nervensystem werden **Opiatrezeptoren** in den Zellkörpern von afferenten Nerven im DRG synthetisiert und zu Terminalen in den oberflächlichen Schichten des dorsalen Rückenmarks und zu peripheren sensorischen Nervenendigungen transportiert (Fields et al., 1980, Hassan et al., 1993, Coggeshall et al., 1997). Die lokale Applikation von mu-, delta- und kappa- Opiatagonisten führt dosisabhängig zu antihyperalgetischen Effekten bei entzündlichem Schmerz (Stein et al., 1989), die systemische Gabe des mu-Agonisten Loperamid kann über die Wirkung an peripheren mu – Rezeptoren auch neuropathischen Schmerz lindern (Guan et al., 2008). mu- Agonisten können eine Bradykinin- und Prostaglandin E2 – verursachte Hyperalgesie aufheben (Levine & Taiwo, 1989, Taiwo & Levine, 1991). Eine lokale Morphinapplikation wirkt u.a. beim Arthroseschmerz analgetisch (Likar et al., 1997). Kabli & Cahill (2007) konnten zeigen, dass die lokale Applikation eines selektiven delta- Opiatrezeptoragonisten bei neuropathischem Schmerz effektiv in der Behandlung der mechanischen Allodynie ist und dass dieser Effekt mit einer gesteigerten Synthese des delta- Opiatrezeptors im Zellkörper des afferenten Nervs ist und dass diese Rezeptoren an die Stelle der Verletzung wandern.

**Haem-Oxygenase** ist ein an der Spaltung des Hämoglobins in Eisen, Kohlenstoffmonoxid (CO) und Bilirubin beteiligtes Enzym, das in Form zweier Isoenzyme, der induzierbaren HO-1 und nicht induzierbaren (konstitutiven) HO-2 vorliegt (Ryter et al., 2006). HO-2 ist an der Schmerzwahrnehmung auf Rückenmarksebene beteiligt, es beeinflusst chronischen entzündlichen – und neuropathischen Schmerz (Li & Clark, 2001, 2003), die HO-2 – gesteuerte CO- Bildung scheint mit dem Glutamatstoffwechsel verbunden zu sein (Li & Clark, 2002). Es gibt Hinweise darauf, dass das durch die HO freigesetzte CO über die Aktivierung der Guanylatcyclase und die cGMP – Produktion eine entzündungsinduzierte Hyperalgesie vermindert, wofür die HO-1 verantwortlich zu sein scheint (Steiner et al., 2001). An der Kobalt – Protoporphrin (CoPP) – induzierten HO-1 – Induktion sind

mindestens die beiden Transkriptionsfaktoren Bach1 und Nrf2 beteiligt, wobei Bach1 bei niedrigeren und Nrf2 bei höheren CoPP – Konzentrationen wirksam sind (Shan et al., 2006). Rosa et al. (2008) konnten nachweisen, dass die Nrf2 – gesteuerte HO-1 – Expression bei peripheren Entzündungen schmerzlindernd wirkt. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Induktion der HO-1 (durch Epibatidine, ein aus der Haut eines äquatorialen Pfeilgiftfrosches isoliertes Alkaloid) über die Aktivierung der Acetylcholinrezeptoren alpha7 und/oder alpha9 einen antinozizeptiven und entzündungshemmenden Effekt hat (Egea et al., 2009).

Die Induktion von HO-1 durch PPARgamma (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) bzw dessen Agonisten Rosiglitazon führt in Makrophagen zu einer Entzündungshemmung durch die Beeinflussung des M1/M2-Verhältnisses. Dabei produzieren die klassisch aktivierten M1-Makrophagen hohe Spiegel von toxischen und algogenen Substanzen wie NO, während die alternativ aktivierten M2-Makrophagen eine homöostatische Funktion bei Wundheilung und Gewebsremodellierung haben (Hasegawa-Moriyama, 2013).

Untersuchungen von Rowbotham et al. (2009) zeigen, dass Agonisten des nikotinischen **Acetylcholinrezeptors (nAChRs)** durch Öffnung von Kationenkanälen bei peripherem diabetischem neuropathischem Schmerz eine schmerzlindernde Wirkung haben. Untersuchungen von Gao et al. (2010) weisen darauf hin, dass Agonisten des alpha-4-beta-2 nAChRs für die Entwicklung einer Analgesie notwendig, aber nicht ausreichend sind und dass das Rückenmark eine Schlüsselregion für die analgetische Wirkung dieser Rezeptoren auf molekularer Ebene ist. Yalcin et al. (2011) konnten nachweisen, dass Mäusen ohne beta2-nACh-Rezeptoren erniedrigte mechanische und thermische Schmerzschwellen haben, diese Rezeptoren scheinen für die GABAerge Schmerzhemmung und damit die Einstellung von (physiologischen) Schmerzschwellen notwendig zu sein.

Umana et al. (2017) fanden, dass 63 % der Projektionsneurone von periaqueductalem Grau zu rostralen ventromedialen Medulla funktionelle nAChRs exprimieren, ausschließlich auf der alpha-7-Subtyp. Dabei gibt es weitgehenden Überlappungen mit mu-Opioid-Rezeptor exprimierenden Neuronen. Da nAChRs exzitatorisch und MOR inhibitorisch wirken, scheint ihnen unterschiedliche Rollen in der Schmerzmodulation zuzukommen. Neben den direkt exzitatorischen nAChRs fanden die Autoren auch präsynaptische Rezeptoren, die vorwiegend auf Neuronen, denen alpha-7 – nAChRs fehlen, die GABAerge Freisetzung förderten. Zusätzlich steigerten nAChRs den glutamatergen Input auf allen PAG – RVM- Projektionsneuronklassen gleichermaßen. Im Tierversuch hatten sowohl die systemische als auch die lokale Injektion eines alpha-7-nAChR-Agonisten in das ventrolaterale PAG eine antinozizeptive Wirkung.

Untersuchungen von Domiguez et al. (2008) zeigen, dass bestimmte Varianten des **HLA – Systems (MHC, major histocompatibility complex)** an der Entstehung von neuropathischen Schmerzen beteiligt sein können.

**Toll-like –Rezeptoren (TLR)** werden von Glia und Neuronen exprimiert und sind an der Leitung nozizeptiver Afferenzen bei Entzündungen und Nervenverletzungen beteiligt. Bisher (2013) wurden 13 TLR's identifiziert, von denen einige auf der Zelloberfläche, andere in Endosomen lokalisiert sind. Eine Anzahl endogener Liganden, die TLR aktivieren, wirken durch diese konstitutionel exprimierten Rezeptoren (Kariko et al., 2004, Cavassani et al., 2008, Erridge, 2010, Liu et al., 2012a). Verschiedene Studien haben die Beteiligung von TLR an der Schmerzleitung belegt. So führt die spinale (intrathekale) Gabe von TLR4 – Agonisten zu Nozizeption und Allodynie (Meller et al., 1994, Clark et al., 2010, Saito et al., 2010, Christianson et al., 2011, Sorge et al., 2011). Stokes et al. (2013) konnten durch die intrathekale Applikation von Liganden für TLR2, TLR3 oder TLR4 eine über 7 Tage

anhaltende Allodynie erzeugen, die bei Mäusen, denen die entsprechenden Rezeptoren fehlten, ausblieb. Die Allodynie nach Aktivierung von TLR2 und TLR4 war dabei abhängig von der Anwesenheit von TNF, die von TLR3 dagegen nicht. Mäuse ohne TIRAP (Toll – interleukin1 receptor domain-containing adapter protein) blieb die Allodynie nach Aktivierung von TLR2 und TLR4 ebenfalls aus. In Mäusen mit TRIF (Toll – interleukin1 receptor domain-containing adapter-inducing TNF beta) fehlte die Allodynie nach Aktivierung von TLR3 ebenfalls, dafür hielt die Allodynie nach Aktivierung von TLR4 über 3 Wochen an.

Rajan et al. (2013) konnten erstmals TLR4 in Bandscheiben nachweisen. Eine Aktivierung von TLR4 durch seinen Liganden Lipopolysaccharid führt zu einem signifikanten Anstieg der Spiegel von TNF alpha, IL-1 beta, IL-6 und NO, während die Bildung von Aggrecan und Kollagen Typ II signifikant gehemmt wurde.

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

- Bonin,R.P. Running from pain: mechanisms of exercise-mediated prevention of neuropathic pain (commentary)  
Pain 156 (2015)1585 - 6
- Campbell,J.N. Commentary: How does topical lidocaine relieve pain  
Pain 153 (2012)255 - 6
- Davoli-Ferreira,M. de Lima,K.A., Fonseca,M.M., Guimaraes,R.M., Gomes,F., Cavallini,M.C., Quadros,A.U., Kusuda,R. und 3 weitere Autoren  
Regulatory T cells counteract neuropathic pain through inhibition of the Th 1 response at the site of peripheral nerve injury  
Pain 161 (2020)1730 - 43
- Guan,Z. Kuhn,J.A., Wang,X., Colquit,B., Solorzano,C., Vaman,S., Guan,A.K., Evans-Reinsch,Z und 6 weitere Autoren  
Injured sensory neuron-derived CSF-1 induce microglial proliferation and DAB12-dependend pain  
Nat Neurosci 19 (2016)254 – 63
- Hasegawa-Moriyama,M. Kurimoto,T., Nakama,M., Godai,K., Kojima,M., Kuwaki,T., Kammura,Y.  
Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone attenuates inflammatory pain through the induction of heme oxigenase-1 in macrophages  
Pain 154 (2013)1402 - 12

- Leinders,M. Koehrn, F.J., Bartok,B., Boyle,D.L., Shubayev,V., Kalcheva,I., Yu,N.K., Park,J., Kaang,B.K., Hefferan,M.P., Firestein,G.S., Sorkin,L.S.
- Differential distribution of PI3K isoforms in spinal cord and dorsal root ganglia: potential roles in acute inflammatory pain
- Pain 155 (2014)1150 - 60
- Leung,A. Gregory,N.S., Allen,L.A.H., Sluka,K.A.
- Regular physical activity prevents chronic pain by altering resident muscle macrophage phenotype and increasing interleukin-10 in mice
- Pain 157 (2016)70 - 9
- Liou,J.T. Lee,C.M., Lin,Y.C., Chen,C.Y., Liao,C.C., Lee,H.C., Day,Y.J.
- P-selectin is required for neutrophils and macrophage infiltration into injured site and contributes to generation of behavioural hypersensitivity following peripheral nerve injury in mice
- Pain 154 (2013)2150 - 9
- Liou,J.T. Yuan,J.T., Mao,C.C., Lai,Y.S., Day,Y.J.
- Absence of C-C motif chemokine ligand 5 in mice leads to decreased local macrophage recruitment and behavioural hypersensitivity in a murine neuropathic pain model
- Pain 153 (2012)1283 - 91
- Liu,T. Gao,X.Y., Ji,R.R.
- Emerging role of toll-like receptors in the control of pain and itch
- Neurosci Bull 28 (2012a)131 – 44
- Lopez-Alvarez,V.M. Modol,L., Navarro,X., Coblanchi,S.
- Early increasing intensity treadmill exercise reduces neuropathic pain by preventing nociceptor collateral sprouting and disruption of chloride cotransporters homeostasis after peripheral nerve injury
- Pain 156 (2015)1812 - 25
- Malcangio,M. Microglia and chronic pain
- Pain 157 (2016)1002 - 3

- McDonald,G. Tian,Y., Qureshi,R.A., Gormley,M., Ertel,A., Gao,R., Aradillas Lopez,E., Alexander,G.M., Sacan,A., Fortina,P.  
Functional significance of macrophage-derived exosomes in inflammation and pain  
Pain 155 (2014)1527 – 39
- Mainka,T. Maier,C., Enax-Krumova,E.K.  
Mechanismenbasierte Therapie neuropathischer Schmerzen  
Nervenheilkd 36 (2017)324 - 31
- Old,E.A. Clark,A.K., Malcangio,M.  
The role of glia in the spinal cord in neuropathic and inflammatory pain  
Handb Exp Pharmacol 227 (2015)145 - 70
- Rajan,N.E. Bloom,O., Maidhof,R., Stetson,N., Sherry,B., Levine,M., Chahine,N.O.  
Toll-like receptor 4 (TLR4) expression and stimulation in a model of intervertebral disc inflammation and degeneration  
Spine 38 (2013)1343 - 51
- Rosen,S.F. Ham,B., Haichin,M., Wlaters,I.C., Tohyama,S., Sotocinal,S.G., Mogil,J.S.  
Increased pain sensitivity and decreased opioid analgesia in T-cell-deficient mice and implications for sex differences  
Pain 160 (2019)358 – 66
- Sapio,M.R. Iadarola,M.J., LaPaglia,D.M., Lehky,T., Thurm,A.E., Danley,K.M., Fuhr,S.R., Lee,M.D. und 6 weitere Autoren  
Haploinsufficiency of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with reduced pain sensitivity  
Pain 160 (2019)1070 - 81
- Schnorr,S. Eberhardt,M., Kistner,K., Rajab,H., Käßer,J., Hess,A., Reeh,P., Ludwig,A., Herrmann,S.  
HCN2 channels account for mechanical (but not heat) hyperalgesia during long-standing inflammation  
Pain 155 (2014)1079 - 90



Der Unterschied zu einer 1994 erarbeiteten Definition der IASP (Merskey & Bogduk, 1994) besteht (1) auf dem Verzicht auf den Ausdruck „dysfunction“ und (2) aus der Konkretisierung, dass die Verletzung oder Erkrankung das somatosensorische System betreffen muss.

Nach einer älteren Definition entsteht neuropathischer Schmerz durch die Fehlfunktion (dysfunction) von peripheren Nerven, Spinalganglien/ DRGs oder des ZNS und ist durch eine komplexe Kombination von Sensibilitätsverlust einschließlich Dys- und Parästhesie charakterisiert (Zieglgänsberger et al., 2005).

Baron et al. (2017) fanden anhand der unterschiedlichen sensorischen Profile 3 Subgruppen peripheren neuropathischen Schmerzes: (1) in 42 %, sensorische Defizite: Verlust der Funktion dünner und dicker Fasern in Verbindung mit paradoxen Hitzeempfindungen, (2) in 33 %, thermale Hyperalgesie: erhaltene sensorische Funktionen in Verbindung mit Hitze- und Kältehyperalgesie und milder dynamischer mechanischer Allodynie und (3) in 24 %, mechanische Hyperalgesie: Verlust der Funktion dünner Fasern mit Fingerdruckhyperalgesie und dynamischer mechanischer Allodynie.

### **Modelle**

Zum Studium des neuropathischen Schmerzes gibt es verschiedene Tiermodelle: metabolische wie bei der diabetischen Neuropathie (Courteix et al., 1993), pharmakologische wie bei bestimmten Chemotherapeutika (z.B. Higuera & Luo, 2004) und traumatische (z.B. Bennett & Xie, 1988). Mosconi & Kruger (1996) beschrieben erstmalig die Verursachung neuropathischen Schmerzes durch eine Nervenkompression mittels einer kurzen Polyäthylenmanschette, die um den Hauptast des Ischiasnervs von Ratten gelegt wurde, Benbouzid et al. (2008) zeigten identische Befunde bei Mäusen, wo eine ipsilaterale für etwa 3 Wochen anhaltende Hitze – Hyperalgesie und eine für mindestens 2 Monate anhaltende mechanische Allodynie nachgewiesen wurde.

### **Symptome**

Zu den Symptomen neuropathischer Schmerzen gehören Pluszeichen wie Hyperalgesie, Hyperpathie und Allodynie und Minuszeichen wie Hypästhesie und Hypoalgesie (Rolke & Radbruch, 2012).

Neuropathischer Schmerz ist durch spontanen brennenden Schmerz charakterisiert, bei einigen Patienten tritt zusätzlich eine berührungsinduzierte Allodynie auf. Die Allodynie ist mechanistisch von der normalen Schmerzleitung verschieden, da sie im Gegensatz zu der von unmyelinisierten C – Fasern übertragenen Wärme – Hyperalgesie von dicken, nicht – nozizeptiven A – beta – Fasern übertragen wird (Campbell et al., 1988, Koltzenburg et al., 1992, 1994). Truini et al. (2008, 2009) konnten nachweisen, dass unterschiedliche neuropathische Zeichen und Symptome durch Anomalien spezifischer primär afferenter Neuronen, d.h. von A beta, A delta und C – Fasern, entstehen. Es ist allerdings nicht klar, ob die unnormale Aktivität der A beta – Fasern an sich ausreicht, Schmerz zu verursachen, ob der Schmerz durch ephaptische Übertragung auf benachbarte C – Fasern oder durch Übertragung auf zentrale multirezeptive Neuronen entsteht (Baron, 2008)

Nach Untersuchungen von Gilron et al. (2013a) nimmt die Intensität neuropathischer Schmerzen im Laufe des Tages um 33 % zu und erreicht am Abend sein Maximum, wobei diese Unterschiede bei Frauen stärker sind als bei Männern; besonders ausgeprägt ist dieser diurnale Rhythmus bei der diabetischen Neuropathie.

### **Neuropathischer Schmerz und Rückenschmerzen**

Andrasinova et al. (2019) untersuchten die Häufigkeit neuropathischer Schmerzen bei Patienten mit verschiedenen Rückenschmerzformen mittels Pain detect – Fragebogen, QST und Hautbiopsien. Am

häufigsten konnten neuropathische Schmerzen bei chronischen Radikulärsyndromen infolge Kompression bei Prolaps (26,1 %) nachgewiesen werden, gefolgt von radikulären Schmerzen bei Spinalkanalstenose (12,1 %) und chronischen lokalen Rückenschmerzen (1,6 %).

## **Pathophysiologie**

### **Grundlagen**

Das Hinterhorn des Rückenmarks ist die erste Umschaltstelle in der Schmerzleitung. Bei neuropathischen Schmerzen verschiebt sich der Funktionszustand neuronaler Regelkreise in Richtung Übererregbarkeit, was als zentrale Sensibilisierung bekannt ist. Eine wichtige Ursache dafür ist ein Ungleichgewicht synaptischer Einflüsse, das zu einem Funktionsgewinn erregender Synapsen und/oder ein Funktionsverlust hemmender Synapsen führt (Dolique et al., 2013).

Nach Sommer (2013) ist die ektope Impulsgeneration im peripheren Nervensystem das Korrelat von Spontanschmerzen und paroxysmalen einschießenden Schmerzen, wobei besonders die Untergruppe mechanoinsensitiver C-Fasern für die Spontanaktivität verantwortlich zu sein scheint.

Intrazelluläre Chloridspiegel regulieren sowohl die primäre afferente Depolarisation als auch die neuronale Hemmung im Hinterhorn des Rückenmarks, weshalb der Verlust der Chloridhomöostase die Effizienz der neuronalen Hemmung in nozizeptiven Vernetzungen dramatisch reduzieren kann. Nach einer Nervenverletzung führen die Aktivierung der Mikroglia und Veränderungen in der Expression neurotropher Faktoren zu einer erhöhten Aktivität von NKCC1 in DRG-Neuronen und einer Verminderung der KCC2 – Aktivität im Hinterhorn, wodurch Chloridspiegel und neuronale Hemmung in sensorischen Neuronen gestört werden (Bonin, 2015). Acetazolamid blockiert die Carboanhydrase und hemmt den Bikarbonatausfluss, was eine durch eine Chloriddysregulation verursachte Allodynie reduziert (Lee & Prescott, 2015).

In Modellen neuropathischer Schmerzen wurde eine verminderte GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-vermittelte spinale Hemmung auf eine reduzierte Aktivität des Kalium-Chlorid-Kotransporters (KCC2) zurückgeführt. Lee-Kubli & Calcutt konnten sowohl einen Verlust der frequenzabhängigen Unterdrückung (RDD) des Hoffman (H) – Reflexes als auch eine Abnahme von KCC2 – Proteinen bei diabetischen Ratten mit neuropathischen Schmerzen ohne Spastik oder Rigor nachweisen. Dabei spiegelt der Verlust der RDD die Inversion der Funktion spinaler GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren von Hemmung zu Aktivierung (Lee-Kubli & Calcutt, 2014).

Neuere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die dem neuropathischen Schmerz zugrundeliegenden Prozesse auf Rückenmarkebene durch eine zeitliche Aktivierung von Mikroglia (in Tagen) und eine späte Aktivierung von Astrozyten (Tage bis Wochen) charakterisiert sind. Bei einer Nervenverletzung produziert die Mikroglia eine Vielzahl von Entzündungsmediatoren wie IL-1 beta und TNF alpha, gefolgt von einer Aktivierung der c-Jun-N-terminalen Kinase (JNK) und der Induktion der Produktion von Chemokinasen wie dem C – C motif chemokin – Liganden 2 (CCL2) und dem C – X – C motif chemokin – Liganden 1 (CXCL1) in Astrozyten, die an der Schmerz-Sensibilisierung beteiligt sind. Ueda et al. (2018) konnten nachweisen, dass die Lysophosphatid-Säure an der Aktivierung der Astrozyten massgeblich beteiligt ist.

### **Nozizeption**

Normalerweise sind periphere Nozizeptoren bei Menschen und anderen Säugetieren im Gegensatz zu anderen sensiblen peripheren Fasern ruhig, in ihren Axonen wird kein Aktionspotential erzeugt, bis an ihrer Transduktionsstelle ein ausreichendes noxisches Ereignis eintritt. Bei Patienten mit einer

peripheren Neuropathie sind jedoch große Teile ihrer Nozizeptoren aktiv (Serra, 2012). Kleggetveit et al (2012) stellten bei mikroneurographischen Untersuchungen an Patienten mit einer Polyneuropathie mit und ohne Schmerzen fest, dass C-Fasern von Patienten mit Schmerzen wesentlich hyperaktiver waren als die Fasern schmerzloser Patienten. Eine spontane Aktivität von C-Nozizeptoren führt zur Empfindung brennender und in der Tiefe schmerzender Sensationen, eine veränderte zentrale Sensibilisierung kann den schmerzhaften Input aus der Peripherie noch verstärken. Die spontane Aktivität peripherer Nozizeptoren trägt höchstwahrscheinlich zur Empfindung spontaner Schmerzen bei, aber nur, wenn bestimmte Erfordernisse zeitlicher und räumlicher Summation erfüllt werden (Serra, 2012).

Unter räumlicher (spatial) Summation von Schmerz versteht man die Zunahme der gefühlten Schmerzintensität bei Vergrößerung des stimulierten Areals. Diese räumliche Summation ist subadditiv, was bedeutet, dass eine Vergrößerung des stimulierten Areals zu einer unverhältnismäßig geringeren Schmerzverstärkung führt. Nach Quevedo et al. (2017) liegt dies an der lateralen Inhibition, wobei eine lineare Schmerzausdehnung als geringer schmerzhaft empfunden wird, als die Stimulation von 2 getrennten Punkten mit gleicher Intensität.

## **DRG**

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass bei einer partiellen Verletzung eines peripheren Nervs auch in unverletzten DRG – Neuronen molekulare Veränderungen auftreten. Andererseits gibt es an den primären afferenten Endigungen **GABA – Rezeptoren**, und das GABAerge System spielt eine wichtige Rolle bei der präsynaptischen Hemmung primärer Afferenzen (Rudomin, 1990, Sluka et al., 1994). Die Reduktion der präsynaptischen Hemmung wird als ein Mechanismus in der Entstehung des neuropathischen Schmerzes angesehen (Laird & Bennet, 1992, Yowtak et al., 2013). Die Nozizeption und das nozizeptive Verhalten werden nach einer Verstärkung der tonisch aktivierten extrasynaptischen GABA<sub>A</sub>-vermittelten Ströme durch agonistische Liganden für die delta-Untereinheit enthaltenden GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren reduziert. Allerdings haben nach Johnstone et al. (2019) dafür typische Substanzen in höheren Dosierungen sedierende Effekte.

Die Entstehung neuropathischer Schmerzen nach einer Verletzung peripherer Nerven ist mit genetischen Veränderungen im DRG verbunden, die durch Transkriptionsfaktoren vermittelt werden. Der Transkriptionsfaktor OCT1 (Oktamer-Transkriptionsfaktor 1) ist beteiligt an dem nach Nervenverletzung auftretenden Anstieg von Dnmt3a mRNA und dessen Proteins und der durch DMNT3a vermittelten Reduktion von Oprm1- und Kcna2-mRNA und deren Proteine. Yuan et al. (2019) konnten nachweisen, dass die Blockade vom OCT1 die Entstehung von durch Nervenkonstriktion verursachter Allodynie, Hitze-Hyperalgesie und Kälte-Allodynie vermindert, ohne die Reaktion auf akute mechanische, thermische und Kältestimuli oder lokomotorische Funktionen zu beeinträchtigen.

Gassner et al. (2009) konnten allerdings nachweisen, dass auch die direkte Erregung hemmender GABAerger Interneurone durch Noradrenalin an der endogenen Schmerzkontrolle beteiligt ist. Besson et al. (2015) konnten nachweisen, dass sich menschliche Probanden um 15,7 % schneller von einer Hyperalgesie erholten, wenn sie die GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Agonisten Clobazam oder Clonazepam erhalten hatten.

Hosseini et al. (2010) konnten sowohl bei akuten als auch bei chronischen Schmerzen eine gesteigerte Aktivität von **Glycin-** und /oder GABA – Neuronen nachweisen, was in Zusammenhang mit Mechanismen, die die GABA – Effekte wieder antagonisieren für die Sensibilität des Schmerzsystems beim Menschen spricht. Interessant sind in diesem Zusammenhang neuere Befunde

von Quintero et al. (2011), die nachweisen konnten, dass eine stressinduzierte Hyperalgesie durch eine verminderte und verzögerte Freisetzung von GABA sowie eine reduzierte Aktivierung seiner Rezeptoren eingeleitet wird, aufrechterhalten wird sie durch eine verstärkte Glutamatfreisetzung und eine verstärkte Aktivierung von NMDA-Glutamatrezeptoren auf Rückenmarksebene. Yowtak et al. (2013) konnten zeigen, dass Agonisten von GABA-Rezeptoren zumindest vorübergehend eine mechanische Hypersensibilität umkehren können, während Antagonisten bei vorher naiven Mäusen eine solche auslösen konnten, wobei die Anzahl von GABA-Neuronen in den lateralen oberflächlichen Laminae I und II ipsilateral einer Spinalnervligatur signifikant abnahm. Das Schmerzverhalten der Versuchstiere nahm durch die wiederholte Anwendung von Antioxidantien ab. Yowtak et al. (2013) schlussfolgern, dass neuropathischer Schmerz zumindest teilweise auf oxidativen Stress zurückzuführen ist, der sowohl zu einem Verlust von GABAergen Neuronen als auch zu einer Dysfunktion der überlebenden Neuronen führt.

Eine Verletzung peripherer Nerven führt zu einer Reduktion von **Opiatrezeptoren** im DRG. Dabei unterdrückt die durch die DNA-Methyltransferase (DNMT) getriggerte Methylierung der DNA die Genexpression. Sun et al. (2017) konnten zeigen, dass eine Blockade der durch eine Nervenverletzung verursachten Aufregulierung von DNMT3a die Expression von Opm1 und Oprk1 – mRNA und der entsprechenden Bildung von mu-Rezeptor- und kappa-Opioidrezeptproteinen erhält.

### **Hinterhorn**

Nach Dolique et al (2013) sind an den Veränderungen der globalen synaptischen Aktivität, die mit der Entwicklung einer zentralen Sensibilisierung verbunden sind, Moleküle beteiligt, die die Formierung und Spezialisierung von Synapsen beeinflussen, die zur Familie der Neuroligine gehören. Neuroligine sind postsynaptische Adhäsionsmoleküle, die an den neuronalen Verbindungen an der Synapse beteiligt sind und während der Entwicklung und Plastizität ausgereifter Neuronen deren Spezifität steuern (Levinson et al., 2005). Neuroligine interagieren mit präsynaptischen Neurexinen, welche die Prozesse der Neurotransmitterfreisetzung steuern. Auf der postsynaptischen Ebene interagieren Neuroligine mit Gerüstproteinen und gestatten die Rekrutierung und Ansammlung von postsynaptischen Rezeptoren. In vivo findet sich Neuroligin-1 vermehrt in postsynaptischen Verdichtungen exzitatorischer Synapsen, die das Gerüstprotein PSD95 enthalten, während Neuroligin-2 primär in glycine- und GABA-ergen Synapsen gemeinsam mit dem Gerüstprotein Gephyrin zu finden ist (Hoon et al., 2009).

Sowohl Neuroligin 1 als auch Neuroligin 2 spielen eine Schlüsselrolle in der Spezialisierung exzitatorischer als auch inhibitorischer Synapsen (Craig & Kang, 2007). Dolique et al. (2013) konnten bei neuropathischen Schmerzen eine nicht erwartete Aufregulierung und pronozizeptive Wirksamkeit des eigentlich hemmenden Neuroligin 2 nachweisen.

### **Biochemische und pathophysiologische Prozesse**

Im Rahmen einer peripheren Nervenläsion werden aus geschädigtem Gewebe zahlreiche Moleküle, immunologische Mediatoren und Neurotransmitter freigesetzt. Diese können nach spezifischer Rezeptorbindung Signalkaskaden in Gang setzen, die sowohl über rasche posttranslationale Regulationsvorgänge als auch durch Gentranskription zu einer gesteigerten Empfindlichkeit nozizeptiver Neurone führen (Schuh-Hofer & Treede, 2012).

Schon Howe (1974) betonte, dass zur Erzeugung neuropathischen Schmerzes an der Nervenwurzel selbst neben dem Druck auf die Nervenwurzel eine Entzündungskomponente erforderlich ist, am DRG aber bereits eine leichte mechanische Kompression genügt, ein wiederholtes verlängertes

Feuern kleiner sensorischer Axone auszulösen, welches radikulären Schmerz in den zugehörigen Dermatomen erzeugt wie bei entzündeten oder verletzten peripheren Nerven oder Nervenwurzeln (Howe et al., 1977). Das DRG ist in der Lage, unabhängig von anderen peripheren Stimuli Schmerzimpulse zu erzeugen (Wall & Devor, 1983). Im Tierversuch zeigten Kobayashi et al. (2008), dass eine Kompression der Nervenwurzel nach einer Woche zu einem Ödem mit Degeneration der Myelinscheide und nach 3 Wochen auch zu irreversiblen Schädigungen von Synapsen im Hinterhorn führt.

Intermediäre (intermediate – dazwischenliegend) Filamente erfüllen im Organismus verschiedene Rollen wie die Sicherung der Zellform, den Widerstand gegen Zugbelastungen, die Übertragung mechanotransduktiver Signale oder als Substrat für Phosphorylierungsreaktionen. Ein solches Filament ist Vimentin, welches im Rückenmark in verschiedenen Zelltypen exprimiert wird. Smith et al. (2017) untersuchten die Expression von Vimentin in Astrozyten und Endothelzellen nach einer schmerzhaften Kompression einer Nervenwurzel. Die Untersucher fanden parallel zur Entwicklung einer mechanischen Hyperalgesie am Tag 7 einen Anstieg des Vimentingehalts in spinalen Astrozyten, während bereits einen Tag nach Kompression ein noch am 7. Tag nachweisbarer Vimentinanstieg in Endothelzellen nachweisbar war. Das bedeutet nach Auffassung der Autoren, dass Vimentin an der Regeneration der Blut-Rückenmarksschranke beteiligt ist.

Die **axonale Degeneration peripherer Nerven** nach Verletzung wird von einer durch Schwann'sche Zellen ausgelösten Myelindegradation begleitet. Diese Zellen aktivieren die Autophagie, einen weitverbreiteten zytoprotektiven Prozess, der für den Abbau und das Recycling von Zellbestandteilen wichtig ist. Marinelli et al. (2014) konnten zeigen, dass die Aktivierung der Autophagie durch Rapamycin in der ersten Woche nach einer Nervenverletzung zu lang anhaltenden analgetischen und entzündungshemmenden Prozessen und zu einer verbesserten Nervenregeneration führt und eine Schmerzchronifizierung verhindert. Das bedeutet, dass eine gestörte Autophagie wesentlich zur Entstehung neuropathischer Schmerzen beitragen kann.

Zu den bei einer Schädigung des peripheren Axons sensorischer Neuronen auftretenden Mechanismen gehören ein Anstieg der Erregbarkeit des peripheren Nervs, was zu einer spontanen Aktivität und Veränderungen in der Expression einiger Peptide, Rezeptoren und Ionenkanälen führt (Barclay et al., 2007). Diese Veränderungen können am Ort der Nervenschädigung, in den Zellkörpern im DRG und an den zentralen Terminals im Hinterhorn des Rückenmarks auftreten (Scholz & Woolf, 2002). An der Entstehung eines neuropathischen Schmerzes ist eine Dysbalance zwischen glutamaterger und GABAerger synaptischer Transmission beteiligt, auf Rückenmarksebene gehört das Phosphoprotein Synapsin II zu den Regulatoren der Freisetzung von Glutamat und GABA (Schmidtke et al., 2008). Neuere Befunde weisen auf eine gestörte Konduktion in den terminalen Ästen der Nozizeptoren als Teilursache der Hyperalgesie bei Neuropathien hin: Serra et al. (2010) konnte durch die Applikation eines einzelnen kurzen elektrischen Impulses in C-Fasern von Patienten mit Small-fiber – Neuropathie 2 afferente Impulse erzeugen.

Die Mechanismen des neuropathischen Schmerzes sind bislang nicht gut verstanden, sie sind mit der Apoptose von Neuronen und Gliazellen und der Entstehung neuronaler Netzwerke verbunden, Natrium- und Calciumkanäle und ATP – Rezeptoren sind beteiligt (Devor, 2006, Yaksh, 2006).

Die direkte akute Applikation von Nucleus pulposus epidural oder auf die Nervenwurzel führt zu funktionellen und strukturellen Veränderungen, zu denen eine axonale Neuropathie, eine höhere Intensität ektopischer Entladungen bei Kompression und eine Sensibilisierung für mechanische Reize gehören (McCarron et al., 1987, Kawakami et al., 1996, 1999, Kayama et al., 1996, 1998, Olmarker et

al., 1993, 1995, 1996, 1997, 1998, Cornefjord et al., 1996, Otani et al., 1997, Kayama et al., 1998, Yabuki et al., 1998, Brisby et al., 2000, Igarashi et al., 2000, Aoki et al., 2002, Hou et al., 2003, Murata et al., 2004, 2006). Eine chronische Exposition der Nervenwurzel führt dagegen zu einer mechanischen Desensibilisierung (Chen et al., 2004). Amaya et al. (2009) applizierten bei Ratten die stark entzündungsfördernde Freund'sche Lösung direkt auf die Nervenwurzel und konnten die Expression von IL 1-beta und TNF alpha im DRG und die Expression der Cyclooxygenase-2 in Neuronen und Satellitenzellen nachweisen. Die Tiere entwickelten eine taktile Allodynie im betroffenen Dermatome, was allerdings Devor & Tal (2009) in einem Editorial zu dieser Arbeit zu der Frage bringt, ob dieses Modell für die Genese von Rückenschmerzen geeignet ist, da bei Menschen mit radikulären Schmerzen keine taktile Allodynie auftritt.

Direkte Applikation von Nucleus pulposus auf das DRG (dorsal root ganglion) führt zu einer schnellen Sensibilisierung primärer Afferenzen (Liu et al., 2002, Takebayashi et al., 2001, Zhang et al., 2002) und spinaler Hinterhornneurone (Anzai et al., 2002, Onda et al., 2003). Brisby & Hammar (2007) konnten zeigen, dass die Applikation von Nucleus pulposus – Gewebe auf das DRG im Tierexperiment innerhalb weniger Minuten zu einem Anstieg evozierter Thalamusreaktionen auf 138 % führte, während eine Applikation von Fettgewebe diese auf 77 % reduzierte.

Hashizume et al. (2007) zeigten, dass die Applikation von Nucleus pulposus auf die Nervenwurzel die lokale Konzentration von Epinephrin, nicht aber von Serotonin und 5 – Indoleessigsäure erhöht.

Sowohl die physiologische Stimulation des **sympathischen Nervensystems** als auch die kutane Applikation adrenerger Substanzen wie Noradrenalin kann bei neuropathischen Schmerzzuständen Schmerz und Allodynie provozieren (Drummond, 1995, Torebjork et al., 1995, Choi & Rowbotham, 1997, Baron et al., 2002). Untersuchungen von Schattschneider et al. (2007) bestätigen die Hypothese von Devor & Jänig (1981), dass von efferenten Nervenendigungen freigesetztes Noradrenalin nicht über die Freisetzung von Prostaglandinen, sondern direkt an alpha-adrenergen Rezeptoren der afferenten sensorischen Neuronen wirkt.

Während bei normalen sensorischen Nerven nur die axonalen Endigungen auf entsprechende Reize der Nozizeptoren reagieren und das mittlere Axon auch bei starken Reizen keine Impulse generiert, findet sich bei Neuropathien eine **abnormale Reizantwort**. Hier tritt eine Reizantwort bemerkenswerterweise an ektopischen Orten auf, zu denen der Ort der Nervenverletzung selbst und das Soma assoziierter sensorischer Ganglien sowie benachbarte „unverletzte“ Axone einzelner C-Fasern nozizeptiver Afferenzen gehören (Niv & Devor, 2006). Niv & Devor (2006) weisen darauf hin, dass ein neuropathischer Schmerz auch in Nerven entstehen kann, die durch anderes entzündetes Gewebe ziehen.

Die spontane Aktivität von A – Faser – Neuronen steht mit der Entstehung und Aufrechterhaltung von neuropathischem Schmerz in Verbindung. Als fundamentaler Faktor in der Entstehung einer abnormen Spontanaktivität primär sensorischer Neurone wurde das spannungsabhängige oszillatorische Verhalten unterschwelliger Membranpotentiale nachgewiesen (Hu et al., 1997, Amir et al., 1999, Liu et al., 2000, Yang et al., 2005). Diese **Oszillationen** werden zu Aktionspotentialen, wenn sie eine Schwelle erreichen. Die Anwesenheit von Oszillationen weist darauf hin, dass diese Neuronen Resonanzeigenschaften besitzen, was bedeutet, dass diese Neuronen selektiv auf bevorzugte Frequenzen reagieren. Der anhaltende Natriumeinstrom, der TTX (Tetrodotoxin)-empfindlich ist, ist wesentlich an der immanenten Oszillation einiger zentraler Neurone beteiligt (Link & Alonso, 1993, Gutfreund et al., 1995, Hutcheon et al., 1996, Pape & Driesang, 1998, Agrawal et al.,

2001). Durch Gabapentin kann dieser Natriumeinstrom dosisabhängig gehemmt werden, was die Resonanzamplitude reduziert (Yang et al., 2009).

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass bei einer partiellen Verletzung eines peripheren Nerven auch in unverletzten DRG – Neuronen molekulare Veränderungen auftreten, wie die Expression von mRNA für Preprotachykinin (Ma & Bisby, 1998), Calcitonin gene-related Protein (CGRP) (Fukuoka et al., 1998) und Brain-derived Neurotrophic Faktor (BDNF) (Fukuoka et al., 2001). Andererseits gibt es an den primären afferenten Endigungen GABA – Rezeptoren, und das GABAerge System spielt eine wichtige Rolle bei der präsynaptischen Hemmung primärer Afferenzen (Rudomin, 1990, Sluka et al., 1994). Die **Reduktion der präsynaptischen Hemmung** wird als ein Mechanismus in der Entstehung des neuropathischen Schmerzes angesehen (Laird & Bennet, 1992). Bonin et al (2011) konnten zeigen, dass durch die pharmakologische Aktivierung von delta-GABA-A-Rezeptoren durch die tonische Hemmung der Leitfähigkeit spinaler Neurone akuter Schmerz im Mausmodell reduziert wird.

Einige Autoren postulieren eine wichtige Rolle von **oxydativem Stress** für die Entstehung degenerativer und schmerzhafter pathologischer Veränderungen in peripheren Nerven (Vincent et al., 2002, Chung, 2004, Drel et al., 2007, Kuhad et al., 2008), wobei reaktive Sauerstoffspezies unter verschiedenen pathophysiologischen Zuständen wie z.B. Entzündung gebildet werden. Chung (2004) vertritt die Auffassung, dass weniger schwer geschädigte Neuronen degenerieren und dann Schmerzen verursachen.

An Stellen axonaler Verletzungen oder Demyelinisierung kommt es zu einer Akkumulation spannungsabhängiger **Kalzium- und Natriumkanäle** (Moll et al., 1991). In einem entzündlichen Milieu, das durch eine Nervenverletzung entstanden ist, kommt es im Neuron zu einer Aufregulierung von Proteinkinase C, NO und Eicosanoiden, was zu einer Hemmung des axonalen Wachstums führt (Lee et al., 1999, de la Houssaye et al., 1999). Oligodendrozyten exprimieren weitere Inhibitoren der axonalen Regeneration wie das transmembrane Protein Semaphorin Sema 4D/CD100, die V2 – Form von Versican, NG2 Phosphacan und Neurocan (Grimpe & Silver, 2002). Diese Proteoglycane verstärken die Wirkung des klassischen Myelininhibitors Nogo (Schwab et al., 2005).

An der Entstehung ektopischer Entladungen im verletzten Neuron sind verschiedene Ionenkanäle beteiligt, am wichtigsten scheint die vermehrte Expression des TTX-empfindlichen spannungsabhängigen  $Na_v 1.3$  zu sein (Waxman et al., 1994, 1999a). Als weiterer interessanter Ionenkanal, der an der Entstehung der mechanischen Allodynie im Rattenmodell beteiligt ist, wurde der HCN – Kanal (hyperpolarisation-activated cyclic nucleotid-gated cation channel), auch als I-h – kanal bezeichnet, beschrieben (Jiang et al., 2008).

An der Entwicklung neuropathischen Schmerzes im Nervenkonstriktionsmodell sind spannungsabhängige **Calciumkanäle mit ihrer  $\alpha$ -2-delta-1 – Untereinheit** beteiligt. Boroujerdi et al. (2008) konnten zeigen, dass eine Vorbehandlung mit Lidocain sowohl die Neubildung von diesen Kanälen im DRG als auch die Entwicklung einer Allodynie für 2 Wochen verhindert und dass es bei einer Rückenmarksverletzung zu einer massiven Expression dieser Untereinheit kommt (Boroujerdi et al., 2011). Untersuchungen von Ohnami et al. (2011) belegen, dass für die Induktion und die Aufrechterhaltung einer Langzeitpotenzierung (LTP) im Hinterhorn spannungs-abhängige Calciumkanäle sowohl vom N- als auch vom P/Q – Typ erforderlich sind. In diesem Zusammenhang erscheint es interessant, dass der supraspinale Effekt von Paracetamol durch  $Ca_v3.2$  vermittelt wird (Kerckhove et al., 2014).

Aktionspotentiale, die Kalziumkanäle öffnen, können eine intrazelluläre Signalkaskade aktivieren und damit die Genexpression in DRG – Neuronen regulieren (Fields, 1998). Ein Ca – Einstrom führt zu einer Aktivierung von **p38**, die Aktivierung des Rezeptors für TNF alpha ist mit einer Mobilisation von intrazellulärem Kalzium verbunden, was wiederum mit der Aktivierung von p38 in DRG – Neuronen einhergeht (Pollok et al., 2002).

Bei Entzündungen können Kalziumkanäle von T – Typ auch durch Hydrogensulfid H<sub>2</sub>S aktiviert werden (Kawabata et al., 2007), das in peripherem Gewebe durch Cystathionin-gamma-lyase und im ZNS durch die Cystathionin-beta-synthase aus L-Cysteine synthetisiert wird (Moore et al., 2003).

Auch Kaliumkanäle (s. Kap. 2.2.1.1.1) sind an der Entstehung neuropathischer Schmerzen beteiligt. Eine Nervenschädigung führt zu einer verminderten Expression des an der Erregungshemmung maßgeblich beteiligten Kanals Kv2.1. Nach Busserolles et al. (2016) besteht eine andere mögliche Ursache für eine verminderte Aktivität von Kv2.1 in der Dysregulation von ruhenden KvS, die an der tetrameren Konfiguration der Kaliumkanäle beteiligt sind. Der einzige an Schmerzen beteiligte ruhende Kaliumkanal ist Kv9.1; nach einer Nervenverletzung kommt es rasch zu einer Downregulation der Expression von Kv9.1, gleichzeitig entsteht das typische Schmerzverhalten. Die Störung des Zusammenspiels von Kv2.1 und Kv9.1 scheint wesentlich für die Entstehung neuropathischer Schmerzen zu sein.

Der von Brown & Adams (1980) erstmalig beschriebene M – Strom ist ein niedrigschwelliger spannungsabhängiger Kaliumstrom, der durch Muskarin-Rezeptoren reguliert wird und selbst das Membranpotential und damit die neuronale Erregbarkeit durch die Modulation der Adaptation der Spike-Frequenz reguliert. M-Ströme entstehen unter Beteiligung von ruhenden Kv7 – Kanälen, besonders Kv7.2 und Kv7.3. Eine Öffnung dieser Kanäle führt zu einer Hyperpolarisation und damit zu einer verminderten neuronalen Erregbarkeit. Nach Busserolles et al. (2016) werden derzeit die Möglichkeiten der Schmerzlinderung durch pharmakologische Öffner von Kv7 wie Retigabine untersucht.

Außerdem sind **NMDA (N-methyl-D-aspartat) – Rezeptoren**, speziell deren Untereinheit NR2B kritisch für die Entstehung neuropathischer Schmerzen (Wilson et al., 2005, Kim et al., 2012).

Ohtori et al. (2001) konnten zeigen, dass entzündliche Veränderungen an den Facettengelenken zu einer **CGRP – Expression** auch in den großen DRG – Neuronen führen. Aoki et al. (2004) konnten zeigen, dass eine Entzündung in der Bandscheibe zu einem Anstieg von NGF-abhängigen Neuronen im DRG führt.

An diesen Mechanismen können **Zytokine und andere Faktoren** beteiligt sein, die im Nucleus pulposus vorkommen oder am Ort der Diskusherniation rekrutiert werden. Dazu gehören Substanzen wie Matrix-Metallproteinasen, NO, Prostaglandin E<sub>2</sub>, Interleukin-6, Interferon (IFN) gamma, Makrophagen, Lymphozyten, Leukozyten und TNF-alpha, welches eine wichtige Rolle bei neuropathischem Schmerz spielt (Muramoto et al., 1997, Olmarker & Larsson, 1998, Igarashi et al., 2000, Cuellar et al., 2004). Scuderi et al. (2009) konnten nachweisen, dass IFN gamma Teil einer an der Schmerzentstehung bei Radikulärsyndromen beteiligten biochemischen Kaskade ist.

Kim et al. (2008) konnten zeigen, dass in Anwesenheit von Makrophagen die Produktion der entzündungsfördernden Interleukine IL-6 und IL-8 durch Anuluszellen massiv verstärkt ist. Eine Assoziation von IL – 1 und LBP wurde beschrieben (Solovieva et al., 2004), IL-1 beta wurde im Nucleus pulposus auch von Rand et al. (1997) beschrieben. Murata et al. (2008) konnten zeigen, dass

die direkte Applikation von TNF alpha auf das DRG zu typischen apoptotischen Veränderungen in Zellkernen des DRG führt.

Die Applikation eines IL-8 – Rezeptorantagonisten 10 Tage nach dem Aufbringen von Bandscheibengewebe auf eine Nervenwurzel der Ratte reduzierte die mechanische Allodynie, die Aktivierung von Mikroglia und die Expression der phosphorylierten Form der mitogen-aktivierten Proteinkinase (pERK) im Hinterhorn des Rückenmarks (Kim et al., 2011).

Bobinski et al. (2018) konnten an Mäusen mit neuropathischen Schmerzen zeigen, dass 2 Wochen Laufbandtraining die Symptome der Neuropathie deutlich reduzierte, dabei kam es zu einer Wiederherstellung physiologische Spiegel von IL-4, IL-1ra und IL-5 an der Verletzungsstelle und im Rückenmark.

Die Verletzung oder Entzündung von DRG-Soma oder Axon führt in verschiedenen Spezies zu einer lang anhaltenden neuronalen Übererregbarkeit, die oft neuropathischen Schmerz auslöst. Daran ist der **cAMP (cyklisches Adenosinmonophosphat) – Proteinkinase A –Reaktionsweg** beteiligt. Nach Huang et al. (2012) führen sowohl eine chronische Kompression als auch eine chemische Auflösung (dissociation) des DRG's zu einer akuten cAMP-abhängigen neuronalen Übererregbarkeit. An diesem Prozess ist der Subtyp PAR2 des protease-aktivierte Rezeptors beteiligt (Huang et al., 2012).

Zhang et al. (2009a) fanden im Nervenkonstriktionsmodell in den schmerzleitenden Laminae neben der Expression von CGRP und Substanz P auch die Expression von **SIP30**, von dem nur dessen Interaktion mit SNAP25 (synoptosome-associated proteins of 25 kDa) bekannt war. Die Autoren konnten zeigen, dass dieses neue Protein (266 Aminosäuren, 20 kDa) an der Entstehung und Aufrechterhaltung von verletzungsbedingtem neuropathischen Schmerz beteiligt ist.

Zuo et al. (2003) weisen auf die **Rolle von Mastzellen** bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen nach Ligatur des N.ischiadicus hin, deren Aktivierung nicht nur Nozizeptoren über die Freisetzung von **Histamin** und TNF-alpha sensibilisiert, sondern auch zu einer Rekrutierung anderer Leukozyten führt und deren Stabilisierung durch Natriumcromoglycate zu einer Reduzierung der Hyperalgesie führt. In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse von Medhurst et al. (2008) interessant, die einerseits spezifische **H3 – Histaminrezeptoren** im DRG und Hinterhorn von Ratten nachweisen konnten und andererseits durch den Einsatz von spezifischen Histamin – H3 – Rezeptorantagonisten neuropathischen Schmerz sowohl im Nervenkonstriktionsmodell als auch im Zoster – Modell reduzierten. Sanna et al. (2015a) konnten nachweisen, dass die Aktivierung von **H4-Histaminrezeptoren** neuropathischen Schmerz mindert, wobei diese Wirkung über die Regulation von ERK, JNK und der Phosphorylierung von P38 MAPK erzielt wird.

Mit zunehmendem Alter steigt die Zahl von Mastzellen im endoneuralen Kompartiment an und die unkontrollierte Freisetzung von Enzymen durch hyperreaktive Mastzellen werden mit dem Funktionsverlust von A-delta-Fasern im Alter in Verbindung gebracht (Kemp et al., 2014).

Woodhams et al. (2007) zeigten, dass nach einer Nervenverletzung **Makrophagen** infiltrieren, die zur Expression der **Prostaglandin E2 – Rezeptoren** EP1 und EP4 führen, die zur Gruppe der G-Protein - gekoppelten Rezeptoren gehören und zur Entwicklung neuropathischer Schmerzen beitragen. Außerdem exprimieren Makrophagen die lysosomale Cysteinprotease Cathepsin S (Petanceska et al., 1996), die am Abbau einiger extrazellulärer Matrixproteine beteiligt ist (Liuzzo et al., 1999). Barclay et al. (2007) konnten zeigen, dass Cathepsin S an der Unterhaltung einer neuropathischen Hyperalgesie nach Nervenverletzung beteiligt ist.

Bei der Entwicklung neuropathischer Schmerzen bei einer Verletzung des N. ischiadicus scheinen **Zytokine und speziell TNF-alpha** eine Schlüsselrolle zu spielen (Olmaker & Larsson, 1998, Abe et al., 1999, Igarashi et al., 2000, Olmaker & Rydevik, 2001, Yabuki et al., 2001, Aoki et al., 2002, Schafers et al., 2003). Nach einer Konstriktion des N. ischiadicus nimmt der Gehalt des Nerven an TNF-alpha dramatisch zu und neben Makrophagen sind Schwann'-Zellen eine zusätzliche Quelle dieses Zytokins (Wagner & Myers, 1996). Nach Verletzung der ventralen Wurzel von L5 konnten Xu et al. (2006) eine gesteigerte Immunreaktivität für TNF-alpha im DRG in Satellitengliazellen, Immunzellen und Neuronen nachweisen, während die Expression von TNF-alpha-Rezeptor-1 nur in Neuronen erfolgte. Bei der Applikation von Nucleus-pulposus-Gewebe auf das DRG kommt es nicht nur zu einer Freisetzung von TNF-alpha aus diesem Gewebe, sondern auch zu einer TNF-alpha - Freisetzung aus aktivierten Gliazellen und endoneuralen Makrophagen (Otoshi et al., 2010). Im spinalen Hinterhorn fanden sich TNF-alpha-Rezeptor-1 ebenfalls nur in Nervenzellen, erhöhte Werte von TNF-alpha fanden die Autoren dagegen auch in Astrozyten und Mikroglia. Außerdem gibt es eine positive Korrelation zwischen der Anzahl TNF-alpha positiver Fasern und der Schmerzschwelle nach Nervenverletzung (Cui et al., 2000). Zusätzlich ist TNF-alpha stark an Demyelinisierung und Degeneration von Nerven beteiligt (Wagner & Myers, 1996, Ledeen & Chakraborty, 1998). TNF-alpha scheint das Nervenwachstum sowohl anregen (Aoki et al., 2007) als auch hemmen (Larsson et al., 2005) zu können. In einer Studie von Hayashi et al. (2008) führte die Applikation von TNF-alpha zu einer signifikanten Induktion des Axonwachstums, wobei es sich gleichzeitig zeigte, dass es dafür noch andere Faktoren geben muss. Wang et al. (2008) fanden erhöhte Blutspiegel von TNF-alpha bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. Die gesteigerte Expression von TNF-alpha und TNF-alpha-Rezeptor-1 ist für die Entstehung, aber nicht für die Unterhaltung von neuropathischem Schmerz erforderlich (Xu et al., 2006). Dies deckt sich mit den Befunden von Sasaki et al. (2007), die nachweisen konnten, dass TNF-alpha - Antikörper eine Allodynie nur kurz nach ihrer Entstehung (Applikation am ersten oder sechsten Tag, nicht aber nach 20 Tagen) vermindern können. Yamashita et al. (2008) konnten nachweisen, dass aus dem Nucleus pulposus freigesetztes TNF-alpha zwar Schmerz erzeugt, aber nicht zu einer Erhöhung der Spiegel von CGRP in DRG - Neuronen führt.

Während aktivierte Gliazellen in der Akutphase durch die Freisetzung von TNF-alpha den Schmerz unterhalten, scheint die fortgesetzte Freisetzung von GDNF (glial cell-line derived neurotrophic factor) eine wichtige Rolle in der Regeneration des geschädigten Nervs und in der Schmerzlinderung zu spielen (Otoshi et al., 2010).

**CXCL 1** ist ein Chemokin, welches nur in Astrozyten nach einer Nervenligatur gebildet wird und dessen spezifischer Rezeptor CXCR 2 in Neuronen lokalisiert ist. Die Chemokin - vermittelte Glia - Neuron - Interaktion im Rückenmark trägt entscheidend zur Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen bei (Zhang et al., 2013). Liu et al. (2016) fanden, dass das vorwiegend in der äußeren Mitochondrienmembran steroidproduzierenden Gewebes wie Hirn und Rückenmark lokalisierte Translokator-Protein (TSPO) nach einer Nervenligatur zeitabhängig aufreguliert wird und durch eine Hemmung der Expression von CXCL 1 analgetisch wirkt.

Nach Auffassung von Lee et al. (2006) ist **NO** einer der wahrscheinlichsten Mediatoren einer Schädigung der Nervenwurzel, da NO durch die Nitration des Tyrosinendes von Proteinen an der Entwicklung vieler neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt ist. In einer immunhistochemischen Untersuchung konnten die Autoren nach Applikation von Nucleus-pulposus-Gewebe auf Nervenwurzeln in den Zellkörpern des DRG und den Axonen der Nervenfasern eine starke

Immunreaktivität von Nitrotyrosin nachweisen. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass nach chronischer Konstriktion des Ischiasnervs dieser signifikant erhöhte Konzentrationen an NO – Synthase enthält (Levy et al., 1999), was mit der Pathogenese von neuropathischem Schmerz in Verbindung gebracht wurde (De Alba et al., 2006) und durch eine Reduktion experimentell erzeugten neuropathischen Schmerzes durch NOS - Inhibitoren bestätigt werden konnte (Sung et al., 2004, Labuda et al., 2006, Naik et al., 2006, Dudhgaonkar et al., 2007).

Staton et al. (2007) zeigten, dass es bei Entzündung eines peripheren Gelenkes zu einem signifikanten Anstieg ipsilateraler dünner und mittlerer **CGRP** – immunreaktiver DRG – Neuronen kommt, gleichzeitig erfolgt kontralateral ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Zahl dünner CGRP – immunreaktiver Neuronen im DRG.

Beck (2007) vertritt die Auffassung, dass der Druck auf die Nervenwurzel bzw. den peripheren Nerv zu einer intraneuralen Perfusionsstörung führt, in deren Folge es zu einer Produktion von Neurokinen wie **Substanz P** und CGRP im Perikaryon des verletzten Nervs und ihrer retro- und anterograden Verschiebung kommt. Ähnliche Vorstellung hatten bereits Yabuki et al. (1998), die wegen der veränderten Durchblungsverhältnisse im DRG nach Applikation von Nucleus pulposus – Gewebe auf die Nervenwurzel von einem „Compartment – Syndrom“ des DRG sprachen.

## **ZNS**

Die für den neuropathische Schmerz typische Hypersensibilität gegen mechanische und thermische Stimuli sind, wie im Nervenkonstriktionsmodell an Tieren nachgewiesen wurde, mit einer Vielzahl von Veränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem verbunden. Dabei spielen Regelkreise im Hirnstamm eine kritische Rolle sowohl für die Schmerzsteigerung als auch für die Schmerzhemmung. Bobinski et al. (2015) weisen darauf hin, dass das im Mittelhirn gelegene periaqueductale Grau (PAG) direkt zur rostralen ventromedialen Medulla (RVM) und zu dem noradrenergen Nucleus A6/A7 in der Pons projiziert. Die RVM, die serotoninbildende Neuronen enthält, kann bei Nervenverletzungen zu Schmerzsteigerung und zur Schmerzlinderung beitragen, während die noradrenerge Zellgruppe A6/A7 in der Pons die Wirksamkeit alpha-2-nordrenerger Rezeptoragonisten für die Hemmung neuropathischer Schmerzen stärkt. Neben dieser schmerzmodulierenden Funktion sind medulläre Raphekerne aber auch an der deszendierenden Bewegungssteuerung beteiligt. In Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass aerobes Training eine Hyperalgesie bei Entzündungen, chronischen Muskelschmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen reduziert. Aerobes Training aktiviert sowohl RVM als auch PAG und führt zu Veränderungen im dopaminergen, noradrenergen und serotoninergen Stoffwechsel.

Bobinski et al. (2015) konnten im Nervenkonstriktionsmodell an Mäusen nachweisen, dass die analgetische Wirkung aeroben Trainings mit niedriger Intensität im Hirnstamm durch die Applikation von Serotoninantagonisten gehemmt wird, während eine Blockierung der Katecholaminsynthese keinen Effekt hatte. Ein zweiwöchiges Training führte zu einer Steigerung der Serotoninspiegel im Hirnstamm, zu einer Reduktion der Serotonintransporter und einer vermehrten Expression der Serotoninrezeptoren 1B, 2A und 2B. Außerdem steigerte eine Verletzung peripherer Nerven die Spiegel von entzündlichen Zytokinen, TNF alpha und IL-1 beta im Hirnstamm.

## Häufige Ursachen neuropathischer Schmerzen (Sommer, 2013)

Peripher	<ul style="list-style-type: none"><li>- Mononeuropathien (traumatisch, Engpasssyndrome, diabetisch, Postmastektomieschmerz, Postthorakotomieschmerz, Narbenschmerzen)</li><li>- Polyneuropathien und small-fiber-Neuropathien: Diabets mellitus, Alkohol, Hypothyreose; akute inflammatorische Polyradikuloneuropathien (Guillain- Barre – Syndrom, HIV-Neuropathie, chronische Polyneuritis), Medikamente (antiretrovirale Substanzen, Cisplatin, Oxaliplatin, Disulfiram, Ethambucol, Isoniacid, Nitrofurantoin, Thalidomid, Thiouracil, Vincristin, Chloramphenicol, Metronidazol, Taxoide, Gold), Amyloidose, M.Fabry, M.Charkot-Marie-Tooth Typ IIB und 5, hereditäre sensibel-autonome Neuropathien Typ 1 und 1B, hereditäre Neuropathie mit MPZ-Mutation, Erythromelalgie</li><li>- Plexusläsionen: traumatisch, Tumorinfiltration</li><li>- komplexes regionales Schmerzsyndrom I und II</li></ul>
Hirnnerven	<ul style="list-style-type: none"><li>- Neuralgien (Trigeminusneuralgie, Glossopharyngeusneuralgie)</li><li>- Neuropathien</li></ul>
Radikulär	<ul style="list-style-type: none"><li>- Wurzelkompressionssyndrome, Postdiskektomiesyndrom</li><li>- Radikulitis, Radikuloneuritis, z.B. Borreliose</li><li>- Ganglionitis</li><li>- akuter Herpes zoster, postzosterische Neuralgie</li></ul>
Spinal	<ul style="list-style-type: none"><li>- Trauma</li><li>- Angiom</li><li>- Syringomyelie</li></ul>
Zerebral	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ischämie, insbesondere Thalamus, Hirnstamm</li><li>- Tumor</li><li>- Multiple Sklerose</li><li>- Phantomschmerz (mit peripheren Anteilen)</li></ul>

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

Andrassinova, T.	Kalikova, E., Kopacik, R., Srotova, I., Vlckova, E., Dusek, L., Bednarik, J., Adamova, B.
	Evaluation of the neuropathic component of chronic low back pain
	Clin J Pain 35 (2019)7 - 17
Baron, R.	Maier, C., Attal, N., Binder, A., Bouhassira, D., Cruccu, G., Finnerup, N.B., Haanpää, M. und weitere 16 Autoren

- Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles
- Pain 158 (2017)261 - 72
- Besson,M. Matthey,A., Daali,Y., Poncet,A., Vuillemier,P., Curatolo,M., Zeilhofer,H.U., Desmeules,J.
- GABAergic modulation in central sensitization in humans: a randomized placebo-controlled pharmacokinetic-pharmacodynamic study comparing clobazam with clonazepam in healthy volunteers
- Pain 156 (2015)379 - 404
- Binder,A. Baron,R.
- Pharmakotherapie chronischer neuropathischer Schmerzen
- Dt Ärztebl 113 (2016)616 - 26
- Bobinski,F. Ferreira,T.A.A., Cordova,M.M., Dombrowski,P.A., da Cunha,C., do Esperito Santo,C.C., Poli,A., Pires,R.G.W., Martins-Silva,C., Slika,K.A., Santos,A.R.S.
- Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice
- Pain 156 (2015)2595 - 2606
- Bobinski,F. Teixeira,J.M., Sluka,K.A., Soares Santos,A.R.
- Interleukin-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain
- Pain 159 (2018)437 - 50
- Bonin,R.P. Running from pain: mechanisms of exercise-mediated prevention of neuropathic pain (commentary)
- Pain 156 (2015)1585 - 6
- Busserolles,J. Tsantoulas,C., Eschalier,A., Lopez Garcia,J.A.
- Potassium channels in neuropathic pain : advances, challenges, and emerging ideas
- Pain 157 (2016)Suppl. 1: S7 - 14
- Gilron,I. Bailey,J.M., Vandenkerkhof,E.G.
- Chronobiological characteristics of neuropathic pain. Clinical predictors of diurnal pain rhythmicity

- Clin J Pain 29 (2013a)755 - 9
- Johnstone,T.B.C. Xie,J.Y., Qu,C., Wasiak,D.J., Hogenkamp,D.J., Porreca,F.,  
Gee,K.W.
- Positive allosteric modulators of nonbenzodiazepine gamma-aminobutyric acid<sub>A</sub> receptor subtypes for the treatment of chronic pain
- Pain 160 (2019)198 - 209
- Kemp,J. Despres,O., Pebayle,T., Dufour,A.
- Differences in age related effects on myelinated and unmyelinated peripheral fibers: a sensitivity and evoked potentials study
- Eur J Pain 18 (2014)482 – 8
- Kerckhove,N. Mallet,C., Francois,A., Boudes,M., Chemin,J., Voets,T.,  
Bourinet,E., Alloui,A., Eschali r,A.
- Ca<sub>v</sub>3.2 calcium channels : the key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol
- Pain 155 (2014)764 - 72
- Kleggetveit,I.P. Namer,B., Schmidt,R., Helas,T., R ckel,M., Orstavik,K.,  
Schmelz,M., Jorum,E.
- High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy
- Pain 153 (2012)2040 – 7
- Lee,K.Y. Prescott,S.A.
- Chloride dysregulation and inhibitory receptor blockade yield equivalent disinhibition of spinal neurons yet are differentially reversed by carbonic anhydrase blockade
- Pain 156 (2015)2431 - 7
- Lee-Kubli,C.A.G. Calcutt,N.A.
- Altered rate-dependent depression of the H-reflex as an indicator of spinal disinhibition in models of nociceptive pain
- Pain 155 (2014)250 - 60
- Liu,X. Liu,H., Xu,S., Tang,Z., Xia,W., Cheng,Z., Li,W., Jin,Y.
- Spinal translocator protein alleviates chronic neuropathic pain behavior and modulates spinal astrocyte-neuronal function in rats with L5 spinal nerve ligation model

- Pain 157 (2016)103 – 16
- Marinelli,S. Nazio,F., Tinari,A., Ciarlo,L., d’Amelio,M., Pieroni,L., Vacca,V., Urbani,A., Cecconi,F., Malorni,W., Pavone,F.
- Schwann cell autophagy counteracts the onset and chronification of neuropathic pain
- Pain 155 (2014)93 - 107
- Quevedo,A.S. Morch,C.D., Andersen,O.K., Coghill,R.C.
- Lateral inhibition during nociceptive processing
- Pain 158 (2017)1046 - 52
- Rolke,R. Radbruch,L.
- Screening und Diagnostik neuropathischer Schmerzen
- Nervenheilkunde 31 (2012)125 - 31
- Sanna,M.D. Stark,H., Lucarini,L., Ghelardini,C., Masini,E., Galeotti,N.
- Histamine H<sub>4</sub> receptor activation alleviates neuropathic pain through differential regulation of ERK, JNK, and P38 MAPK phosphorylation
- Pain 156 (2015a)2492 - 2504
- Schuh-Hofer,S. Treede,R.D.
- Definition und Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen
- Nervenheilkunde 31 (2012)115 - 22
- Serra,J. Microneurography : Towards a biomarker of spontaneous pain (Commentary)
- Pain 153 (2012)1989 - 90
- Smith,J.R. Lee,J., Winkelstein,B.A.
- Nerve root compression increases spinal astrocytic vimentin parallel with sustained pain and endothelial vimentin in association with spinal vascular reestablishment
- Spine 42 (2017)1434 - 9
- Sommer,C. Neuropathische Schmerzen. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie
- Schmerz 27 (2013)619 - 34
- Sun,L. Zhao,J.Y., Gu,X., liang,L., Wu,S., Mo,K., Feng,J., Guo,W., Zhang,J., Bekker,A., Zhao,X., Nestler,E.J., Tao,Y.X.

Nerve injury-induced epigenetic silencing of opioid receptors controlled by DNMT3a in primary afferent neurons

Pain 158 (2017)1153 - 65

Ueda,H.

Neyama,H., Nagai,J., Matsushita,Y., Tsukahara,T., Tsukahara,R.

Involvement of lysophosphatidic acid-induced astrocyte activation underlying te maintenance of partial sciatic nerve injury-induced neuropathic pain

Pain 159 (2018)2170 - 8

Yowtak,J.

Wang,J., Kim,H.Y., Lu,Y., Chung,K., Chung,J.M.

Effect of antioxidant treatment on spinal GABA neurons in an neuropathicpain model in the mouse

Pain 154 (2013)2469 - 76

### **2.2.2. Rückenmark**

Erreicht ein Aktionspotential sein Nozizeptorterminal im Rückenmark, hängt die Freisetzung von Neurotransmittern von der anhaltenden Depolarisation der terminalen Membran ab, die durch Kaliumausstrom und /oder den inaktiven Status von Natriumkanälen beeinflusst wird. Liegt eine ausreichende Depolarisation vor, entsteht ein durch spannungsabhängige Calciumkanäle getriggertes Calciumeinstrom (Miljanich et al., 2013)

#### **Hinterhornneurone**

In einer guten Übersicht betonen Graham & Hughes (2020), dass die neuronalen Verbindungen im spinalen Hinterhorn eine entscheidende Rolle in Frage spielen, wie wir sensorische Reize wahrnehmen und Störungen in diesen Kreisläufen können zu veränderten Wahrnehmungen und chronischen Schmerzen führen. 99 % aller Neurone im Hinterhorn sind Interneurone, sie spielen bei der Modulation von modalitätsspezifischen Verbindungen und können afferenten Input ultimativ beeinflussen. Spinale Interneurone können prinzipiell in 2 Klassen eingeteilt werden: exzitatorische Interneurone sezernieren Glutamat, inhibitorische GABA oder Glycin. In Maus und Ratte stellen inhibitorische Interneurone 25 % aller Neurone in den Laminae I und II und 40 % derer in Lamina III. beide Interneuronklassen können weiter aufgeteilt werden nach (1) Morphologie (inselförmig, zentral, vertikal, radial), (2) Synapsentyp (inhibitorisch: axoaxonisch, axodendritisch, axosomatisch, exzitatorisch: axodendritisch, axosomatisch, axospinös), (3) elektrophysiologisch nach zeitlichen Charakteristika, (4) genetisch in molekular-genetischen Clustern und (5) neurochemisch inhibitorisch (Acetylcholin, Calretinin, Dynorphin, GAD65, Pax2, GAD67, GlyT2, Neuropeptid Y, nNOS, Parvalbumin und exzitatorisch Calretinin, CCK, Gastrin releasing peptide, Neuropeptid FF, neurotensin, Parvalbumin, Substanz P, Somatostatin, VGLUT2, VGLUT3).

#### **Anatomie der Schmerzleitung**

Die Umschaltung vom ersten ins zweite Neuron erfolgt im **Hinterhorn** des Rückenmarks für hochschwellige nozizeptive Neurone vorwiegend in der oberflächlichsten Schichten, während

niedrigschwellige mechanorezeptive Neurone, im wesentlichen A beta – Fasern, in den mittleren Laminae III und IV umgeschaltet werden. Nach Baumgärtner (2010) geben A delta – Fasern vor Eintritt in die Lamina I Kollateralen in die tiefere Lamina V ab, während in der Lamina II endende C – Fasern über Interneurone auf Projektionsneurone in den Laminae I und V umgeschaltet werden. In der Lamina V werden noxische und nicht noxische Informationen integriert und in konvergenten Projektionen, sog. „wide dynamic range“, (WDR – Neuronen), weitergeleitet (Baumgärtner, 2010). Böhni & Gautschie (2014) weisen darauf hin, dass an diesen spinothalamischen Projektionsneuronen in der Lamina V ein großes Maß an Konvergenz von A-delta- und C-Noziafferenzen aus allen tiefen somatischen Geweben, insbesondere der Muskulatur und der Gelenke, von Mechanorezeptoren wie den sekundären Spindelafferenzen oder Mechanorezeptoren der Haut herrscht. Dies führt zu einer als „zentrale Wahrnehmungstäuschung“ bezeichneten fehlenden zentralen Diskriminierbarkeit der Lokalisation der Nozigenatoren.

Etwa 80 % der Projektionsneurone der Lamina I innervieren den Nucleus parabrachialis. Die Aktivierung des Nc. parabrachialis trägt durch Verbindungen zur Amygdala zur emotionalen Bewertung der Schmerzwahrnehmung bei und ist durch Aktivierung der rostralen ventromedialen Medulla an der descendierenden Schmerzhemmung beteiligt. Die ascendierende Schmerzleitung wird durch den schon bei Neugeborenen nachweisbaren Na<sup>+</sup>-leak-Kanal NALCN gesteuert (Ford et al., 2018).

Fernandes et al. (2018) konnten in der Lamina III antennenartige Neurone nachweisen, deren Axone sich in den Laminae III – IV intensiv verzweigen und zum Teil mit dorsal gerichteten Kollateralen die Lamina I erreichen. Diese Antennenzellen weisen ein tonisches und rhythmisches Erregungsmuster auf, wobei einzelne Spikes von Hyper- oder Depolarisation gefolgt werden. Diese Neurone erhalten einen monosynaptischen Einstrom aus niedrigschwelligen A beta-Afferenzen, hochschwelligen A delta- als auch C- Afferenzen. Die Antennenneuronen der Lamina III integrieren niedrigschwellige und nozizeptive hochschwellige Afferenzen und können als Wide-dynamic-range – Neuronen funktionieren und sind in der Lage, das tiefe Hinterhorn mit den großen nozizeptiven Neuronen der Lamina I zu verbinden.

In den Laminae IV bis VI wurden nozizeptive Afferenzen aus tiefen somatischen Geweben (wie dem M.multifidus oder der Faszia thoracodorsalis) nachgewiesen (Hoheisel et al., 2013).

Nach Krotov et al. (2019) erhalten die Lamina X – Neuronen um den Zentralkanal des Rückenmarks primär afferenten Input von primären Nozizeptoren, der hauptsächlich aus hochschwelligen A-delta – und C – Fasern stammt. Daneben erhielten 48 % polysynaptische inhibitorische Signale, wobei ein komplexes Wechselspiel zwischen excitatorischen und inhibitorischen Signalen besteht.

Medrano et al. (2016) fanden bei Mäusen im Hinterhorn 59 % spontan aktive und 41 % nicht spontan aktive Neurone, nach einer Nervenverletzung stieg der Anteil spontan aktiver Neurone auf 78 %.

Nach Jänig (2013) sind die Mehrzahl der Hinterhornneurone exzitatorische und inhibitorische Interneurone, in der Lamina I auf der Höhe von L5 sind es nach Spike et al. (2003) fast 95 %. Nur ein kleiner Anteil sind Trakt-Neuronen, die in Hirnstamm, Hypothalamus und Thalamus projizieren. Fernandes et al. (2016) untersuchten die Interneurone der Lamina I von Ratten und fanden fusiforme, flache und multipolare somatodendritische Zellen, deren extensiv verzweigte Axone in den Laminae I – III endeten und diverse Erregungs (firing)-Modalitäten aufwiesen. Neben afferenten A – delta und C-Fasern fanden die Untersucher auch niedrigschwellige A-beta – Afferenzen in der Lamina I mit Verbindungen in die Lamina III.

Zu den inhibitorischen Interneuronen in den oberflächlichen Schichten des Hinterhorns gehören PrP-GFP, B5-I und Dyn-cre – Neurone, die sich stark überlappende Populationen bilden und aus einer gemeinsamen Zelllinie zu stammen scheinen. Für die Entwicklung der B5-I – Neurone, die etwa 30 % der inhibitorischen Interneurone bilden, ist der Transkriptionsfaktor *Bhlhb5* erforderlich. Diese Zellen exprimieren anfangs Galanin und Dynorphin, einige bilden später nNOS (Chiang et al., 2016).

Weiter 15 % der inhibitorischen Interneurone der Laminae I – III exprimieren Neuropeptid Y. Viele der grün fluoreszierendes Protein enthaltenden Zellen (GFP), die Neuropeptid Y exprimieren, scheinen durch C-Fasern innerviert zu sein, denen TRPV1 fehlt. Diese Zellen scheinen an der Hemmung der Schmerzleitung beteiligt zu sein (Iwagaki et al., 2016).

Unter physiologischen Bedingungen sind sensorische Modalitäten mit den einzelnen Schichten (Laminae) des Hinterhorns assoziiert (Schoffnegger et al., 2008). Dünne primäre afferente A delta – und C – Fasern enden in den oberflächlichen Schichten (Laminae I/II), während dicke A beta – Fasern, die nicht-nozizeptive Reize übertragen, in den tieferen Laminae III/IV enden. Die oberflächlichen Laminae leiten damit schmerzhaft, die Lamina III nicht schmerzhaft und die tieferen Laminae gemischte Informationen (Willis & Coggeshall, 2004). Eine schmerzhaft Stimulation des Knochens führt zu einer Fos – Expression in den oberen Schichten des Hinterhorns, so wie noxische Stimulationen von Haut- und Unterhautgeweben, während eine viszerale Stimulation die Fos – Stimulation in tiefen Laminae anregt (Ivanusic, 2008).

Luz et al. (2015) konnten allerdings zeigen, dass C-Fasern aus dem Viszerum in der Lamina I mit somatischen C-Fasern monosynaptisch konvergieren, dies betrifft sowohl Projektionsneurone als auch Interneurone. Andere Gruppen von Neuronen der Lamina I erhalten jedoch entweder somatische oder viszerale Afferenzen. Damit ist die Lamina I die erste Station im ZNS, wo viszerale und somatische Afferenzen konvergieren, was eine Erklärungsmöglichkeit für übertragenen (referred) Schmerz darstellt.

Neuere Studien haben gezeigt, dass eine spezifische Klasse von Interneuronen, die die **Gamma-Isoform der Protein-Kinase C (PKC)** enthalten, durch taktile Reize aktiviert werden und bei gestörter Hemmung eine mechanische Allodynie entwickeln (Malmberg et al., 1997, Miraucourt et al., 2009). Es wird im Allgemeinen angenommen, dass PKC $\gamma^+$  Interneurone eine homogene funktionelle Population darstellen. PKC $\gamma^+$  Interneurone sind hauptsächlich exzitatorisch (Polgar et al., 1999). Sie sind in inneren Teil der Lamina II des Hinterhorns lokalisiert, wo sie ein Drittel aller Interneurone und etwa 50 % aller exzitatorischen Neurone stellen (Peirs et al., 2014). Untersuchungen von Alba-Delgado et al. (2015) zeigten, dass PKC $\gamma^+$  -Neuronen sehr spezifische Eigenschaften haben. Im Vergleich zu PKC $\gamma$ -negativen Neuronen weisen sie geringeren Membraneinstromwiderstand und geringere Rheobase auf, was zu einer niedrigeren Schwelle für Aktionspotentiale führt. Mehr als die Hälfte aller PKC $\gamma^+$  - Neuronen reagieren mit tonischem Feuern auf step-currents. Diese Neuronen können den äußeren Anteil der Lamina II erreichen, nie jedoch die Lamina I. Nach Alba-Delgado et al. (2015) können zwei funktionell unterschiedliche Formen dieser Interneurone unterschieden werden: zentrale und radiale, wobei erstere einen niedrigeren Membranwiderstand und eine niedrige Rheobase aufweisen, was zu einer niedrigeren Aktionspotentialschwelle führt.

Befunde von Schomburg et al. (2007) zeigen im Myositismodell eine c-fos- Expression in den Laminae I/II, V/VI und VII mit Bevorzugung der tiefen Laminae. Die intramuskuläre Injektion von NGF führt erst Stunden später zu massiver Allodynie und Hyperalgesie, was bedeutet, dass die NGF-induzierten unterschwelligen Potentiale ausreichen, um die Hinterhornzellen zu sensibilisieren (Mense, 2007, Hoheisel et al., 2013).

Normalerweise projizieren A – beta – Fasern taktile Afferenzen in die Laminae III bis VI und den Zentralkanal, von wo sie über die Hinterstränge nach kranial geleitet werden und in der Medulla oblongata als Lemniscus medialis nach kontralateral kreuzen. Über diesen Weg wird auch die berührung induzierte Allodynie bei Nervenverletzungen weitergeleitet (Zhang et al., 2007).

Nozizeptive Informationen aus der Peripherie enden nach Handwerker (2007) an 2 Typen von Neuronen, die entweder in der oberflächlichen Lamina I oder als **multisensorische (WDR)-Neuronen** in der Lamina 5 liegen, wobei vor allem die Neurone der Lamina 5 über hemmende Synapsen kontrolliert werden. Nozizeptive Reize aus dem tiefen Gewebe wie Muskeln und Bindegewebe haben ausgeprägte und anhaltende zentral erregende Effekte und können spinale WDR – Neurone sensibilisieren (Wall & Woolf, 1984).

Zain & Bonin (2019) untersuchen die Aktion von WDR-Neuronen im Hinterhorn bei verschiedenen Schmerzmodellen und fanden eine durch Druckschmerz erhöhte Aktivierungsrate nur bei Arthritis und Entzündungen.

Die in der Lamina I endenden schmerzspezifischen Neurone (NS, nociceptive-specific neurons) unterscheiden sich in ihrem physiologischen Verhalten von WDR-Neuronen, obwohl beide Typen die Intensität von mechanischen und thermischen Reizen codieren können (Dickenson & Sullivan, 1987, Ferrington et al., 1987, Doyle & Hunt, 1999, Seagroves et al., 2004). Untersuchungen von Sikandar et al. (2013) zeigten, dass (1) in der Beziehung von Stimulusintensität und neuronaler Reaktion bei einer stufenweisen Steigerung noxischer Hitze WDR-Neuronen stärker reagierten, ihre Stimulus-Reaktionskurve steiler anstieg und sie differenzierter auf Reizintensitäten reagierten. (2) Hinsichtlich einer langsamen zeitlichen Summation (Windup) verhielten sich WDR-Neuronen robuster, (3) in der räumlichen Summation (spatial summation), die über die Anzahl aktivierter Neurone die Schmerzstärke beeinflusst (Coghill et al., 1993, Quevedo & Coghill, 2009) gab es keine Unterschiede.

WDR-Neurone ändern ihre Antwort, nicht ihre Grundeigenschaft, es gibt keine speziellen Neurone für chronischen Schmerz. Sie kommen durch den kontinuierlichen Einstrom von Noziafferenzen neurogen in ein Stadium, das biochemisch einer Entzündung entspricht (Xanthos & Sandkühler, 2014). Die Inhibition der GABAergen Interneurone funktioniert nicht mehr oder verändert sich sogar in ihr Gegenteil. Dadurch wird beim chronischen Schmerz die Reizsumme bis zur Sendung eines Aktionspotentials deutlich abgesenkt. Diese neurogen entzündlich veränderten WDR-Neurone reagieren schon auf geringe propriozeptive Afferenzen mit Schmerz (v. Heymann, 2016).

Price (2013a) weist in einem Kommentar zu den Untersuchungen von Sikandar et al. (2003) darauf hin, dass Populationen von WDR-Neuronen Unterschiede zwischen unschädlicher taktiler und noxischer Stimulation ebenso kodieren können wie kleine Intensitätsunterschiede noxischer Reize. Es ist bewiesen, dass WDR-Neuronen die Unterscheidung sowohl auf Basis der Anzahl der über multiple spinale Segmente aktivierten Neurone als auch anhand der Impulsfrequenz durchführen (Coghill et al., 1993, Price et al., 2003, Quevedo & Coghill, 2009, Sikandar et al., 2013). Nach Auffassung von Price (2013a) könnten NS – Neurone Teil dieses Kodierungsmechanismus sein, möglicherweise durch die Verfeinerung der Fähigkeit, die präzise Natur des Reizes zu lokalisieren und zu identifizieren.

Um als Schmerz wahrgenommen zu werden, müssen nozizeptive Informationen vom Hinterhorn in das Gehirn weitergeleitet werden. Die Antwort des postsynaptischen Neurons hängt von seiner Rezeptorexpression und seinem Erregungszustand ab, aber auch von Interneuronen und der deszendierenden Schmerzmodulation ab. Die Aktivität des Projektionsneurons kann präsynaptisch und postsynaptisch sowohl vermindert als auch angeregt werden.

Polgar et al. (2013) unterteilen die hemmenden Interneuronen (GABA/Glycin) in den oberflächlichen Schichten I – III des Hinterhorns der Ratte nach traditionellen anatomischen Kriterien wie der Expression von Transmittern und Rezeptoren und der Expression von Indikatormolekülen bei nozizeptiver Reizung in zwei annähernd gleichgroße Gruppen, die entweder den Rezeptor für Somatostatin 2a (sst2a) exprimieren oder nicht. Unter den sst2a – exprimierenden Neuronen gibt es Galanin exprimierende Populationen und andere, die die neuronale Stickoxidsynthetase (nNOS) bilden. Andere Populationen, die Parvalbumin bilden und die meisten Neuropeptid Y (NPY) – exprimierenden Neuronen bilden kein sst2a. Die noxische (thermisch, chemisch und mechanisch) Stimulation der Hinterpfote führt in vielen Galanin- und NPY-Neuronen zu einer prompten Expression von pERK (phosphorylated extracellular signal-related kinase), nicht jedoch in nNOS und Parvalbumin exprimierenden Zellen. Andererseits bilden die nNOS-Zellen nach thermischer und formalin-abhängiger Reizung das FOS-Gen, nicht aber nach Injektion von Capsaicin (Polgar et al., 2013).

In einem Kommentar zu der Arbeit von Polgar et al. (2013) weist Wiley (2013) darauf hin, dass in Allgemeinnarkose pERK-exprimierende Neuronen eher direkt durch primär afferente Aktivität aktiviert werden, während Neuronen der oberflächlichen Schichten des Rückenmarks, die kein pERK bilden, unter diesen Bedingungen eher Teil eines polysynaptischen nozizeptiven Regelkreises zu sein scheinen.

Im Tractus spinothalamicus existieren 2 separate Zellgruppen in Lamina I und Lamina V (Wall, 1960, Christensen & Perl, 1970, Dostrovsky & Craig, 1996). Die Neurone der Lamina I reagieren auf schädliche (noxious) und Kälte-Reize, während diejenigen in den tieferen Laminae auf schädliche und taktile Reize reagieren. Diese beiden Zellpopulationen projizieren durch unterschiedliche, sich aber überlappende Teile des Rückenmarks zum Thalamus (Hodge & Apkarian, 1990). Die oberflächlichen Laminae projizieren dabei primär in den Nucleus parabrachialis, von Jergova et al. (2008) wurde dort nach Verletzung des N.ischiadicus innerhalb einer Woche eine c-fos – Expression nachgewiesen.

Wegen ihrer größeren Zellkörper haben WDR-Zellen der Lamina V Axone mit größerem Durchmesser als die schmerzspezifischen Zellen der Lamina I, was erklärt, warum die Projektion der Lamina I langsamer als die der Lamina V ist. Im Thalamus haben diese Zellpopulationen überlappende Projektionen zu verschiedenen Kerngebieten (Lenz & Dougherty, 1997), die dann jeweils entweder zum primären sensomotorischen Kortex (S I), zur dorsalen Insula oder zum Gyrus cinguli projizieren (Treede et al., 1999). Tsuji et al. (2006) zeigten, dass verschiedene Teile des menschlichen Gehirns nozizeptive Signale mit unterschiedlicher Leitungsgeschwindigkeit erhalten: Signale zu S I werden mit 16,8 m/s geleitet, während Informationen zum operculo-insularen Kortex und zum mittleren Cingulum mit 9,3 m/s geleitet werden. Die signifikant schnellere Signalleitung zu S I weist darauf hin, dass S I seine Signale vorwiegend aus der Lamina V erhält, die für den sensorischen Aspekt des Schmerzes verantwortlich ist (Treede & Lenz, 2006). Die anderen nozizeptiven Areale der Hirnrinde erhalten ihre Signale durch andere Bahnen aus der Lamina I (Tsuji et al., 2006).

Nach Pedersen et al. (2007) wird die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes primär durch das laterale nozizeptive System erfasst, zu dem der Tractus spinothalamicus gehört und das Aspekte der Schmerzlokalisierung, Intensität und Unterscheidung der Schmerzmodalitäten abbildet. Die affektiv-motivierende Komponente des Schmerzes wird primär durch das mediale nozizeptive System erfasst, zu dem der Tractus spinoparabrachialis zur Area parabrachialis gehört und der emotionale Aspekte (unangenehm, quälend, furchterregend), die Wahl der Reaktion auf den Schmerz und die schmerzbezogene Aufmerksamkeit gehören (Melzack & Casey, 1968, Ohara et al., 2005). Craig (2002) bezeichnet dieses Areal als „interozeptive Hirnrinde“, interessanterweise ist diese

Bahn vom Thalamus zum posterioren Teil der Insula entwicklungsgeschichtlich progressiv, d.h. beim Menschen besonders stark ausgebildet, obwohl die Insula ein „alter“ Kortexabschnitt ist (Handwerker, 2007). Interessant sind in diesem Zusammenhang Befunde von Mazzola et al. (2009), die eine somatotopische Organisation des Inselkortex zeigen.

Die meisten WDR-Neurone zeigen eine Form aktivitätsabhängiger Plastizität, die als „**wind-up**“ bezeichnet wird (Coste et al., 2008). Die Erregungsausbreitung beruht unter anderem auf einer Übererregbarkeit der sensorischen Nervenzellen im Rückenmark durch die Wirkung von Glutamat auf NMDA – Rezeptoren und von Substanz P auf NK1 (Neurokinin 1) – Rezeptoren (Mense, 2008), wobei nach Ferrini et al. (2007) durch die Wirkung von Substanz P auf NK-1 Rezeptoren eine GABA/glycinerge Inhibition der Schmerztransmission stattfindet. Im Gehirn sind NK-1 – Rezeptoren weit verbreitet, in besonders hoher Dichte kommen sie im Striatum, in der Amygdala und im dorsolateralen präfrontalen Kortex vor (Hietala et al., 2005).

Von Bedeutung ist, dass die WDR - Neurone nach dem Prinzip der Reizsumme arbeiten, d.h., dass auch nicht-nozizeptive Afferenzen wie von A-beta-Fasern übertragene Afferenzen von Mechanorezeptoren zu einer Aktivierung von WDR-Neuronen beitragen können (Mayer et al., 1975, Price & Mayer, 1975, Willis, 1985, Sandkühler, 2000, 2003).

Eine Schmerzweiterleitung zum ZNS erfolgt immer dann, wenn die Erregungsschwelle der WDR-Neurone überschritten wird. Sowohl zentrale Sensibilisierung als auch Hemmung wird durch myo-opioid-Agonisten, die bevorzugt die Reizübermittlung von C-Fasern im Hinterhorn beeinflussen, gesteuert (Cooper et al., 1986). Dabei hängt die langsame zeitliche Summation des Schmerzes von der Aktivierung von NMDA – Rezeptoren durch die C-Fasern ab (Vierck, 1997). Nach Schnabel & Pogatzki-Zahn (2010) wird die zeitliche Summation oft mit dem „wind-up“ gleichgesetzt.

Da die zentrale Schmerzwahrnehmung nach v.Heymann et al. (2005) allein aus dem Überlauf des WDR – Neurons beruht, ist durch die Konvergenzfunktion des WDR eine exakt lokalisierbare Differenzierung der Afferenzen nicht möglich. Unabhängig von der noziafferenten Quelle wird „Schmerz“ vom Thalamus oder der Großhirnrinde irgendwo im Segment/Metamer oder auch in angrenzenden Metameren lokalisiert. Nach v.Heymann et al. (2005) kann dies auch als „zentrale Wahrnehmungstäuschung“ bezeichnet werden. In diese Kategorie der zentralen Wahrnehmungstäuschung gehören nach v.Heymann et al. (2005) dann auch der von Brügger (1962) beschriebene pseudoradikuläre Schmerz, der Projektionsschmerz, der fortgeleitete Schmerz und der „referred pain“ nach Travell & Simons (Simons et al., 1999). O’Neill et al. (2007) konnten allerdings nachweisen, dass Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine generalisierte Hyperalgesie tiefen Gewebes (hier: M.infraspinatus) aufweisen, was sich nach Auffassung des Verfassers nicht mit der WDR-These vereinbaren lässt. Auch Jason et al. (2005) und Imamura et al. (2013) konnten bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine generalisierte Reduktion der Druckschmerzschwelle nachweisen.

Locher et al. (2013) weisen darauf hin, dass tiefe somatische Strukturen wie z.B. Wirbelgelenke oder die autochthone Rückenmuskulatur für die einzelne Nervenfaser wesentlich größere und einander überlappende rezeptive Felder haben, wodurch eine räumliche Zuordnung von etwa Rücken- oder Becken-Bein-Schmerzen für den Betroffenen sehr viel schwieriger wird.

Rezeptive Felder können nach Locher et al. (2013) unterteilt werden in (1) primäre rezeptive Felder, die durch die Topographie der meist verzweigten Endigungen sensorischer Nervenfaser und deren Innervationsdichte definiert werden, (2) sekundäre rezeptive Felder, gebildet aus der Konvergenz einströmender Afferenzen auf Rückenmarksebene, (3) tertiäre rezeptive Felder, gebildet im

somatosensorischen Kortex, (4) inhibitorische receptive Felder als Ausgangspunkt inhibitorisch wirkender Afferenzen in Verbindung mit inhibitorischen Interneuronen und (5) nozizeptive receptive Felder, die durch neurosekretorische Leistungen, wie etwa bei C-Fasern zu beobachten, vergrößert werden, indem durch die Einwirkung von Substanz P und weiterer Neuropeptide Terminale anderer Neurone in das Geschehen mit einbezogen werden und so für das ZNS der Eindruck entsteht, die Stärke oder die Auswirkung der nozizeptiven Einwirkung sei größer, als sie tatsächlich ist.

Die Schmerzüberempfindlichkeit (hypersensitivity) ist nach Woolf & Salter (2000) Ausdruck einer neuronalen Plastizität, die zu einer Verstärkung der Schmerzempfindung führt, die wiederum von spezifischen Mustern von Aktivierung, Modulation und Modifikation des nozizeptiven Einstroms abhängt. Üblicherweise wird sie als Zustand der Übererregbarkeit des Zentralnervensystems und von Veränderungen der endogenen Schmerzmodulation charakterisiert, die zu einer schmerzhaften Wahrnehmung normalerweise nicht schmerzhafter Reize (Allodynie) oder zu einer überschießenden Antwort auf schmerzhaft stimuli (Hyperalgesie) führen. Zu diesen Mechanismen gehören auch eine erleichterte (facilitated) zeitliche Summation und die Vergrößerung von Feldern übertragenen Schmerzes, wie sie gewöhnlich bei chronischen muskuloskeletalen Erkrankungen vorkommen (Graven-Nielsen et al., 2005).

Manresa et al. (2013) untersuchten Patienten mit chronischen Nackenschmerzen und akuten und chronischen Rückenschmerzen und fanden nach elektrischer Reizung des N.suralis an der Fußsohle in allen Gruppen im Vergleich zu Gesunden vergrößerte Areale, an denen Reflexe auslösbar waren (reflex receptive fields), verstärkte Schutzreflexe (withdrawal reflex) und verminderte Schmerzschwellen, was für eine generelle Schmerzüberempfindlichkeit bei Patienten mit muskuloskeletalen Erkrankungen spricht.

Funktionell führt die Erregung der WDR – Neurons damit neben der Beteiligung der Tractus spinothalamicus auch über die Axonkollaterale zu einer motorischen und/oder sympathischen Systemaktivierung (v. Heymann et al., 2005).

Neben den primär afferenten Fasern und segmentalen Interneuronen erhalten WDR – Neurone auch Zustrom von descendierenden Bahnsystemen. Diese multirezeptiven spinalen Projektionsneurone fungieren bei lang anhaltenden oder häufig wiederkehrenden Schmerzreizen nicht mehr als rein passive Schaltstelle, sondern als Integrations- und Modulationsstationen für Schmerzimpulse aus der Peripherie (Haut, Muskel, Gefäße, Gelenk, Meningen) und dem Intestinum (Zieglgänsberger, 2007).

Medrano et al. (2016) konnten an der Maus zeigen, dass es bei einer Nervenverletzung zu einem Anstieg spontan aktiver Neurone von 59 % auf 78 % kommt, gleichzeitig nimmt die spinale Inhibition dramatisch ab.

Die Weiterleitung der Informationen der peripheren sensiblen Nerven erfolgt dann über den Tractus spinothalamicus zum Thalamus, bevor die Großhirnrinde erreicht wird (Willis & Westlund, 1997). Viele Axone des Tractus spinothalamicus enden im ventralen Nucleus posterolateralis (VPL) des Thalamus, der das Hauptrelais für spinale somatosensorische Signale einschließlich derer von Nozizeptoren ist (Peschanski et al., 1983, Craig et al., 1994, Willis et al., 2001, Gauriau & Bernard, 2002).

Der Tractus spinothalamicus ist nach Baumgärtner (2010) die prominenteste Bahn, in der Schmerz- und Temperaturempfindungen geleitet werden, wobei es innerhalb dieses Tractus bereits eine somatotopie Gliederung mit Signalen aus dem Cervikalbereich innen und aus dem Sakralbereich außen gibt. Im Thalamus werden Afferenzen aus dem Körper im Nc. ventralis posterior lateralis, VPL,

umgeschaltet. Baumgärtner (2010) nennt weitere 4 aufsteigende nozizeptive Bahnen: die Tractus spinoreticularis, spinomesencephalicus, spinohypothalamicus und cervikothalamicus, die an der affektiven Schmerzverarbeitung, an der Schmerzverarbeitung in autonomen Kontrollzentren und damit an neuroendokrinen und kardiovaskulären Schmerzreaktionen beteiligt sind.

Durch die peripheren nozizeptiven Afferenzen werden Gliazellen (Mikroglia, Astrozyten) entzündlich verändert und schütten vermehrt Zytokine, Substanz P, CGRP, Stickoxid und Prostaglandine in die Umgebung der WDR-Neurone aus, was zur Ausschaltung der notwendigen Inhibition führt (v. Heymann, 2016).

Echeverry et al. (2017) konnten nachweisen, dass die Aufrechterhaltung neuropathischen Schmerzes nach einer Nervenverletzung von Interaktionen zwischen der Microglia und den Neuronen abhängt.

Im Tierversuch an Ratten führt die Verletzung eines Spinalnervs zur Entwicklung einer kontralateralen mechanischen Allodynie, die mit der Expression von TNF-alpha und der vermehrten Bildung von GFAP (glial fibrillary acidic protein (ein Marker für die Aktivierung von Astrozyten))-positiven Satellitenzellen verbunden ist. Bei diesen kontralateralen Veränderungen scheinen Astrozyten maßgeblich beteiligt zu sein (Hatashita et al., 2008). Siemionow et al (2009) konnten nachweisen, dass unter physiologischen Bedingungen in Satellitenzellen keine GFAP – Synthese nachweisbar ist, im Entzündungsmodell an der Ratte entwickelten 100 % der Satellitenzellen innerhalb von 7 Tagen eine GFAP – Immunreaktivität. Kim et al. (2009c) zeigten, dass Mäusen, denen GFAP fehlt, zwar auch neuropathischen Schmerz entwickeln, dass dieser aber von kürzerer Dauer ist. Dies spricht für eine Rolle von GFAP in der Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen. Untersuchungen von Shim et al. (2007) zeigten, dass es im Nervenkonstriktionsmodell nach Ligatur des Spinalnervs von L5 auch im nicht geschädigten Spinalnerv von L4 zu einer Veränderung der Nervenleitgeschwindigkeit kommt, was die Autoren auf eine durch Expression von Ionenkanälen veränderte Membranerregbarkeit zurückführen.

Es ist bekannt, dass eine hochfrequente Stimulation des Ischiasnervs bei Ratten zu einer Langzeitpotenzierung und einer langanhaltenden Hypersensibilität führt, unbekannt war, welche Mechanismen dazu beitragen. Xu et al. (2020) fanden, dass es dabei zu einer Aufregulierung von NOX-2 (NADP-Oxidase-2, Nicotinamid-Adenin-Dinucleotide-Phosphat-Oxydase-2) kommt. NOX gehört zu einer Gruppe elektronentransportierender transmembranöser Enzyme, die reaktive Sauerstoffradikale produzieren. Die Autoren konnten zeigen, dass durch NOX-2 gebildete reaktive Sauerstoffradikale in der Lamina 2 des Rückenmarks durch gesteigerte präsynaptische Glutamatfreisetzung, durch Aktivierung von NMDA-Rezeptoren und von NF-kappaB die synaptische Transmission verstärken, was zu Schmerzen in den zu der primären Läsion kontralateral gelegenen Arealen führt.

Verschiedene Autoren berichten, dass nach einer Verletzung eines peripheren Nervs einschließlich dessen DRGs nicht – nozizeptive myelinisierte Nervenfasern in die größtenteils aus nozizeptiven Neuronen bestehenden oberflächlichen Schichten des Hinterhorns einwachsen, was als einer der Mechanismen der Allodynie angesehen wird (Woolf et al., 1992, Koerber et al., 1994, Lekan et al., 1996, Nakamura & Myers, 1999, 2000). Watanabe et al. (2007) konnten synaptische Kontakte nicht – nozizeptiver myelinisierter A – Fasern mit Neuronen des oberflächlichen Hinterhorns nach Kompression des DRGs nachweisen. Schoffnegger et al. (2008) zeigten, bei neuropathischem Schmerz eine Erregungsausbreitung von tieferen zu oberflächlicheren Schichten des Hinterhorns erfolgt, die über Membranrezeptoren erfolgt, da sie durch einen AMPA – Rezeptorantagonisten blockiert werden kann, während die Blockade von NMDA – Rezeptoren ineffektiv war.

## **Eph/Ephrin – Signalkomplex**

Die Entwicklung neuronaler Netzwerke einschließlich der Steuerung des Axonwachstums und der Chemotaxis wird durch den Eph/Ephrin – Signalkomplex gesteuert (Cheng et al., 2002, Himanen & Nikolov, 2003, Huot, 2004). Eph (erythropoietin-producing human hepatocellular carcinoma) – Rezeptoren bilden die größte Familie der transmembranösen Tyrosinkinaserzeptoren, ihre Liganden sind die Ephrine (Kobayashi, H. et al., 2007). Takasu et al. (2002) konnten zeigen, dass die synaptische Plastizität im Hippocampus durch EphB2/EphrinB2 – Interaktionen mit NMDA- Rezeptoren gesteuert wird, EphB1/EphrinB2 – Interaktionen mit NMDA- Rezeptoren wurden von Battaglia et al. (2003) und Cao et al. (2008) im Rückenmark nachgewiesen. Kobayashi et al. (2007) zeigten, dass Nervenverletzungen die Expression von EphrinB2 in DRG und Rückenmark induzieren und sein Rezeptor EphB1 im Rückenmark nachweisbar ist. Im Konstriktionsmodell kam es parallel zur Entwicklung einer thermischen Hyperalgesie zu einem Anstieg von EphrinB1 und dem EphB1 – Rezeptor vorwiegend in den mittleren und dünnen DRG – Neuronen, den oberflächlichen Schichten des Hinterhorns und den IB4 – positiven Nervenendigungen, nach einer dorsalen Rhizotomie kam es zum Anstieg von EphrinB1 in DRG, nicht im Rückenmark und von EphB1 – Rezeptoren im Rückenmark, nicht im DRG (Song et al., 2008a). siRNA (small interfering RNA) hemmt EphrinB2 und reduziert eine mechanische Allodynie. Ergebnisse von Song et al. (2008) konnten belegen, dass der EphrinB/EphB – Rezeptor – Signalweg durch die Regulation der Erregbarkeit und der synaptischen Plastizität im Rückenmark für die Entstehung und Aufrechterhaltung von neuropathischem Schmerz essentiell ist.

## **mikroRNA**

mikroRNAs (miRNAs, miRs) bilden eine Klasse von kleinen nichtkodierenden RNAs (RNSs) aus 19 – 25 Nukleotiden, die posttranskriptionell durch Abbau der Ziel-mRNA oder durch Hemmung der Translation Einfluss auf die Genexpression nehmen. mi-RNAs sind kleine RNAs, die sich an 3'-untranslated Regionen (3'-UTR) von Ziel-mRNAs binden um die Proteintranslation zu hemmen und/oder die Stabilität der mRNA zu reduzieren

Chronische Schmerzen sind durch Veränderungen in der Proteinexpression charakterisiert, die zur Entwicklung zentraler und peripherer Sensibilisierung beitragen, was zur Entwicklung eines „Schmerzgedächtnisses“ führen kann. Über die funktionelle Regulation der Genexpression könnten microRNA's in die Entwicklung der Schmerzüberempfindlichkeit eingreifen. Es konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche mikroRNA's sowohl bei der entzündlichen Nozizeption als auch bei neuropathischen Schmerzen differentiell und zeitabhängig reguliert werden. So spielen die mikroRNA's-124a und – 134 sowohl im Rückenmark als auch im DRG wichtige Rollen (Niederberger et al., 2012).

Rap 1a gehört zur Familie der Ras – Proteine, welche eine wichtige Rolle in den molekulären Prozessen spielt, auf denen die synaptische Plastizität basiert (Zhu et al., 2002, Stornetta & Zhu, 2011). In neuronalen Zellen kontrollieren die Ras – Familie und ihre davon gesteuerten (downstream) mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) wie ERK, JNK und p38MAPK sowie die PI3K – Signalkaskade verschiedene physiologische und pathologische Prozesse. Sowohl die Hypo- als auch Hyperaktivierung der Ras/Rap-Signalkette können die synaptische Plastizität beeinträchtigen (Zhu et al., 2002). Die Ras-Proteinfamilie ist auch an der Sensibilisierung sensorischer Neurone beteiligt.

Li et al (2015) konnten im bilateralen Nervenkonstriktionsmodell an der Ratte nachweisen, dass dies zu einer etwa 10-fach verminderten Expression von miR-203 im spinalen Hinterhorn führt, diese Veränderung konnte aber im DRG, im Hippocampus und anterioren Cingulum nicht nachgewiesen

werden. Gleichzeitig fand sich im Hinterhorn eine gesteigerte Expression von Rap1a, womit nachgewiesen wurde, dass miR-203 direkt auf die 3'-UTR des Rap1a-Gens wirkt.

## **Neurotransmitter /Rezeptoren auf Rückenmarksebene**

### **Glutamat**

Die Informationsübertragung von primär sensorischen afferenten Neuronen erfolgt durch die Freisetzung von Glutamat in den Synapsenspalt im Hinterhorn des Rückenmarks (al Ghouf et al., 1993). Bei chronischen Schmerzen aktiviert Glutamat alle 3 Glutamatrezeptoren: metabotrope, AMPA und NMDA – Rezeptoren (s.u.). Neben Glutamat, das eine schnelle aktivierende Wirkung auf AMPA- Rezeptoren und eine langsamere, modulierende Wirkung an NMDA – Rezeptoren hat, haben einige Neuropeptide wie Substanz P und CGRP eine aktivierende Wirkung, während Glycin, GABA, Cannabinoide und Opioide im Hinterhorn hemmend wirken (Yaksh, 2006).

Obwohl Glutamat in einer Reihe von physiologischen Funktionen eine Schlüsselrolle spielt (Maragakis & Rothstein, 2004), geht man davon aus, dass eine exzessive und anhaltende Erregung glutamaterger Rezeptoren an der Entwicklung von Neurotoxizität und neuropathischem Schmerz beteiligt ist (Mao et al, 1992a, b., 1995, Yamamoto & Yaksh, 1992). Im Hinterhorn des Rückenmarks kommt es bei peripheren Entzündungen zu signifikanten Anstiegen von extrazellulärem Glutamat und Aspartat (Sluka & Westlund, 1992).

Nach der intraplantaren Injektion kompletter Freundschers Lösung stiegen die Spiegel von GluR-1 in unbearbeiteten Membranfraktionen signifikant, während sie im Zytosol des Hinterhorns der Ratte abfielen, was darauf hinweist, dass es bei Entzündungen zu einer Wanderung von Untereinheiten des AMPA – Rezeptors in Neuronen des Hinterhorns kommt (Park et al., 2008a).

Die regionale Glutamathomöostase wird durch ein Glutamattransportersystem (GT) gewährleistet, das bei Neuronen und Gliazellen perisynaptisch existiert. 2010 sind 5 Typen von membranständigen Glutamattransporten bekannt: GLAST, GLT-1, EAAC1, EAAT4 und EAAT5 (Robinson & Dowd, 1997, Semba & Wakuta, 1998, Danbolt, 2001, Kanai & Hediger, 2003, Hu et al., 2010). GLT-1, der bedeutendste Aminosäuretransporter im ZNS, wird hauptsächlich durch Astrozyten gebildet, er wurde aber auch in einigen Neuronen gefunden. GLAST findet sich nur in Astrozyten, nur EAAC1 wird primär in Neuronen gebildet. Nach Inquimbert et al. (2012) kann die Kapazität für die Entfernung von Glutamat aus dem perisynaptischen Raum ein Faktor sein, der die Effizienz des nozizeptiven Signalstroms bei Entzündung oder nach Nervenverletzung kontrolliert. Steigt durch einen lokalen Gentransfer die Konzentration von GLT-1 im Rückenmark an, nimmt der Schmerz bei Entzündung oder Nervenverletzung ab.

Das Glutamattransportersystem ist für die Entfernung des Glutamats aus dem Synapsenspalt zuständig, es ist damit an der Entstehung einer Anzahl neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt (Lievens et al., 2000, Trotti et al., 2001, Urban et al., 2003). Sung et al. (2003) konnten zeigen, dass es nach einer Verletzung eines peripheren Nervens nach einer anfänglichen Aktivierung dieses Systems dann zu einer progressiven Funktionsabnahme des Glutamattransportersystems kommt. Diese Funktionsabnahme wird durch Arachidonsäure und deren Metabolite verursacht (Volterra et al., 1994, Trotti et al., 1995, Manzoni & Mennini, 1997, Dorandeu et al., 1998), Sung et al. (2007) konnten nachweisen, dass die Arachidonsäure eine direkte hemmende Wirkung auf die Glutamataufnahme durch das Glutamattransportersystem hat.

Hu et al. (2010) konnten durch die Steigerung der Expression von GLT-1 als Wirkung des die Blut-Hirn-Schranke überwindenden Betalaktamantibiotikum Ceftriaxon einen antinozizeptiven Effekt

erreichen. Diese Befunde wurden von Inquimbert et al. (2012) bestätigt, die weiterhin zeigen konnten, dass die gesteigerte Entfernung des Glutamats die Förderung der Transmitterfreisetzung durch den metabotropen Glutamatrezeptor mGluR5 verhindert und neuropathieähnliches Verhalten abschwächt.

Die Hemmung des Glutamattransportersystems führt zu einer erhöhten Aktivität der NMDA – Rezeptoren und zur Entwicklung einer Opioidtoleranz (Thomson et al., 2006). Yang et al. (2008a) konnten zeigen, dass die experimentelle Hemmung des Ubiquitin – Proteasom – Systems, das ein wichtiges nichtlysosomales proteolytisches System zum Abbau zellulärer Proteine darstellt, die Entwicklung einer verminderten Glutamataufnahme und einer Opioidtoleranz verhindert.

Nach Svensson et al. (2003) entsteht die erhöhte extrazelluläre Glutamatkonzentration durch Mikrogliazellen, die die Glutamataufnahme hemmen und gleichzeitig NMDA – Rezeptoren aktivieren und die COX-2 – abhängige Prostaglandinsynthese anregen. Astrozyten scheinen auch in der Lage zu sein, bei erhöhten Glutamatspiegeln die Prostaglandinsynthese zu fördern (Bezzi et al., 1998).

## **NMDA**

Die Aktivierung des NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) – Rezeptors im Rückenmarkshinterhorn spielt eine kritische Rolle in der Schmerztransmission (Song & Zhao, 1999). Nach Masu et al. (1993) besteht der NMDA – Rezeptor aus drei Untereinheiten, wobei die NR-1 – Untereinheit als für die Funktion des Rezeptors essentiell angesehen wird (Mori & Mishina, 1995, Zou et al., 2002). Die Expression von NR-1 wird bei Schmerzen aber differenziert reguliert: während sie bei chronischen entzündlichen und neuropathischen Schmerzen reduziert wird (Kus et al., 1995, Hama et al., 1995), fanden Wang et al. (2005) bei der chronischen Nerveneinschnürung eine Aufregulierung von NR-1 – Untereinheiten.

Die Phosphorylierung der NR-1 – Untereinheit (pNR-1) durch verschiedene Proteinkinasen wie z.B. PKC, PKA, CaMKII reguliert (Raymond et al., 1994), was zu einer vermehrten Öffnung von Ionenkanälen und einer weiteren Reduktion des spannungsabhängigen Mg<sup>++</sup> - Blocks des NMDA – Rezeptors führt (Chen & Huang, 1992). Die Anzahl pNK-1 – immunreaktiver Neuronen steigt bei der Entwicklung mechanischer Allodynie bei Kompression eines Spinalnervs (Gao et al., 2005) und bei Hyperalgie nach intradermaler Capsaicin - Injektion (Zou et al., 2002), wobei capsaicinsensible periphere Afferenzen in die Laminae I – II und V – VI projizieren (Roh et al., 2008).

Sowohl im Hinterhorn des Rückenmarks als auch im DRG wurden metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluRs) der Gruppen I (mGluR5), II (mGluR2 und 3) und III (mGluR7) nachgewiesen (Osikowicz et al., 2008). mGluR5 ist an der Modulation nozizeptiver Information beteiligt und seine Aktivierung potenziert die Wirkung von NMDA - Rezeptoren (Awad et al., 2000, Pisani et al., 2001), Antagonisten dieses Rezeptors hemmen bei Mäusen (Zhu et al., 2004, Sevostianova & Danysz, 2006, Osikowicz et al., 2008) und Ratten (Bhave et al., 2001, Varty et al., 2005) entzündlichen und neuropathischen Schmerz. Im Gegensatz dazu haben die mGluRs der Gruppen II und III die Fähigkeit, die Glutamatfreisetzung im ZNS zu hemmen (Battaglia et al., 1997, Cozzi et al., 1997), Agonisten von mGluR2/3 verursachen bei Entzündung und Neuropathie antinozizeptive Effekte (Fundytus et al., 2001, Simmons et al., 2002). Daten von Osikowicz et al. (2008) weisen auf die Beteiligung der mGluR5, 2/3 und 7 an verletzungsbedingten neuroplastischen Veränderungen der Schmerzleitung hin, Agonisten von mGluR5 und 2/3 verbessern die Effektivität von Morphin bei neuropathischen Schmerzen. In einer neueren Arbeit zeigten Osikowicz et al. (2009) im Modell der chronischen Nervenkonstriktion, dass 7 Tage nach Konstriktion die Spiegel von mGlu 5 und mGlu3 erhöht und die von mGlu 2/3 und mGlu7 ipsilateral der Verletzung erniedrigt waren; die Applikation der Mikrogliahemmstoffe Minocyclin und Pentoxifyllin verhüten die Veränderung der mGlu – Spiegel.

NMDA – Rezeptoren unterscheiden sich nach Mori & Mishina (1995) fundamental von nicht – NMDA – Rezeptoren, sie werden durch Liganden und spannungsabhängig durch die Entfernung eines Mg – Blocks im Ionenkanal aktiviert und das entstehende postsynaptische Potential weist eine verlängerte Zeitkurve auf. NMDA – Rezeptoren sind im Unterschied zu den meisten nicht – NMDA – Rezeptoren für Calcium hoch permeabel. Die Formation und Plastizität von Synapsen im Nervensystem wird kritisch von der Funktion von NMDA – Rezeptoren beeinflusst. Gao et al. (2007) konnten zeigen, dass die Aktivierung von NMDA – Rezeptoren im ZNS, die für die zentrale Sensibilisierung spricht, durch die Applikation von Fängern freier Radikale unterdrückt wird.

Studien an Mäusen, denen der NMDR-Rezeptor NR1 fehlt, haben ergeben, dass für die Entwicklung einer zentralen Sensibilisierung im Entzündungsmodell in der Frühphase postsynaptische NMDR-Rezeptoren erforderlich sind (Kohno et al., 2008). In der Erhaltungsphase sind diese Tiere aber nicht mehr geschützt, da nach 96 h die Expression der proinflammatorischen Zytokine IL-1 beta und pERK2 in Astrozyten stattfindet. Die intrathekale Applikation eines IL-1-Rezeptorantagonisten verhindert die Entwicklung einer Allodynie, was bedeutet, dass zur effektiven Reduktion von entstehendem und erhaltenem Entzündungsschmerz die Neuron – Astrozyt – Zytokin – Interaktion beeinflusst werden muss (Weyerbacher et al., 2010).

### **Neuropeptide**

Peptide wie Substanz P, die von primär afferenten Neuronen bei Entzündung und Neuropathien freigesetzt werden, können Mikrogliazellen durch deren Expression von NK-1 – Rezeptoren aktivieren, was wiederum zur Bildung von COX-2 und zur Freisetzung von PGE2, Thromboxan und IL-6 führt (Giulian et al., 1996, Palma et al., 1997, Rasley et al., 2002, 2004, McMahon et al., 2005).

Es ist seit Jahrzehnten bekannt, dass Substanz P an der Schmerzleitung beteiligt ist (Mendell, 1966, Basbaum, 1999). Der Rezeptor für Substanz P im Hinterhorn ist der zu den Tachykinin - Rezeptoren gehörende Neurokinin-1 –Rezeptor (NK-1R) in Lamina I (Mantyh et al., 1997, De Filipe et al., 1998) und II (Vergnano et al., 2004). Substanz P wird von peptidergen afferenten C-Fasern, Interneuronen und aus dem Hirnstamm deszendierenden Fasern gebildet (Hokfelt et al., 1977, Huber et al., 2001). Außer in den oberflächlichen Laminae werden NK-1-Rezeptoren auch in einer Gruppe größerer Neuronen mit Zellkörpern in den Laminae III oder IV und dorsalen, sich in die oberflächlichen Schichten erstreckenden Dendriten gefunden (Nakaya et al., 1994, Brown et al., 1995). Obwohl kutane peptiderge C-Fasern nicht in tiefere Laminae projizieren, ist es gesichert, dass NK1-Rezeptoren an der Entstehung von wind-up – Prozessen in den tiefer gelegenen WDR – Neuronen beteiligt sind (Coste et al., 2008). Bisherige Beobachtungen haben eine Substanz P – induzierte Freisetzung der inhibitorischen Aminosäuren GABA und Glycin nachweisen können (Maehara et al., 1995). Aus anatomischen Studien ist bekannt, dass die meisten, wenn nicht alle NK-1R exprimierenden Neurone der Lamina 1 zu supraspinalen nozizeptiven Zentren wie der kaudalen ventrolateralen Medulla, dem Nucleus parabrachialis, dem periaquaduktalen Grau und dem Thalamus projizieren (Marshall et al., 1996). Wiley (2008) zeigte allerdings, dass an der Schmerzleitung neben den NK-1R – exprimierenden Neuronen auch WDR – Neuronen und möglicherweise noch weitere Neuronen beteiligt sind.

Kimura et al. (2014) konnten nachweisen, dass sowohl die alleinige Kompression des N.ischiadicus als auch die alleinige Applikation von Nucleus pulposus – Gewebe auf diesen Nerv und die Kombination beider Verfahren zu einem Anstieg der CGRP-Expression in den für die Schmerzleitung wichtigen Laminae I und II des Hinterhorns als auch in den für die Propriozeption bedeutsamen Laminae III bis VI führt, wobei der Anstieg bei der Kombination beider Maßnahmen am stärksten war.

CGRP (calcitonin gene-related peptide), das ebenso von Nozizeptoren freigesetzt wird, aktiviert auch einen G-Protein – gekoppelten Rezeptor, den Calcitonin-Rezeptor ähnlichen Rezeptor (calcitonin receptor-like receptor). Eine verminderte Hemmung durch lokale GABAerge und glycinerge Interneuronen erzeugen in Verbindung mit depolarisierenden Reaktionen auf Substanz P oder CGRP eine ausreichende Depolarisierung, um am postsynaptischen Neuron einen Calciumeinstrom durch den NMDA – Kanal zu ermöglichen (Basbaum et al., 2009). Dieser Calciumeinstrom kann zur Langzeitpotentierung (LTP) führen, einer lang anhaltenden postsynaptischen Erregbarkeitssteigerung (Miljanich et al., 2013).

Es gibt Beweise dafür, dass die LTP an der Entwicklung von chronischem Schmerz, insbesondere der Hyperalgesie bei Entzündungen, beteiligt ist (Zhuo, 2009). Obwohl dieses Phänomen nicht in allen Synapsen nachweisbar ist, weiss man, dass es in Neuronen von C-Fasern in der Lamina I mit Projektionen in das periaquaduktale Grau auftritt. Nach Miljanich et al. (2013) ist es zumindest zum Teil an der zentralen Sensibilisierung (s.u.) beteiligt.

Untersuchungen von Carlton et al. (2004) zur Rolle von Somatostatin in der Schmerzhemmung zeigten, dass auf afferenten Fasern Somatostatinrezeptoren existieren, deren Aktivierung eine periphere Sensibilisierung verhindert, die Aktivität des TRPV-1 Rezeptors moduliert, eine phasische und tonische inhibitorische Kontrolle der Nozizeptoren ausübt und zu einer durch Gegenirritation initiierten Analgesie beitragen (Ji et al., 2006). Somatostatin gehört zu den klassischen hypothalamischen Neuropeptiden und wird auch als „somatotropin release-inhibiting factor“ (SRIF) bezeichnet (Brazeau et al., 1973). Die physiologischen Effekte von SRIF werden über zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehörende spezifische sst-Rezeptoren vermittelt, wobei die Adenylatzyklase und damit die Produktion von cAMP gehemmt wird und Kaliumkanäle geöffnet werden, was zu einer Abnahme der neuronalen Erregbarkeit führt und die Sekretion von Neuropeptiden oder Hormonen vermindert (Segond von Banchet, 2008). Interessant erscheint der Fakt, dass mit SRIF dann eine Anästhesie zu erzielen war, wenn Opiate nicht oder nicht mehr wirkten (Pinter et al., 2006).

Corticostatin ist ein erst kürzlich entdecktes (de Lecea et al., 1996) Neuropeptid mit hoher struktureller Homologie mit Somatostatin, auch wenn es durch andere Gene encodiert wird. Gruber et al. (2014) fanden Corticostatin in menschlichen Bandscheiben, wo es die Zellteilung steigert. Die Expression von Corticostatin wird durch TNF-alpha und wahrscheinlich andere proinflammatorische Zytokine gehemmt.

Zu den peripher wirkenden Neuropeptiden, die auf Rückenmarksebene die Nozizeption von entzündlichem und neuropathischen Schmerzen hemmen, gehört Neuropeptid Y, dessen Wirkung durch Aktivierung der Y1- und Y2-Rezeptoren vermittelt wird (Gibbs et al., 2006, Intondi et al., 2008). Sepunar et al. (2011) wiesen in Nervenkonstriktionsmodell der Ratte nach, dass nach Applikation von Neuropeptid Y in das DRG nur Antikörper gegen Y2 – Rezeptoren analgetisch wirkten. Auch die Aktivierung von Astrozyten im Hinterhorn und Satellitenzellen im DRG waren Y2-R vermittelt.

### **Cannabinoide**

Die Entdeckung der endogenen Cannabinoide und ihrer spezifischen Rezeptoren führte zu der Entdeckung eines cannabineren Neurotransmittersystems im ZNS (Amaya et al., 2006). Seither wurden 2 verschiedene Cannabinoidrezeptoren charakterisiert. CB-1 wird im ZNS exprimiert (Matsuda et al., 1990, Mailleux & Vanderhaegen, 1992), während CB-2 primär auf Immunzellen exprimiert wird (Munro et al., 1993). CB-1 ist G-Protein gekoppelt und hemmt die Adenylcyclase, senkt den Kalziumeinstrom und moduliert Kaliumkanäle. Man geht davon aus, dass CB-1 die

neuronalen Aktivität beeinflusst und sowohl für die Schmerzlinderung als auch für die bekannten psychoaktiven Effekte der Cannabinoide verantwortlich ist (Iversen, 2003). Die Aktivierung von CB-1-Rezeptoren, die auf sensorischen Neuronen exprimiert werden, führt in viszeralem, kutanem und in Muskelgewebe zu antinozizeptiven und antihyperalgetischen Effekten. Niu et al. (2012) konnten nachweisen, dass unter entzündlichen Bedingungen Testosteron, nicht aber Estradiol für die Regulation von CB-1 erforderlich ist. Das in Keratinozyten exprimierte CB-2 führt durch die Produktion endogener Opioiden zur Schmerzlinderung (Ibrahim et al., 2005). Amaya et al. (2006) konnten zeigen, dass durch Entzündungen die Expression von CB-1 in primär afferenten Neuronen gesteigert wird und dass der folgende Transport von CB-1 zu peripheren Axonen zur analgetischen Wirkung lokal applizierter CB-1 – Agonisten beiträgt. Die Expression von CB-1 wird im Hinterhorn des Rückenmarks durch Glukokortikoidrezeptoren (GR) reguliert, Wang et al. (2007) konnten zeigen, dass die Blockierung der GR die Expressierung von CB-1 substantiell hemmt. Ein rein peripher wirkender CB-1-Rezeptoragonist führt nach Untersuchungen von Yu et al. (2010) sowohl bei entzündlichem als auch bei neuropathischem Schmerz zu einer robusten Analgesie.

Yang et al. (2016a) konnten nachweisen, dass die Aktivierung des CB-1 – Rezeptors zur Reduktion der spinalen nozizeptiven Transmission und zur Hemmung der mechanischen Hypersensibilität bei Stimulation von A beta-Fasern beiträgt.

CB2 wird vorwiegend, aber nicht ausschließlich in Immunzellen gebildet, es kommt in niedriger Konzentration auch im Gehirn vor (van Sickle et al., 2005, Liu et al., 2009). Nach Verletzungen wird CB2 in DRG und Rückenmark aufreguliert. Im Gegensatz zu CB1 hat CB2 keine zentralnervösen Nebenwirkungen und kein Suchtverhalten (Gutierrez et al., 2011).

FAAH (fatty acid amide hydrolase) ist ein Enzym, das die Spiegel des Endocannabinoids Anandamid (AEA), von TRPV1, einem bekannten Rezeptor von AEA und der CB1 – und CB2-Rezeptoren reguliert. FAAH katabolisiert eine große Anzahl von Fettsäureamiden einschließlich AEA. Seine Hemmung erhöht die AEA-Konzentration, was in präklinischen Studien eine moderate analgetische Wirkung hatte. AEA scheint mit TRPV1 an der gleichen intrazellulären Bindungsstelle wie Capsaicin zu reagieren, was auf eine Interaktion zwischen dem Vanilloid- und dem Endocannabinoidsystem hinweist. TRPV1-Rezeptoren sind im ZNS mit CB-1-Rezeptoren ko-lokalisiert, gemeinsam modulieren sie verschiedene zentrale Funktionen wie Schmerz, Hyperalgesie und Allodynie. Ramesh et al. (2018) konnten bei Patienten mit akuten und chronischen Rückenschmerzen nachweisen, dass die CB-2 – mRNA im Vergleich zu schmerzfreen Kontrollen signifikant hochreguliert ist. Die mRNA von FAAH und TRPV1 waren bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen im Vergleich zu Kontrollen und zu Patienten mit akuten Rückenschmerzen signifikant erhöht.

In menschlichem Gewebe wurden auf peripheren Nervenendigungen Opiatrezeptoren identifiziert (Stein et al., 1996, Coggeshall et al., 1997, Jaber et al., 2003). In experimentellen Studien wurden in verschiedenen Immunzellen in entzündeten Geweben endogene Opioidpeptide wie beta-Endorphin identifiziert (Stein et al., 1993, Cabot et al., 1997, Likar et al., 2004), die calciumabhängig nach Stimulation freigesetzt werden. Das Corticotropin-releasing- Hormon ist an der Endorphinfreisetzung beteiligt (Mousa et al., 2003), Likar et al. (2007) konnten zeigen, dass die intraartikuläre CRH-Applikation zu einer kurzzeitigen Analgesie führt.

## **Calcium**

Store-operated calcium channels (SOC, speicherbetriebene Calciumkanäle) sind hochselektive  $Ca^{++}$ -Kanäle, die durch die Freisetzung und Entleerung von Calcium aus den Speichern des endoplasmatischen Retikulums aktiviert werden (Putney, 2010). Die Aktivierung von SOC-Kanälen

führt zu einer anhaltend hohen zytosolischen  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration, die für viele calciumabhängige zelluläre Prozesse erforderlich ist. Gao et al. (2013) konnten nachweisen, dass die Hemmung von SOC-Kanälen einen potenten analgetischen Effekt hat.

Mit der intensiven und anhaltenden noxischen Stimulation des zweiten Neurons in der Synapse im Hinterhorn beispielsweise bei peripheren Entzündungen kommt es zu einer zeitlichen Summation postsynaptischer Depolarisationen, durch die die spannungsabhängige Magnesiumblockade der NMDA – Rezeptoren beseitigt wird, wodurch ein Calciumeinstrom in die postsynaptische Zelle möglich wird. Dadurch werden dann calciumabhängige intrazelluläre **Signalkaskaden** in Gang gesetzt, die zu schnellen posttranskriptionellen Veränderungen führen wie der Phosphorylierung der NR-1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors, des Kv4.2-Kaliumkanals (Hu et al., 2006), der Proteinkinase C und von ERK1 und 2 (extracellular signal-regulated kinases) (Ji et al., 2002, 2003, 2008). Diese und andere phosphorylierte Kinasen können andere Reaktionen auslösen, die zu einer späteren, anhaltenden Expression von Genen führen, die mit der Schmerzentstehung verbunden sind wie beispielsweise COX-2, TrkB oder BDNF (Ji et al., 2008). Im Gegensatz zu ERK1, dessen Beitrag zur Schmerzentstehung begrenzt zu sein scheint, ist bei Mäusen ohne ERK2 die Ausbildung einer mechanischen Allodynie, nicht aber die einer thermischen Hyperalgesie, reduziert (Otsubo et al., 2012). Der verlängerte Anstieg in der Erregbarkeit von Rückenmarksneuronen und die Einbeziehung normalerweise unterschwelliger Signale führen zu einer Ausbreitung des Schmerzareals (sekundäre Hyperalgesie) und zur Schmerzentstehung in Antwort auf niedrigschwellige Reize (Allodynie). Diesen Prozess nennt man zentrale Sensibilisierung (Woolf & Costigan, 1999, Woolf & Salter, 2000, Weyerbacher et al., 2010).

Inzwischen gibt es eine große Anzahl von Studien, die zeigen, dass multiple intrazelluläre Kaskaden von Kinasen durch die Phosphorylation von Schlüsselmembranrezeptoren und –Kanälen durch die Steigerung der Effizienz der Synapsen eine kritische Rolle in der Modulation der neuronalen Plastizität spielen und an der Hyperalgesie beteiligt sind (Ji & Woolf, 2001, Yang et al., 2007).

In den Terminalen der Axone im DRG wurden sowohl N- als auch P-Typ – Calciumkanäle gefunden (Nowycky et al., 1985). Während N-Typ – Calciumkanäle spezifisch in Nozizeptorterminalen vorkommen, sind Kanäle vom P-Typ in spinalen Neuronen weiter verbreitet (Miljanich et al., 2013).

An der nozizeptiven Neurotransmission sind verschiedene Subtypen spannungsabhängiger Calciumkanäle beteiligt. Die Blockade von N – Typ – Calciumkanälen durch das Seeschnegengift Conotoxin reduziert akuten Schmerz und die Allodynie nach einer Nervenverletzung sowie die thermische Hyperalgesie nach plantarer Formalininjektion. Die Blockade von P-Typ – Calciumkanälen mit dem Spinnengift Agatoxin IV reduziert akuten Schmerz und Hyperalgesie, nicht jedoch eine Allodynie. Wegen ihrer Nebenwirkungen sind P-Typ – Antagonisten allerdings klinisch nicht einsetzbar (Miljanich et al., 2013).

Die Expression des N-Typs wird durch das Gen  $\text{Ca}_v2.2$  gesteuert; Mäusen ohne dieses Gen fehlt in Formalinexperiment die frühe Phase 2 – Reaktion; die Mäuse exprimieren kompensatorisch andere spannungabhängige Calciumkanäle stärker (Hatakeyama et al., 2001, Kim et al., 2001, Saegusa et al., 2001).

**Pannexin-1:** Pannexin-1 (panx-1) ist ein großporiger Membrankanal, der erstmals 2000 von Panchin et al., (2000) bei Säugetieren beschrieben wurde und in vielen Geweben einschließlich Neuronen und Gliazellen vorkommt. Dieser Rezeptor kann durch mechanische Stimulation, Membrandepolarisation,

die Aktivierung von purinergen und NMDA-Rezeptoren, intrazelluläres Calcium und erhöhtes extrazelluläres Kalium geöffnet werden. Einerseits ist pannexin-1 für Calcium und ATP durchlässig, andererseits kann dieser Kanal auch durch Calcium und ATP geöffnet werden. Nach intrathekalen Applikation eines Pannexin-1 – Antagonisten bei Ratten mit neuropathischen Schmerzen kam es in der Verum-Gruppe und bei den scheinoperierten Tieren zu einer verminderten Aktivität des spinalen C-Faser- Reflex – wind-ups. Außerdem wurde bei den neuropathischen Ratten die mechanische Hyperalgesie reduziert, ohne dass sich in der Kontrollgruppe die nozizeptive Schwelle veränderte, was nach Bravo et al. (2014) für eine wichtige Rolle der Pannexin-1-Rezeptoren in der Entwicklung neuropathischer Schmerzen spricht.

## **Zytokine**

Proinflammatorische Zytokine wie IL-1 beta fördern die Transmission und Weiterleitung von noxischen Impulsen auf Rückenmarksebene (Watkins et al., 2003, Raghavendra et al., 2004). Die Rolle von IL-1 beta bei Schmerzen wird auch dadurch gestützt, dass IL-1 – Rezeptorantagonisten antiallodynsche Effekte im Rattenmodell des neuropathischen Schmerzes haben (Milligan et al., 2001, Sweitzer et al., 2001).

Reeve et al. (2000) konnten zeigen, dass IL-1 beta die Schmerzantwort auf eine C-Faser – Stimulation, das wind up und die Veränderungen von WDR-Neuronen fördert, was darauf hinweist, dass die durch Schmerzen aktivierbaren Neuronen IL-1 – Rezeptoren haben. Diese Neuronen enthalten auch NMDA – Rezeptoren, die eine wichtige Rolle bei der Transmission und Modulation von Schmerzreizen auf spinaler Ebene haben. Die Modulation der Aktivität der NMDA – Rezeptoren erfolgt über die Phosphorylierung der NR1 – Untereinheit des Rezeptors (Zou et al., 2000, Gao et al., 2005, Zhang et al., 2005), die wiederum durch IL-1 beta angeregt wird. Zhang et al. (2008b) konnten zeigen, dass IL-1 beta von Astrozyten produziert wird, dass der Typ I des IL-1 – Rezeptors in fos- und NR1 – immunreaktiven Neuronen vorkommt und dass die Applikation eines IL-1 – Rezeptorantikörpers im Tierversuch sowohl die Schmerzschwelle anhebt als auch die Phosphorylierung der NR1 – Untereinheit gehemmt wird. IL-1 beta hebt außerdem im Tierversuch die Morphinwirkung auf, die Zufuhr von IL-1 – Rezeptorantagonisten potenziert diese (Shavit et al., 2005). Obwohl IL-1 beta und IL-1 alpha beide an IL-1 – Rezeptoren wirken, hat IL – 1 alpha nach Untersuchungen von Mika et al. (2008) antiallodyne und antihyperalgetische Effekte.

Webster et al. (2017) lösten das Problem der Blut-Hirn-Schranke, die für biologische Medikamente nicht durchlässig ist, durch die Kopplung eines Biologicals an einen Anti-Transferrin-Antikörper. Interessanterweise fanden die Autoren, dass in einem Nervenligaturmodell neuropathische Schmerzen durch die intrathekale, nicht aber periphere Gabe eines IL-1-Rezeptorantikörpers reduziert werden.

Cuellar und Mitarbeiter (2004) konnten nachweisen, dass die Applikation von TNF-alpha auf das DRG eine schnelle Sensibilisierung spinaler WDR- Neurone verursacht. An der Neurotransmission der neuropathischen Schmerzes ist auch das in peripheren Nerven, die an der Übertragung nozizeptiver Informationen aus der Gelenkkapsel beteiligt sind, lokalisierte Neuropeptid VIP (vasoaktives intestinales Peptid, Larsson et al., 1976, Abramovici et al., 1991) beteiligt. Bei Neuropathien sind die VIP – Rezeptoren (VPAC2) in den Lamina III und IV des Hinterhorns beteiligt (Dickinson et al., 1999)

Ein weiteres von der Mikroglia im Rückenmark bei peripheren Entzündungen freigesetztes Zytokin ist MIF (macrophage migration inhibitory factor), das auch als Hypophysen-vorderlappenhormon und als hochaktives Enzym wirkt (Hoi et al., 2007). Nach Aloisi et al. (2005) trägt die verminderte Verfügbarkeit dieses Zytokins zu Geschlechtsunterschieden bei nichtmalignem Schmerz bei. Nach

peripheren Nervenverletzungen findet sich um Neuron und Axon eine erhöhte Konzentration von von Schwann- und Gliazellen freigesetztem MIF (Nishio et al., 1999, Koda et al., 2004). Anti-MIF-Antikörper verzögern die Regeneration von Nerven (Nishio et al., 2002). Wang et al. (2010) konnten im Modell des formalininduzierten Schmerzes im ipsilateralen Hinterhorn erhöhte Spiegel von MIF und dessen Rezeptors CD74 nachweisen, die spinale Applikation eines MIF- Inhibitors führte aber zu einer Unterdrückung der Schmerzreaktion. Außerdem konnten die Autoren zeigen, dass MIF die Expression der NR2B-Untereinheit des NMDA-Rezeptors fördert.

## **Chlorid**

Die hemmende Wirkung von GABA ist von der präzisen Regulation der neuronalen Homöostase von  $\text{Cl}^-$  Ionen abhängig. NKCC1 reichert  $\text{Cl}^-$  in der Zelle an, und der  $\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -Ko-Transporter 2 (KCC2) schleust dieses wieder aus (Misgeld et al., 1986, Alvarez-Leefman et al., 2001, Jang et al., 2001, Ben Ari, 2002)

$\text{GABA}_A$ - und Glycinrezeptoren sind für Chlorid- und, in geringerem Maße für Bikarbonat-Ionen permeabel, diese Ionen fließen entsprechend ihres elektrochemischen Gradienten, Chlorid in und Bikarbonat aus der Zelle. Kommt es jedoch zu extrem hohen intrazellulären Chloridkonzentrationen, kann der hyperpolarisierende Chlorideinstrom geringer sein als der Bikarbonatausstrom und eine Aktivierung von  $\text{GABA}_A$ - und Glycinrezeptoren zu einer paradoxen Depolarisation führen. KCC2, das in primär afferenten präsynaptischen Terminalen nicht exprimiert wird, schleust Chloridionen aus der Zelle aus. Die Wirkung von KCC2 wird durch periphere Nervenverletzungen, chronische Entzündungen und bei Langzeitgabe von Opioiden reduziert (Price & Prescott, 2015).

Ist der Chloridtransport aus der Zelle gestört, kommt es zu einer verminderten postsynaptischen Hemmung, da die Aktivierung von  $\text{GABA}_A$ - und Glycinrezeptoren keine für eine effektive Hemmung erforderliche ausreichende Hyperpolarisation mehr erzeugt. In Projektionsneuronen der Lamina I kommt es bei einer Chloriddysregulation zur Demaskierung niedrigrschwelliger Afferenzen, was zur Entstehung einer mechanischen Allodynie führt. Nach Duan et al. (2014) senden einige Somatostatin exprimierende Interneurone der Lamina II Dendriten nach ventral in die Lamina III, wo sie Afferenzen von A beta – Fasern erhalten. Diese Neuronen werden direkt durch C-Faserafferenzen erregt, was zur Entstehung von Aktionspotentialen führt. Auch A-beta – Fasern erregen diese Neuronen, ohne jedoch Aktionspotentiale auszulösen, da dies eine Hemmung durch  $\text{GABA}_A$ - und Glycinneuronen verhindert. Außerdem existieren Dynorphin exprimierende Interneurone, die ebenfalls durch A beta – Afferenzen erregt werden und die Somatostatin exprimierende Interneurone hemmen.

Cramer et al. (2008) konnten nachweisen, dass nach einer Rückenmarksverletzung die NKCC1-Expression gesteigert wird, während die KCC2-Aktivität reduziert ist. Außerdem nimmt bei einer Nervenverletzung die Phosphorylierung von NKCC1 in sensorischen Nerven zu (Pieraut et al., 2007). Die Aktivität von NKCC1 wird wiederum von WNK1 reguliert, Die WNK-Kinasen (with-no-lysin kinase) gehören zur Familie der Serin- Threonin-Kinasen, sie enthalten aber statt Lysin Cystein (Verissimo & Jordan, 2001). Lee et al. (2014) konnten zeigen, dass es nach einer Kompression des Rückenmarks zu einer anhaltenden Aktivierung von NKCC1 und WNK1 kommt.

Modol et al. (2014) konnten zeigen, dass die Hemmung der Phosphorylierung von NKCC1 die Abschwächung der Aktivität von KCC2 in zentralen sensorischen Regelkreisen verhindert, was die Entstehung neuropathischer Schmerzen nach Nervenverletzungen reduziert.

Die Hemmung der Expression von KCC2 (s.o.) vermindert die Kapazität, Chloridionen aus den Hinterhornneuronen auszuschleusen, was die von der Konzentration von Chloridionen abhängige, durch GABA-A und Glycinkanäle erreichte Hyperpolarisation reduziert.

Im Hinterhorn des Rückenmarks führt eine periphere Gewebsschädigung zu einer vermehrten Expression und Aktivität der Zykllooxygenase-2. Das freigesetzte PGE2 führt zur Phosphorylierung des Glycin-alpha3-Rezeptors und damit zur Verminderung der Öffnungswahrscheinlichkeit des dazugehörigen Chloridkanals, was die Hyperpolarisation unterdrückt und damit die Transmission nozizeptiver Afferenzen zu höher gelegenen schmerzverarbeitenden Strukturen erleichtert (Ahmadi et al., 2002, Harvey et al., 2004, Brune & Niederweis, 2007).

### **Hemmende Neurotransmitter**

Die Balance zwischen Proteinkinasen und der Aktivität von Phosphatasen an der synapse kann die synaptische Stärke kritisch beeinflussen (Lee, 2006). Nimmt die eine oder andere dieser Aktivitäten ab oder geht verloren, kann dies lang anhaltende Veränderungen der synaptischen Funktion hervorrufen, d.h. eine lang anhaltende synaptische Plastizität (Miletic et al., 2013).

Die Hemmung der synaptischen Transmission im Rückenmarkhinterhorn wird hauptsächlich durch die gamma – Aminobuttersäure (GABA) und Glycin vermittelt (Malcango & Bowery, 1996, Lynch, 2004). Diese Aminosäuren werden von etwa einem Drittel der Hinterhornneuronen gebildet (Todd & Sullivan, 1990) und gemeinsam an den gleichen inhibitorischen Synapsen freigesetzt (Chery & de Koninck, 1999). Bis heute sind die an der Freisetzung von GABA und Glycin beteiligten Neurotransmitter und deren Regelkreise nicht vollständig verstanden (Ferrini et al., 2007).

Es gilt als zunehmend sicher, dass die Schmerzentstehung durch eine spezifische Dysfunktion des glutaminergen Hemmsystems im Rückenmark bedingt ist (Zeilhofer, 2005). Diese Dysfunktion kann auf eine veränderte Funktion des Glycinrezeptors (GlyR) zurückzuführen sein, die zu einer Depolarisation von Rückenmarkszellen führt, wenn bei Verletzungen peripherer Nerven Glycin freigesetzt wird (Coull et al., 2003, 2005, Prescott et al., 2006). Glycinrezeptoren mit der Untereinheit alpha-3 werden durch Prostaglandin E2 gehemmt (Ahmadi et al., 2002, Harvey et al., 2004). Das Zytokin Interferon-gamma ist an der zentralen Sensibilisierung durch Hemmung der GABAergen inhibitorischen Wirkungen im Hinterhorn beteiligt (Vikman et al., 2007).

### **Glycin**

Der primäre hemmende Neurotransmitter sowohl im Rückenmark als auch im Hirnstamm ist Glycin, das seine hemmende Wirkung durch Aktivierung strychninempfindlicher Glycinrezeptor – Chloridkanalkomplexe entfaltet. Im Rückenmark einschließlich der Substantia gelatinosa kommt Glycin oft gemeinsam mit GABA vor, die gleichzeitige Freisetzung beider Substanzen wurde nachgewiesen (Todd & Spike, 1993, Jonas et al., 1998, Chery & de Koninck, 1999, Keller et al., 2001, Choi et al., 2008).

Die extrazelluläre Glycinkonzentration wird durch Glycin-Transporter (GlyT) geregelt und pharmakologische und genetische Studien zeigen, dass sowohl die glycinerge hemmende als auch die glutamaterge erregende Neurotransmission durch GlyT geregelt werden (Gomez et al., 2006). Es wurden 2 Subtypen von GlyT identifiziert: GlyT1 findet sich hauptsächlich in der Glia, während GlyT2 in präsynaptischen Terminals hemmender glycinerge Interneuronen lokalisiert wurde. GlyT1

reduziert die Glycinkonzentration an NMDA – Rezeptoren (Bergeron et al., 1998, Chen et al., 2003) und entfernt Glycin aus dem Synapsenspalt, wodurch die glycinerge Neurotransmission gehemmt wird (Eulenburg et al., 2005). GlyT1 wird kompetitiv durch Sarkosin gehemmt, was einen analgetischen und antineuropathischen Effekt hat (Centeno et al., 2009). Kodama et al. (2011) konnten nachweisen, dass chronischer Schmerz einen kritischen Einfluss auf mit der Plastizität im Hippokampus verbundene kognitive Funktionen hat und durch die Hemmung von GlyT1 Gedächtnisstörungen bei chronischen Schmerzgebessert werden können.

Die Blockierung der Hemmung von Glycin führt dazu, dass taktile Stimuli Astrozyten aktivieren, welche durch die Bereitstellung von D-Serin NMDA – Rezeptoren aktivieren und so eine Allodynie hervorrufen (Miraucourt et al., 2011).

## **GABA**

GABA-A – Rezeptoren wirken synergistisch mit Glycinrezeptoren, sie werden durch Bicuculin gehemmt. GABA-A – Rezeptoren sind Pentamere, die durch die Kombination von wenigstens 12 verschiedenen Untereinheiten entstehen (6 alpha-, 3 beta-, 3 gamma-, je eine delta-, epsilon und pi – Einheit), die verbreitetsten Typen bestehen aus 2 alpha-, 2 beta- und einer gamma – Einheit. Dabei hat jeder GABA-A – Rezeptortyp seine spezifische Verbreitung im ZNS und seine spezifische pharmakologische Aktivität (Jasmin & Ohara, 2009). Auf Rückenmarksebene hat die Aktivierung von alpha – 2 und alpha - 3- Untereinheiten durch Benzodiazepine nach Untersuchungen von Knabl et al. (2009) eine analgetische Wirkung, supraspinal vermitteln alpha-2 – und -3 – Rezeptoren eine Anxiolyse und möglicherweise auch eine Analgesie, während die Aktivierung der alpha – 1 – Untereinheit zur Sedierung führt. Nach Befunden von Zeilhofer (2007), führt eine Potenzierung der Wirkung von GABA durch Benzodiazepine zwar zu einer analgetischen Wirkung gegenüber entzündlichen und neuropathischen Schmerzen, nicht jedoch bei akuten nozizeptiven Reizen. (Zeilhofer et al., 2018). Diese Anti – Hyperalgesie wird von speziellen GABA (A) – Rezeptorsubtypen vermittelt, die die alpha – 2 oder alpha – 3 Untereinheiten enthalten.

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass positiv allosterische Modulatoren von GABA<sub>A</sub> – Rezeptoren (GAMs) an bestimmten Subtypen dieser Rezeptoren eine beeinträchtigte spinale Schmerzkontrolle wiederherstellen können. Besson et al. (2015) konnten dies auch am Menschen nachweisen, im Vergleich zu Placebo reduzierte sich die Erholungszeit bei einer Hyperalgesie um 15,7 %, wenn Clobazam oder Clonazepin appliziert wurde.

Bravo-Hernandez et al. (2016) konnten zeigen, dass die die alpha-5 – Untereinheit enthaltenden GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren die schmerzhemmende Wirkung von GABA reduzieren und an chronischen Schmerzen beteiligt sind. Diese Rezeptoren finden sich im dorsalen Rückenmark und in DRG's, vorwiegend in dünnen und mittleren peptidergen und nicht peptidergen Neuronen,

Nach Asiedu et al. (2010) führen periphere Nervenverletzungen zu Störungen des spinalen GABAergen Systems Dazu gehören die Abnahme der Zahl GABAerger Interneurone im Hinterhorn (Moore et al., 2002), verminderte GABA-Freisetzung (Moore et al., 2002) oder veränderte Eigenschaften von GABA-A oder Glycinrezeptoren (Coull et al., 2003, 2005, Prescott et al., 2006), die auf eine verminderte Expression des K (+) – Cl (-) – Cotransporter Typ 2 (KCC2) zurückzuführen sind (Coull et al., 2003).

Der GABA-B – Rezeptor gehört zur Superfamilie der G-Protein – gekoppelten 7 Transmembranrezeptoren. Die Aktivierung von GABA-B – Rezeptoren vermittelt verschiedene intrazelluläre Signaltransduktionswege zu denen Adenylylcyclase, G-Protein – gekoppelte

einwärtsgerichtete Kaliumkanäle (GIRK) und spannungsabhängige Calciumkanäle gehören. Sowohl prä- als auch postsynaptische GABA-B – Rezeptoren werden durch Baclofen aktiviert, was eine antinozptive Wirkung hat. Choi et al. (2009) konnten nachweisen, dass GABA-B – Rezeptoren an der kurzfristigen synaptischen Plastizität präsynaptischer Glycinrezeptoren beteiligt sind. Durch niedrige Spannung aktivierte Calciumkanäle (T – Kanäle) modulieren akute als auch chronische Schmerzsignale; Messinger et al. (2009) schalteten Ca-v-3,2 –T-Kanäle aus und erreichten im Rattenmodell damit eine Abschwächung der Hyperalgesie bei diabetischer Neuropathie, diese Ergebnisse wurden am Reizdarmmodell von Francois et al. (2013) bestätigt. LeBlanc et al. (2016) konnten nachweisen, dass durch die Blockade von T-Typ – Calciumkanälen bei Ratten mit neuropathischem Schmerz durch chronische Nervenligatur die Synchronität der Erregungen im S1 – Kortex und die thalamokortikalen Verbindungen wiederhergestellt werden.

### **Calcineurin**

1998 beschrieb Kandel die Bedeutung des Wechselspiels von Proteinkinase A (PKA) und Calcineurin (Proteinphosphatase 3, auch Proteinphosphatase 2B) für die Einleitung und Erhaltung einer lang anhaltenden Steigerung der synaptischen Übertragung bei *Aplysia*, *Drosophila*, Mäusen und Ratten (Abel & Kandel, 1998). Die Aktivierung von PKA durch cAMP (cyklisches Adenosinmonophosphat) und die darauf folgende Phosphorylierung von Zielproteinen führt zu lang anhaltenden Gedächtnisspeicherungen. Im Gegensatz dazu führt die Aktivierung von Calcineurin zu einer Dephosphorylierung dieser Zielproteine, was den Übergang von Kurz- zu Langzeitzeiterinnerung verhindert.

Miletic et al. (2013) konnten nachweisen, dass ein Verlust von Calcineurin im Hinterhorn an der Entstehung neuropathischen Schmerzes beteiligt ist und dessen intrathekale Applikation zu anhaltender Analgesie führt.

### **Dopamin**

Neben noradrenergen und serotonergen Funktionskreisen spielen an der deszendierenden Schmerzhemmung auch dopaminerge Bahnen eine wichtige Rolle. Taniguchi et al. (2011) konnten zeigen, dass in der Substantia gelatinosa des Rückenmarks D2-ähnliche Rezeptoren (D2, D3, D4 – Rezeptoren) einen antinozzeptiven Effekt haben.

### **Serotonin**

An der Modulation der Schmerzleitung ist auch Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) beteiligt, wobei dieser Prozess komplex ist (Kayser et al., 2007). In den oberflächlichen Schichten des Hinterhorns findet sich eine hohe Dichte an 5-HAT – 1A und – 1B – Rezeptoren, die intrathekale Administration ihrer Agonisten führte zu einer reduzierten Schmerzantwort (Bardin & Colpaert, 2004, Jeong et al., 2004). 5-HAT – 2A und -3 – Rezeptoren werden dagegen vor allem auf schmerzleitenden afferenten Nerven exprimiert (Hamon et al., 1989, Carlton & Coggeshall, 1997) und haben pronozizeptive Effekte (Kayser et al., 2007).

Bobinski et al. (2015) konnten zeigen, dass Serotonin an der schmerzhemmenden Wirkung niedrigintensiver aerober Bewegung beteiligt ist. Im Mausmodell neuropathischer Schmerzen konnte diese analgetische Trainingswirkung durch die Applikation von Serotoninantagonisten aufgehoben werden.

Neuromedin U ist ein weiteres pronozizeptives Neuropeptid, wobei nicht der im peripheren Gewebe exprimierte Rezeptortyp 1, sondern nur der im ZNS anzutreffende Rezeptortyp 2 an der Schmerzmodulation beteiligt ist (Torres et al., 2007).

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

- Alba-Delgado,C. El Khoueiry,C., Peirs,C., Dallel,R., Artola,A., Antri,M.  
Subpopulations of PKCgamma interneurons within the medullary dorsal horn revealed by electrophysiologic and morphologic approach  
Pain 156 (2015)1714 - 28
- Besson,M. Matthey,A., Daali,Y., Poncet,A., Vuillemier,P., Curatolo,M., Zeilhofer,H.U., Desmeules,J.  
GABAergic modulation in central sensitization in humans: a randomized placebo-controlled pharmacokinetic-pharmacodynamic study comparing clobazam with clonazepam in healthy volunteers  
Pain 156 (2015)379 - 404
- Bobinski,F. Ferreira,T.A.A., Cordova,M.M., Dombrowski,P.A., da Cunha,C., do Esperito Santo,C.C., Poli,A., Pires,R.G.W., Martins-Silva,C., Slika,K.A., Santos,A.R.S.  
Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice  
Pain 156 (2015)2595 - 2606
- Böhni,U. Gautschi,R.  
Schmerz aus Muskeln und anderen tiefen somatischen Geweben  
Manuelle Med 52 (2014)190 - 2002
- Bravo,D. Ibarra,P., Retamal,J., Pelissier,T., Laurido,C., Hernandez,A., Constandil,L.  
Pannexin 1 : A novel participant in neuropathic pain signaling in the rat spinal cord  
Pain 155 (2014)2108 – 15

- Bravo-Hernandez,M. Corleto,J.A., Barragan-Iglesias,P., Gonzales-Ramirez,R., Pineda-Farias,J.B., Felix,R., Calcutt,N.A., Delgado-Lezama,R., Marsala,M., Granadas-Soto,V.
- The alpha-5 subunit containing GABA<sub>A</sub> receptors contribute to chronic pain
- Pain 157 (2016)613 - 26
- Chiang,M.C. Hachisuka,J., Todd,A.J., Ross,S.E.
- Insight into B5-I spinal interneurons and their role in the inhibition of itch and pain
- Pain 157 (2016)544 - 5
- Duan,B. Cheng,L., Bourane,S., Britz,O., Padilla,C., Garcia-Campmany,L., Krashes,M., Knowlton,W., und weitere 7 Autoren
- Identification of spinal circuits transmitting and gating mechanical pain
- Cell 159 (2014)1417 – 32
- Echeverry,S. Shi,X.Q., Yang,M., Huang,H., Wu,Y.C., Lorenzo,L.E., Perez-Sanchez,J., Bonin,R.P., de Koninck,Y., Zhamg,J.
- Spinal microglia are required for long-term maintenance of neuropathic pain
- Pain 158 (2017)1792 - 1801
- Fernandes,E.C. Luz,L.L., Mytakhir,O., Lukoyanov,N.V., Szucs,P., Safronov,B.V.
- Diverse firing propertiesand A beta-, A delta- and C-afferent inputs of small local circuit neurons in spinal lamina I
- Pain 157 (2016)475 - 87
- Fernandes,E.C. Santos,I.C., kokai,E., Luz,L.L., Szucs,P., Safronov,B.V.
- Low- and high-threshold primary afferent inputs to lamina III antenna-type neurons
- Pain 159 (2018)2214 - 22
- Ford,N.C. Ren,D., Baccei,M.L.
- NALCN channels enhance the intrinsic excitability of spinal projection neurons

- Pain 159 (2018)1719 - 30
- Francois,A. Kerckhove,N., Meleine,M., Alloui,A., Barrere,C., Gelot,A., Uebele,V.N., Renger,J.J., Eschaliere,A., Ardid,D., Bourinet,E.
- State-dependent properties of a new T-type calcium channel blocker enhance Ca<sub>v</sub>2 selectivity and support analgesic effects
- Pain 154 (2013)283 – 93
- Graham,B.A. Hughes,D.I.
- Defining populations of dorsal horn interneurons
- Pain 161 (2020)2434 - 6
- Gruber,H.E. Hoelscher,G.L., Bethea,S.F., Menscher,E.A., Ingram,J.A., Templin,M.A., Hanley,E.N.Jr.
- Corticostatin is endogenous to the human intervertebral disc and exerts in vitro mitogenic effects on annulus cells and downregulatory effect on TNF-alpha expression
- Spine J 14 (2014)2995 - 3001
- Hoheisel,U. Reuter,R, de Freitas,M.F., Treede,R.D., Mense,S.
- Injection of nerve growth factor into a low back muscle induces long lasting latent hypersensitivity in the rat dorsal horn neurons
- Pain 154 (2013)1953 - 60
- Imamura,M. Chen,J., Matsubayashi,S.R., Targino,R.T., Alfieri,F.M., Bueno,D.K., Hsing,W.T.
- Changes in pressure pain threshold in patients with chronic nonspecific low back pain
- Spine 38 (2013)2098 - 2107
- Inquimbert,P. Bartels,K., Babaniyi,O.B., Barret,L.B., Tegeder,I., Scholz,J.
- Peripheral nerve injury produces a sustained shift in the balance between glutamate release and uptake in the dorsal horn of the spinal cord
- Pain 153 (2012)2422 – 31
- Iwagaki,N. Ganley,R.P., Dickie,A.C., Polgar,E., Hughes,D.I., del Rio,P., Revina,Y., Watanabe,M., Todd,A.J., Riddell,J.S.

- A combined electrophysiological and morphological study on neuropeptide Y-expressing interneurons in the spinal dorsal horn of the mouse
- Pain 157 (2016)598 - 612
- Jänig,W. Functional plasticity of dorsal horn neurons (commentary)
- Pain 154 (2013)1902 - 3
- Kimura,S. Sakuma,Y., Suzuki,M., Orita,S., Yamauchi,K., Inoue,G., Aoki,Y., Ishikawa,T. und weitere 11 Autoren
- Evaluation of pain behavior and calcitonin gene-related peptide immunoreactive sensory nerve fibers in the spinal dorsal horn after sciatic nerve compression and application of nucleus pulposus in rats
- Spine 39 (2014)455 - 62
- Krotov,V. Tokhtamysh,A., Safronov,B.V., Belan,P., Voitenko,N.
- High-threshold primary afferent supply of spinal lamina X neurons
- Pain 160 (2019)1982 - 8
- LeBlanc,B.W. Lii,T.R., Huang,J.J., Chao,Y.C., Bowary,P.M., Cross,B.S., Lee,M.S., Vera-Portocarrero,L.P., Saab,C.Y.
- T-type calcium channel blocker Z944 restores cortical synchrony and thalamocortical connectivity in a rat model of neuropathic pain
- Pain 157 (2016)255 - 63
- Li,H. Huang,Y., Ma,C., Yu,X., Zhang,Z., Shen,L.
- MiR-203 involves in neuropathic pain development and repress Rap-1a expression in nerve growth factor differentiated neuronal pc12 cells
- Clin J Pain 31 (2015)36 - 41
- Locher,H. Boehni,U., Habring,M., von Heymann,W.
- Rezeptive Felder und Neuroplastizität. Wie werden Indikation und Differentialindikation für manuelle und andere Therapiemaßnahmen beeinflusst ?
- Manuelle Med 51 (2013)194 - 202
- Luz,L.L. Fernandez,E.C., Sivado,M., Kokal,E., Szucs,P., Safronov,B.V.

- Manresa,J.A.B. Monosynaptic convergence of somatic and visceral C-fiber afferents on projection and local circuit neurons in lamina I: a substrate for referred pain  
Pain 156 (2015)2042 - 51
- Manresa,J.A.B. Neziri,A.Y., Curatolo,M., Arendt-Nielsen,L., Andersen,O.K.  
Reflex receptive fields are enlarged in patients with musculoskeletal low back and neck pain  
Pain 154 (2013)1318 - 24
- Medrano,M.C. Dhanasobhon,D., Yalcin,I., Schlichter,R., Cordero-Erausquin,M.  
Loss of inhibitory tone on spinal dorsal horn spontaneously and nonspontaneously active neurons in a mouse model of neuropathic pain  
Pain 157 (2016)1432 - 42
- Modol,L. Cobianchi,S., Navarro,X.  
Prevention of NKCC1 phosphorylation avoids downregulation of KCC2 in central sensory pathways and reduces neuropathic pain after peripheral nerve injury  
Pain 155 (2014)1577 - 90
- Miletic,G. Lippitt,J.A., Sullivan,K.M., Miletic,V.  
Loss of calcineurin in the spinal dorsal horn contributes to neuropathic pain, and intrathecal administration of the phosphatase inhibitor provides prolonged analgesia  
Pain 154 (2013)2024 - 33
- Miljanich,G. Rauck,R., Saulino,M.  
Spinal mechanisms of pain and analgesia  
Pain Pract 13 (2013)114 - 30
- Niederberger,E. Baron,R., Sommer,C., Maihöfner,C.  
Neues aus dem Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz  
Schmerz 26 (2012)Suppl1: 5 - 6
- Niu,K.Y. Zhang,Y., Ro,J.Y.

- Effects of gonadal hormones on the peripheral cannabinoid receptor 1 (CB1R) system under a myositis condition in rats  
Pain 153 (2012)2283 - 91
- Otsubo,Y. Satoh,Y., Kodama,M., Araki,Y., Satomoto,M., Sakamoto,E., Pages,G., Pouyssegur,J., Endo,S., Kazama,T.  
Mechanical allodynia but not thermal hyperalgesia is impaired in mice deficient for ERK2 in the central nervous system  
Pain 153 (2012)2241 - 52
- Peirs,C. Patil,S., Bouali-Benazzouz,R., Artola,A., Landry,M., Dallel,R.  
Protein kinase C gamma interneurons in the rat medullary dorsal horn: distribution and synaptic inputs to these neurons, and subcellular lokalisation of the enzyme  
J Comp Neurol 522 (2014)393 – 413
- Polgar,E. Sardella,T.C.P., Tiong,S.Y.X., Locke,S., Watanabe,M., Todd,A.J.  
Functional differences between neurochemically defined populations of inhibitory interneurons in the rat spinal dorsal horn  
Pain 154 (2013)2606 - 15
- Price,D.D. Dorsal horn neural responses and quantitative sensory testing help explain normal and abnormal pain (commentary)  
Pain 154 (2013a)1161 - 2
- Price,T.J. Prescott,S.A.  
Inhibitory regulation of the pain gate and how its failure causes pathological pain  
Pain 156 (2015)789 - 92
- Ramesh,D. D'Agata,A., Starkweather,A.R., Yang,E.E.  
Contribution of endocannabinoid gene expression and genotype on low back pain susceptibility and chronicity  
Clin J Pain 34 (2018)8 - 14
- Sikandar,S. Ronga,l., lanetti,G.D., Dickenson,A.H.  
Neural coding of nociceptive stimuli, from rat spinal neurons to human perception

- Pain 154 (2013)1263 - 73
- von Heymann,W. Muskulatur und Bindegewebe. Stiefkinder des manipulierenden Manualmediziners
- Manuelle Med 54 (2016)4 - 9
- Webster,C.I. Hatcher,J., Burrel,M., Thorn,G., Thornton,P., Gurrell,I., Chessell,I.
- Enhanced delivery of IL-1 receptor antagonist to the central nervous system as a novel anti-transferrin receptor-IL-1RA fusion reverses neuropathic mechanical hypersensitivity
- Pain 158 (2017)660 - 8
- Wiley,R.G. Inhibition in the dorsal horn (Commentary)
- Pain 154 (2013)2577 - 8
- Xanthos,D.N. Sandkühler,J.
- Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity
- Nat Rev Neurosci 15 (2014)43 – 53
- Xu,J. Wei,X., Gao,F., Zhong,X., Guo,R., Ji,Y., Zhou,X., Chen,J., Yao,P., Liu,X., Wei,X.
- Nicotinamid adenine dinucleotide phosphate oxidase 2-derived reactive oxygen species contribute to long-term potentiation of C-fiber-evoked field potentials in spinal dorsal horn and persistent mirror-image pain following high-frequency stimulus of the sciatic nerve
- Pain 161 (2020)758 - 72
- Yang,F. Xu,Q., Shu,B., Tiwan,V., He,S.Q., Vera-Portocarrero,L.P., Dong,X., Linderoth,B., Raja,S.N., Wang,Y., Guan,Y.
- Activation of cannabinoid CB1 receptor contributes to suppression of spinal nociceptive transmission and inhibition of mechanical hypersensitivity by A beta – fiber stimulation
- Pain 157 (2016a)2582 – 93
- Yuan,J. Wen,J., Wu,S., Mao,Y., Mo,K., Li,Z., Su,S., Gu,H., Ai,Y., Bekker,A., Zhang,W., Tao,Y.X.
- Contribution of dorsal root ganglion octamer transcription factor 1 to neuropathic pain after peripheral nerve injury

	Pain 160 (2019)375 - 84
Zeilhofer,H.U.	Neumann,E., Munro,G.  Spinal GABA <sub>A</sub> receptors for pain control – lost in translation? (commentary)
	Pain 159 (2018)1675 - 6
Zain,M.	Bonin,R.P.  Alterations in evoked and sponateous activity of dorsal horn wide dynamic range neurons in pathologigal pain: a systematic review and analysis
	Pain 160 (2019)2199 - 209

### **2.2.3. Chronifizierung auf Rückenmarksebene/ zentrale Sensibilisierung**

#### **Grundlagen**

Patienten mit akuten Rückenschmerzen zeigen im Vergleich zu schmerzfreien Personen eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit gegen Kälte und mechanische Stimuli, einschließlich einer mechanischen temporalen Summation sowohl von schmerzhaften Arealen als auch von Arealen, die entfernt davon liegen, was für eine gesteigerte Erregbarkeit des ZNS spricht (Starkweather et al., 2016). Was geschieht da? Im Folgenden soll es um solche Prozesse gehen.

Aoyagi et al. (2019) fass das so zusammen: Ein chronischer Einstrom noxischer Informationen kann zu neurochemischen Abnormalitäten führen, was ein Ungleichgewicht exzitatorischer und inhibitorischer zentraler Neurotransmitter verursacht und über eine veränderte Genregulation im ZNS zu einer zentralen Übererregbarkeit führt. Diese zentrale Hypersensibilität kann sich schließlich ausbreiten und auf verschiedene Hirnregionen wie die somatosensorischen Kortizes, den Inselkortex, den anterioren und mittelzingulären Kortex, den präfrontalen Kortex und das limbische System ausdehnen. Deshalb können Patienten mit einer zentralen Sensibilisierung verschiedene Symptome wie eine generalisierte („widespread“) Hyperalgesie, Fear-Avoidance-Verhalten, Schmerzkatastrophisieren, Angst und Depression entwickeln.

Die Definition der zentralen Sensibilisierung durch die Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) lautet: „increased responsiveness of the nociceptive neurons in the central nervous system to their normal or subthreshold afferent input“, wobei „responsiveness“ am ehesten mit Reagibilität oder Antwortverhalten übersetzt werden kann. Woolf (2014) weist darauf hin, dass diese Definition weder den Ausdruck „aktivitätsabhängig“ enthält, noch von einem peripheren Input abhängt, statt dessen ist es eine operationale Definition von Veränderungen der neuronalen

Sensibilität (Schwelle, „gain“ (=Zunahme, Steigerung, Gewinn), spatial input (räumliche Verteilung einkommender Signale)).

„Zentrale Sensibilisierung“ ist die Gattungsbezeichnung für alle Arten von Schmerzsensibilisierung, die im ZNS auftritt, wie der Name schon besagt. Zentrale Sensibilisierung durch primär afferente Aktivität ist eine Untergruppe, die nachweislich durch primär afferenten Input entsteht, was beispielsweise Bedingungen ausschließt, unter denen die Sensibilisierung des Rückenmarks vorwiegend durch Veränderungen in deszendierenden Erregungssystemen verursacht werden oder völlig autonom geschehen. Eine aktivitätsabhängige zentrale Sensibilisierung stellt dagegen eine Untergruppe derjenigen Formen zentraler Modifikationen dar, die spezifisch durch Veränderungen im neuronalen Input (afferent, lokal oder absteigend) und nicht durch Veränderungen in der Verbindungen von Neuronen, Gliaaktivität oder den Verlust hemmender Neuronen ausgelöst werden. In vielen Fällen finden sich multiple mechanistische Ursachen (drivers) oder diese ändern sich mit der Zeit“ (Woolf, 2014).

Nach Messlinger & Handwerker (2015) beruht die zentrale Sensibilisierung auf plastischen Veränderungen der Neurone im Rückenmark und auf höheren Ebenen des zentralen nozizeptiven Systems, diese Veränderungen sind mit der Langzeitpotenzierung (LTP, long term potentiation) „lernfähiger“ Neurone in höheren Zentren des Lernens wie dem Hippocampus durchaus vergleichbar.

Die zentrale Sensibilisierung ist eine Steigerung der Funktion von Neuronen und Regelkreisen in nozizeptiven Funktionsketten, die sowohl durch Anstiege der Membranerregbarkeit und der synaptischen Effektivität als auch durch eine verminderte Hemmung verursacht wird und stellt eine Manifestation der Plastizität des somatosensorischen Nervensystems in der Reaktion auf Aktivität, Entzündung und Nervenverletzung dar (Latremoliere & Woolf, 2009).

Die Erkenntnis, dass Synapsen eine gebrauchtsabhängige Plastizität entwickeln können, die ihre Stärke oder Effizienz steigert, verbreitete sich nach Woolf (2011) in den frühen 1980'er Jahren. Dieses Phänomen wurde erstmalig im ZNS als kurzanhaltende post – tetanische Potenzierung monosynaptischer IA – Synapseneinströme in Motoneuronen durch Lloyd (1949) beschrieben, etwas, dass sich auf andere Synapsen motorischer Neurone ausbreiten kann. Dieser Entdeckung folgte die Beschreibung des „wind-up“-Phänomens in Neuronen des Hinterhorns durch Mendell & Wall (1965), wo nachgewiesen wurde, dass eine wiederholte niedrigfrequente Stimulation eines Nerven mit konstanter C-Faserstärke einen zunehmenden Anstieg der Auslösung von Aktionspotentialen über die Zeit der Stimulation bewirkt.

Reichling et al. (2013) unterscheiden rein mechanistisch unter zwei Arten chronischer Schmerzen, die sie als Typ I oder Typ II bezeichnen. Der chronische Schmerz vom Typ I ist dabei definiert als akuter Schmerz, der für einen verlängerten Zeitraum bestehen bleibt. Im Gegensatz dazu kommt es beim Typ II zu einem mechanistischen Übergang von der akuten in die chronische Phase des Schmerzsyndroms. Zu diesem Übergang gehört die Beendigung der Schmerzgenerierung durch die initiale Gewebsschädigung und /oder der Wirkverlust von Therapien, mit denen ein akuter Schmerz erfolgreich behandelt werden kann. Die klinische Beobachtung unterstützt diese Unterscheidung.

Als Kandidatenmechanismus für die neuronale Plastizität in primär afferenten nozizeptiven Nervenfasern (Nozizeptoren), durch den ein akutes entzündliches Geschehen oder ein Stressor aus der Umwelt eine lang anhaltende Hypersensitivität als Reaktion auf eine folgende Exposition auf niedrige Konzentrationen eines Entzündungsmediators wurde von der Arbeitsgruppe von Levine das „hyperalgesische Priming“ beschrieben (Reichling et al., 2013). Dieses Phänomen hängt von der Aktivierung von PKC epsilon und einem Wechsel in der intrazellulären Signalkette ab, die die

zytokininduzierte Übererregbarkeit durch PKA allein mit der Wirkung von PKC epsilon verbindet (Dina et al., 2009, Reichling & Levine, 2009).

Chen et al. (2018a) zeigten mit einem Model säuerinduzierter Muskelschmerzen bei Mäusen, dass für neuroplastische Veränderungen, für hyperalgetisches Priming und für die Entwicklung einer chronischen Hyperalgesie der spinale Regelkreis von PKC und ERK (extrazelluläre signalregulierte Kinase) notwendig ist. Die Autoren fanden, dass phosphorylierte ERK-positive Neuronen in der Amygdala, im Rückenmark und in den DRG nach einer ersten Säure-Injektion im Sinne eines Primings hochgefahren werden. Die Hemmung der phosphorylierten ERK intrathekal, nicht aber intracerebroventrikulär oder intramuskulär, vor der ersten Säureinjektion verhinderte die Entwicklung eines durch die zweite Injektion ausgelösten chronischen Schmerzes, was darauf hinweist, dass das hyperalgetische Priming auf Rückenmarksebene stattfindet. Eine intrathekale Injektion eines Antagonisten von PKC, nicht aber von PKA verhinderte die Entwicklung chronischer Schmerzen, die Applikation eines PKC-Agonisten genügte zur Erzeugung verlängerter Schmerzen nach der Säureinjektion. Außerdem war für das Priming das bei Säugetieren vorhandene Ziel der rapamycin-abhängigen Proteinsynthese erforderlich.

Die Überempfindlichkeit (hypersensitivity) der Hinterhorns entsteht durch vermehrte Glutamatfreisetzung durch verletzte und unverletzte primäre Afferenzen, wodurch die glutaminerge Transmission in den Regelkreisen gesteigert und die Aktivität von Neuronen im Hinterhorn verändert wird (Kopach et al., 2015). Eine verminderte GABAerge oder glycinerge Hemmung der Transmission kann zu einer Enthemmung bestimmter Typen von Hinterhornneuronen führen, wie dies für chronischen Schmerz von Gustavson-Vickers et al. (2008) gezeigt wurde.

Zu den Veränderungen der GABAergen Funktion im Hinterhorn gehören ein Verlust der Transmitters selbst, ein Verlust GABAerger Neuronen, eine Verminderung der Effektivität bestimmter GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, eine Unterbrechung des neuronalen Cl<sup>-</sup>-Gradienten, was zur Verminderung der inhibitorischen Hyperpolarisation führt und ein Wechsel bei der Polarität von Effekten von Agonisten und Antagonisten (Kim et al., 2016).

Wichtig ist, dass an der Aufrechterhaltung einer Sensibilisierung auch andere Mechanismen sowohl im peripheren als auch zentralen Nervensystem beteiligt sind, auf die im Weiteren eingegangen werden soll. So konnte nachgewiesen werden, dass die Aktivität der Proteinkinase M (PKM) zeta für die Spätphase der Langzeitpotenzierung bedeutsam ist (Marchand et al., 2011, King et al., 2012).

Locher et al. (2013) stellten fest, dass die Postulate von Wall (1985) zur zeitlichen Dimension neuroplastischer Veränderungen weiterhin gültig sind: (1) Mit einer Latenz von Millisekunden erzeugt die Kombination von afferenten Signalen und deszendierenden Einflüssen eine schnelle und effektive Eingangskontrolle für Noziafferenzen. (2) Mit einer Latenz von Minuten verändern Aktionspotentiale in C-Fasern die Erregbarkeit der peripheren Endigungen und die Aktivität von Schaltkreisen im Rückenmark. (3) Mit einer Latenz von Tagen führt der axonale Transport chemischer Substanzen in C-Fasern aus den geschädigten Arealen zu einer Veränderung der Verschaltungen im Rückenmark und zu einer Ausdehnung der nozizeptiven rezeptiven Felder. (4) Mit einer Latenz von Wochen und Monaten erzeugt die anatomische Degeneration sekundäre Veränderungen in deafferenzierten Zellen mit Atrophie, unkontrollierter Nervensprossung und anormalen Aktionspotentialsequenzen.

Einen Durchbruch im Verständnis der Transformation stellte die erste Beschreibung der **Langzeitpotenzierung (LTP)** im Hippocampus durch Bliss und Lomo 1973 dar, wo ein kurzer hochfrequenter gleichzeitiger Input eine anhaltende Steigerung der Effizienz von Synapsen erzeugte.

Dies war der Beginn einer extensiven und nach Woolf (2011) noch anhaltenden Erforschung der molekularen Mechanismen der synaptischen Plastizität.

Im Rückenmark wurde die LTP erstmalig von Randic et al. (1993) beschrieben, hier stellt die LTP einen Teil des generellen Phänomens der zentralen Sensibilisierung dar. Bereits 1976 hatten Kandel und Mitarbeiter eine Sensibilisierung des Kiemeneinzugsreflexes der Seeschnecke *Aplysia* beschrieben, die mit einer erleichterten Übertragung (Fazilitierung) der Synapse zwischen sensorischen und motorischen Neuronen verbunden war (Brunelli et al., 1976). Diese Befunde waren allerdings als Gedächtnis- oder Lerneffekt und nicht als Schmerzhypersensibilität bei Wirbellosen interpretiert worden.

Woolf (1983) beschrieb, dass ein kurzer (etwa 10 – 20 s), niedrigfrequenter (1 – 10 Hz) Ausbruch von Aktionspotentialen im ZNS, der durch elektrische Stimulation oder natürliche Aktivierung von Nozizeptoren entsteht, die synaptische Effizienz von nozizeptiven Hinterhornneuronen für mehrere zehn Minuten nach Ende dieses Stimulus erhöht. Dieses Phänomen unterscheidet sich vom „wind-up“, der einen progressiv zunehmenden Output während des Ablaufs einer Folge identischer Stimuli (technisch als homosynaptische Potenzierung bezeichnet) darstellt. Nach Eide (2000) gilt bei Menschen die temporale Summation wiederholter schmerzhafter Stimuli als psychophysisches Korrelat des aus Tierversuchen bekannten wind-up's. Die zentrale Sensibilisierung betrifft dagegen die Fazilitierung, d.h. die verbesserte synaptische Leitung, die sich nach dem Ende der konditionierenden Stimulation manifestiert, die einmal angestoßen, für einige Zeit autonom bleibt oder nur einen sehr schwachen nozizeptiven Input braucht, um bestehen zu bleiben. Außerdem beschreibt die zentrale Sensibilisierung einen Zustand, wo der Input in einer Gruppe nozizeptiver sensorischer Fasern (der konditionierende Input) die darauf folgenden Antworten auf andere nicht stimulierte, nicht nozizeptive oder nozizeptive Fasern verstärkt ( diese Form der Fazilitierung wird heterotope Potenzierung genannt, um sie von der homosynaptischen Potenzierung, wo Test- und konditionierender Input der gleiche sind, zu unterscheiden) (Thompson et al., 1993). Die klassische Form der LTP im Hippokampus ist homosynaptisch, die Veränderungen der Effizienz sind auf aktivierte Synapsen beschränkt und stellen eine konvergente Plastizität dar, und obwohl dies eine Erscheinung einiger Aspekte der zentralen Sensibilisierung darstellt, beziehen sich die meisten ihrer klinisch relevanten Merkmale auf ihre divergenten heterosynaptischen Bestandteile (Latremoliere & Woolf, 2009).

Die grundlegende neurobiologische Basis der zentralen Sensibilisierung ist, dass für die meisten zentralen Regelkreise die Eigenschaften des rezeptiven Feldes der Neuronen, definiert als Auslösung von Aktionspotentialen, nur die Spitze des Eisbergs darstellen (Woolf, 2011). Der größte Teil des synaptischen Inputs ist unterschwellig (Woolf & King, 1987, 1989), entweder weil der synaptische Impuls zu schwach ist oder weil die Membranerregbarkeit durch hemmende Impulse reduziert ist. Eine zunehmende synaptische Stärke durch eine verstärkte präsynaptische Freisetzung erregender Transmitter, durch eine verminderte Hemmung oder durch eine gesteigerte Membranerregbarkeit kann aus diesen unterschwelligen Signalen überschwellige Aktionspotentiale machen, was zu einer grundlegenden Veränderung funktioneller Eigenschaften führt (Woolf et al., 1994). Dazu passen Befunde von Pfau et al. (2011), die zeigten, dass ein kurzer intensiver Schmerzreiz zu einer frühen LTP (bzw. LTP1) mit einer Dauer von wenigen Stunden bis zu einem Tag führt, dass es bei empfindlichen Individuen allerdings auf der Basis transkriptionaler Modifikationen zu einer länger anhaltenden LTP (LTP2) kommen kann.

Die Arbeitsgruppen von Sandkühler in Wien konnte nachweisen, dass an Synapsen zwischen primär afferenten C-Fasern und Projektionsneuronen der Lamina I des Hinterhorns durch Applikation von hochfrequenter elektrischer Stimulation in Stärke der C-Faser-Afferenzen eine LTP ausgelöst werden kann. Dabei erfordert diese Form der Stimulation die Anwesenheit von NMDA-Rezeptoren und einen Anstieg des postsynaptischen  $Ca^{++}$ -Spiegels (Sandkühler, 2001, Ikeda et al., 2003). Hebb (1949) hatte dagegen postuliert, dass die Induktion einer LTP die gleichzeitige prä- und postsynaptische Aktivierung erfordert, eine Potenzierung also nur an aktivierten Synapsen erfolgen kann. Diese Form der LTP wird nach Hebb benannt. Wenn die LTP aber nur an stimulierten Synapsen vorkommen würde, wäre sie nur ein Mechanismus einer primären Hyperalgesie. Eine Hyperalgesie tritt aber typischerweise auch in Regionen außerhalb der primären Läsion auf, wo weder eine Aktivierung von Nozizeptoren noch eine periphere Sensibilisierung geschieht. Es ist davon auszugehen, dass die Mechanismen der sekundären Hyperalgesie rein zentraler Natur sind. In einer aktuelleren Publikation dieser Arbeitsgruppe (Naka et al., 2013) konnte gezeigt werden, dass eine synaptische Potenzierung postsynaptisch durch den  $Ca^{++}$ -Einstrom in spannungsabhängigen  $Ca^{++}$ -Kanälen von L-Typ (VGCC) und durch NMDA-Rezeptorkanäle erfolgt. Das bedeutet, dass ein erhöhter  $Ca^{++}$ -Spiegel in Lamina I – Neuronen zu einer nicht-Hebb'schen Form der synaptischen Plastizität führt, ohne aktive oder passive Membraneigenschaften postsynaptischer Neuronen zu beeinflussen.

Kim et al. (2015) nutzten Ganzzell-patch-clamp-Techniken um in Hinterhornpräparaten von Mäusen Neuronen des Tractus spinothalamicus (STTn) und GABAerge Neuronen (GABAn) zu identifizieren und darin exzitatorische postsynaptische Ströme zu erzeugen. Die afferente Stimulation mit verschiedenen Parametern erzeugte eine LTP (Langzeitpotentierung) in STTn und eine Langzeithemmung (LTD) in GABAn, wobei beides durch die Applikation eines NMDA-Rezeptorantagonisten blockiert wurde. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der intensive sensorische Input zu einem NMDA-Rezeptor-abhängigen intrazellulären Kalziumanstieg sowohl in STTn als auch GABAn führt, aber eine gegensätzliche synaptische Plastizität erzeugt.

Neuere Untersuchungen belegen, dass neben der aktivitätsabhängigen synaptischen Plastizität auch Veränderungen von Mikroglia, Astrozyten, Spaltverbindungen („gap junctions“), Membranerregbarkeit und Gentranskription zur Aufrechterhaltung der zentralen Sensibilisierung beitragen können (s. Woolf, 2011).

Woolf (2011) weist darauf hin, dass eine wichtige Folgerung dieser frühen Grundlagenforschung in der Möglichkeit besteht, dass der Schmerz, den wir empfinden, nicht notwendigerweise mit der Anwesenheit eines peripheren noxischen Stimulus verbunden sein muss. Wir lernen aus unserer täglichen Erfahrung in der Beziehung zu unserer Umwelt, Schmerz als Hinweis auf die Existenz eines schädlichen Stimulus zu interpretieren, und darin besteht tatsächlich seine Schutzfunktion. Die zentrale Sensibilisierung hat eine andere Dimension, in der das ZNS Schmerz verändern, verzerren oder verstärken kann, es kann dessen Stärke, Dauer und räumliche Ausdehnung in einer Art und Weise verstärken, dass der Schmerz nicht länger direkt die spezifischen Qualitäten peripherer noxischer Stimuli abbildet, sondern eher den speziellen Funktionszustand von Regelkreisen im ZNS.

Für die Entstehung eines nozizeptiven Schmerzes ist ein nozizeptiver Stimulus notwendig. Mit der Entdeckung des zentralen Schmerzes stellte sich heraus, dass zur Schmerzentstehung kein ausreichender nozizeptiver Stimulus erforderlich ist. Wird die Erregbarkeit bzw. der Ertrag (gain) von Neuronen des „Schmerz – Leitungsweges“ gesteigert, können diese auch durch niedrigschwellige, harmlose Reize aktiviert werden. Als Konsequenz kann Schmerz unter diesen Umständen das Äquivalent einer illusorischen Wahrnehmung werden, eine Empfindung der exakt gleichen Qualität,

wie sie durch einen realen noxischen Stimulus ausgelöst wird, nur dass dieser Stimulus fehlt. Das bedeutet jedoch nicht, dass dieser Schmerz nicht real ist, sondern nur, dass er nicht durch noxische Stimuli ausgelöst wird (Woolf, 2011).

Im Folgenden soll auf einige Aspekte dieser Prozesse genauer eingegangen werden.

Nach einer Verletzung oder bei chronischen Entzündungen finden entlang der Nervenbahn von der Peripherie zum Zentralnervensystem chemische und anatomische Veränderungen statt, die zu funktionellen Veränderungen führen (Woolf & Salter, 2000, Beck, 2007, Borsook et al., 2007).

## **Glia**

Zu den Gliazellen des ZNS gehören nach McMahon et al. (2005) Mikroglia, Oligodendrozyten und Astrozyten, während Makrophagen und Monozyten, obwohl sie die gleichen Oberflächenmarker wie die Mikroglia exprimieren, aus der Peripherie stammen.

Die **Mikroglia** besteht aus makrophagenähnlichen Zellen im ZNS, die von Monozyten des Knochenmarks abstammen, die während der perinatalen Entwicklung migrieren und im ZNS heterogen verteilt sind (Ji et al., 2013). Unter normalen Umständen ist die Mikroglia nicht so ruhend, wie viele Forscher annahmen, da die Mikroglia ihre Umgebung aktiv durch ihre verzweigten Fortsetze wahrnimmt (Nimmerjahn et al., 2005, Raivich, 2005, Hanisch & Kettenmann, 2007)

Es gibt zunehmend Beweise für die Hypothese, dass die Mikroglia, welche von einigen Autoren auch als ruhende Makrophagen des ZNS angesehen wird, eine Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung von einer Anzahl chronischer Schmerzzustände spielt (Araque et al., 1999, DeLeo & Yersinski, 2001, Watkins & Maier, 2003, Tsuda et al., 2005, Clark et al., 2007, Ji et al., 2013).

Die Mikroglia wird in parenchymale und perivaskuläre Mikroglia unterteilt. Oligodendrozyten werden als Satellitenzellen bezeichnet, wenn sie in enger Nachbarschaft zu Zellkörpern liegen, im peripheren Nervensystem werden sie als Schwann'sche Zellen bezeichnet. Unter normalen Umständen ruht die zentrale Glia. Unter bestimmten Umständen, zu denen einige Schmerzzustände gehören, kommt es zur Hypertrophie von Mikroglia und Astrozyten mit gleichzeitiger gesteigerter Produktion einer Vielzahl von entzündungsfördernden Zytokinen, Chemokinen und anderen potentiell schmerzauslösenden Substanzen (McMahon et al., 2005). An der Aktivierung der Mikroglia ist bei Verletzungen von Nerven das Chemokin CCL2 beteiligt.

**Astrozyten** sind die häufigsten Zellen im ZNS, historisch wurden sie als Unterstützerzellen angesehen. Astrozyten spielen diverse aktive Rollen bei akuten und chronischen neuronalen Erkrankungen wie Anfallsleiden, Schlaganfällen und Durchblutungsstörungen (Kimmelberg & Nedergaard, 2010). Im Unterschied zu Mikroglia und Oligodendrozyten formen Astrozyten physikalisch gekoppelte Netzwerke mittels Spaltverbindungen (gap junctions), die unter anderem die interzelluläre Übersetzung (transmission) von  $Ca^{2+}$ -Signalen und den Austausch von Cytosolbestandteilen erleichtern und in Astrozyten-Netzwerken Oszillationen der Ionenpermeabilität aufweisen. Die Kommunikation durch Spaltverbindungen erfolgt durch homo- und heteromere Verbindungen von Halbknälen (hemichannels) wie Connexin-43, dem in Astrozyten vorherrschenden Connexin (Chen et al., 2012). Im Ruhezustand bilden Astrozyten ein sich nicht überlappendes Gitternetz, diese Form geht beim Wechsel in einen aktiven Status verloren (Oberheim et al., 2008). Außerdem haben Astrozyten extensive Kontakte sowohl mit Synapsen als auch mit zerebralen Blutgefäßen und kontrollieren den Anstieg des Blutflusses bei synaptischer Aktivität.

Es wird geschätzt, dass ein einzelner Astrozyt 140000 Synapsen und 4 bis 6 neuronale Somata umgibt und bei Nagern 300 bis 600 neuronale Dendriten kontaktiert (Ji et al., 2013). Ein enger Kontakt mit Neuronen und Synapsen macht es für Astrozyten möglich, Neuronen nicht nur zu unterstützen und ernähren, sondern die externe chemische Umwelt während synaptischer Transmissionen auch zu regulieren. Da die Glia zum einen auf neuronale Aktivität mit einer Erhöhung ihrer internen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration und die Freisetzung chemischer Transmitter aus der Glia selbst reagiert und zweitens gliale Transmitter eine Feedbackregulation neuronaler Aktivität und synaptischer Stärke verursacht, werden nach einer aktuellen Theorie Astrozyten als Teil einer „dreiteiligen Synapse“ angesehen, wobei Astrozyten zusätzlich zu prä- und postsynaptischen Anteilen aktiver Teil synaptischer Prozesse sind (Araque et al., 1999).

Nach Ji et al. (2013) haben neue Forschungsergebnisse allerdings die Rolle der  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel in Astrozyten im erwachsenen Gehirn in Frage gestellt. Sicher ist ihre Bedeutung für die Erhaltung einer Kaliumhomöostase. Da die extrazelluläre Kaliumkonzentration wichtig für das Ruhemembranpotential und damit für die neuronale Aktivität ist, können neuronale Netzwerke durch die aktive  $\text{K}^+$ -Aufnahme durch Astrozyten einfach und schnell reguliert werden (Wang et al. 2012d).

Diverse Studien haben nachweisen können, dass Astrozyten für die Entstehung und Aufrechterhaltung entzündlicher und neuropathischer Schmerzen von Bedeutung sind (Ji et al., 2013), Tsuda et al. (2011) konnten nach einer Spinalnervligatur eine Proliferation von Astrozyten im Rückenmark nachweisen, wurde diese Proliferation gehemmt, kam es zu einer Abnahme des neuropathischen Schmerzes.

**Satellitengliazellen** sind die markanten Gliazellen im peripheren Nervensystem (PNS). Sie werden nicht nur in sensorischer Glia (DRGs und Trigeminusganglien) gefunden, sondern auch in sympathischen und parasympathischen Ganglien. So wie Schwann'sche Zellen stammen Satellitengliazellen von Zellen des Neuralrohrs (neural crest) ab und bilden dünne Zellschichten, die die individuellen Neuronen umschließen. Wie Astrozyten bilden sie den zellulären Marker GFAP (glial fibrillary acidic protein) und Spaltverbindungen (gap junctions). Die Anzahl von Satellitengliazellen in DRGs ist viel geringer als die von Astrozyten im Rückenmark. Im Unterschied zu Astrozyten kontaktiert jede Satellitengliazelle jeweils nur ein Neuron, der Abstand zum jeweiligen Neuron beträgt aber nur 20 nm, was enge Interaktionen zwischen beiden erlaubt (Hanani, 2005).

Nach schmerzhaften Verletzungen werden Satellitengliazellen aktiviert und sie spielen eine aktive Rolle in der Entwicklung anhaltender Schmerzen. Bei anhaltenden entzündlichen und neuropathischen Schmerzen weisen diese Zellen vermehrte Kopplungen auf (Hanani et al., 2002, Dublin & Hanani, 2007, Chen et al., 2008b, Zhang et al., 2009c, Jasmin et al., 2010, Liu et al., 2012b). Lim et al. (2017) konnten zeigen, dass die Entwicklung von neuropathischen Schmerzen nach Nervenverletzungen durch die Aktivierung der Mikroglia des Rückenmarks geschieht, welche wiederum von der IKK/NF-kappa-B-abhängigen Aktivierung von Satellitengliazellen abhängt.

Als umfassende weiterführende Arbeit sei auf Ji et al. (2013) in einem Sonderheft der Zeitschrift Pain verwiesen.

## **Chemokine**

Chemokine sind eine große Familie von chemotaktischen Zytokinen, deren mehr als 50 Mitglieder strukturell zu einer der 4 Untergruppen C, CC, CXC und CX3C gehören. Chemokine und die durch Chemokine vermittelte Zellmigration spielen eine Schlüsselrolle in der Bewegung und Homöostase

von Leukozyten. Außerdem sind Chemokine bei Entzündungen und einer Reihe von Erkrankungen für Granulations- und Degranulationsprozesse sowie für mitogene und apoptotische Effekte verantwortlich (Premack & Schall, 1996, Gerard & Rollins, 2001, Thelen, 2001, Hegewald et al., 2012). Ein Chemokin, das RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted) oder CCL5 (C-C-Motiv-Ligand-5) genannt wird und seine Rezeptoren spielt nach Kepler et al. (2013) eine wichtige Rolle in der Entzündungskaskade, es wurde auch in schmerzhaften Bandscheiben nachgewiesen.

Ruhende Mikroglia des Rückenmarks reagiert schnell auf Verletzungen des Nervensystems, indem die Synthese und Expression von Zelloberflächerezeptoren und die Freisetzung einer Reihe von proinflammatorischen Zytokinen einschließlich IL-1 beta, TNF alpha, TNF alpha – Rezeptoren und p38 gesteigert wird (Giulian et al., 1986, Benveniste et al., 1994, Chauvet et al., 2001, Svensson et al., 2003, Ohtori et al., 2004, Marchand et al., 2005, McMahon et al., 2005, Tsuda et al., 2005). Dies geschieht gleichzeitig zu dramatischen Veränderungen in den Neuronen des Rückenmarkshinterhorns, die zu einer bemerkbaren zentralen Sensitivität und zu einer veränderten Reaktion auf schädliche und unschädliche Reize führt (Clark et al., 2007). Damit kommt der Mikroglia eine wichtige Rolle bei der zentralen Schmerzleitung zu (Svensson et al., 2003). Clark et al. (2007) wiesen nach einer Nervenverletzung eine Aktivierung der ipsilateralen Glia nach 14 Tagen und der kontralateralen Glia nach 50 Tagen nach, während eine Aktivierung bei einer chemisch induzierten Entzündung von der Art der Noxe abhing.

Aktivierte Mikroglia ist durch eine spezifische Morphologie, Proliferation, eine gesteigerte Expression von Markern und Rezeptoren der Zelloberfläche und eine veränderte Funktion wie Migration zur Stelle der Schädigung, Phagozytose und Produktion und Freisetzung proinflammatorischer Substanzen charakterisiert (Gehrmann et al., 1995). Unter den gleichen Bedingungen werden Astrozyten aktiviert, die durch Hypertrophie und die Produktion von GFAP (glial fibrillary acidic protein) gekennzeichnet sind, funktionell ist diese Aktivierung durch die gesteigerte Produktion verschiedener Wachstumsfaktoren und einer sehr spezifischen Klasse von Zytokinen, den gpl 130 – Liganden wie IL – 6 ,CNTF usw. gekennzeichnet (Echeverry et al., 2008). Untersuchungen von Echeverry et al. (2008) zeigen, dass die Verletzung eines peripheren Nervens eine zeitige und vorübergehende Zellproliferation im Rückenmark ipsilateral zur Nervenläsion verursacht, deren Maximum am 3. Tag auftritt. Die Mehrzahl der proliferierenden Zellen war Iba-1+ -Mikroglia zusammen mit einigen NG2+ - Oligodendrozytenvorläuferzellen und GFAP+ - Astrozyten. Außerdem fanden Echeverry et al. (2008) eine enge zeitliche Korrelation zwischen der Mikrogliaproduktion im Hinterhorn des Rückenmarks und einer abnormalen Schmerzantwort, was auf die Beteiligung der neuen Mikroglia an der Entstehung neuropathischer Schmerzen hinweist.

Aktivierte Gliazellen setzen Zytokine und BDNF (brain-derived neurotropic factor) frei, was wiederum die Gliazellproliferation anregt (Garrison et al., 1994, Colburn et al., 1999, Watkins & Mayer, 2002). Damit ist ein positiver Rückkopplungsmechanismus für die Gliaproliferation über Zytokine gegeben (Benveniste et al., 1994, Inoue, 2006).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die **p38 MAP Kinase** in der hyperaktiven Mikroglia des Rückenmarks aktiviert wird. (Kim et al., 2002, Jin et al., 2003, Schafers et al., 2003, Tsuda et al., 2004). Die sekundäre Biogenese von Zytokinen wie TNF alpha wird dabei durch die p38 MAP – Kinase gesteuert (Lee et al., 1994, Widman et al., 1999). Kumar et al. (2003) konnten nachweisen, dass die bei Neuropathien gesteigerte Produktion inflammatorischer Zytokine durch p38 – Hemmer blockiert werden kann. Moss et al. (2007) zeigten, dass für die Aktivierung der Mikroglia, die für die

Entstehung von neuropathischem Schmerz notwendig ist, ein bestimmter Reifegrad erforderlich ist, der zumindest bei neugeborenen Ratten nicht vorliegt. Ito et al. (2007) konnten nachweisen, dass aktivierte p38 MAP – Kinase erst nach einer Läsion der Bandscheibe oder Kompression der Cauda equina in der Mikroglia und in Schwann'schen Zellen nachweisbar ist und dass eine Hemmung von p38 im Tiermodell zu einer Reduktion der Allodynie führt (siehe auch Kap. 2.2.2).

### **Langzeitpotenzierung (LTP)**

Die Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeithemmung (LTD) der erregenden synaptischen Transmission sind verbreitete Phänomene, die an möglicherweise jeder erregenden Synapse des Zentralnervensystems von Säugetieren vorkommen. Nach Sandkühler (2007) ist die LTP als lang anhaltende, aber nicht notwendigerweise irreversible Steigerung der synaptischen Stärke definiert (Bliss & Collingridge, 1993, Bear & Malenka, 2004). Als synaptische Stärke („synaptic strength“) wird das Maß („magnitude“) der postsynaptischen Antwort (d.h. das postsynaptische Potential bzw. die postsynaptische Spannung („current“), aber nicht die Auslösung von Aktionspotentialen) als Antwort auf ein präsynaptisches Aktionspotential bezeichnet (Sandkühler, 2007).

Bei der Beschreibung von LTP und LTD ist es notwendig zu definieren, an welchen spezifischen Synapsen zu welchem Entwicklungszeitpunkt dieses Phänomen untersucht wird und welche Trigger z.B. über NMDA – Rezeptoren oder metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluRs) wirken (Malenka & Bear, 2004).

Die ubiquitär verbreitete Langzeitverstärkung stellt eine Form der Neuroplastizität dar (Neugebauer, 2007), die eine große Rolle beim Lernen und Gedächtnis spielt (Bliss & Collingridge, 1993). Nach Malenka & Bear (2004) kann die NMDA – Rezeptor – abhängige LTP in eine frühe, bis etwa 60 min dauernde und eine proteinsyntheseabhängige späte Phase unterteilt werden. Die Kurzzeitpotenzierung der synaptischen Stärke hält weniger als eine halbe Stunde an (Sandkühler, 2007). Die synaptische Aktivierung von NMDA – Rezeptoren während der postsynaptischen Depolarisation führt zum Einfließen von  $Ca^{++}$  und einem Anstieg des intrazellulären Calciums. Als ein Mediator dieses Prozesses, d.h. als ein Protein oder Faktor, der unter allen experimentellen Bedingungen für die Erzeugung einer LTP erforderlich ist, gilt die Calcium/Calmodulin - abhängige Proteinkinase II (CaMKII). Außerdem spielen andere Proteinkinasen (wie die cAMP – abhängige Proteinkinase (PKA), die die ERK's (extrazellulär signal-regulierten Kinasen) aktivierende Kaskade der MAPK (mitogen-aktivierte Proteinkinase), die Phosphatidylinositol – 3 Kinase und die Tyrosinkinase Src) wichtige Rollen in der Induktion der LTP. Die MAPK haben multiple Isoformen wie ERK1, ERK2, ERK5, p38 alpha bis delta, JNK1 bis 3 (Johnson & Lapadat, 2002). An der Regulation der ERK's sind wiederum die früher zu den Opiatrezeptoren gerechneten sigma-1- Rezeptoren beteiligt (de la Puente et al., 2009, Drews & Zimmer, 2009). In der Spätphase der LTP kommt es zu morphologischen Veränderungen der Synapsen, wozu die Bildung neuer Dendriten und die Vergrößerung bestehender Dendriten bis zur Teilung in neue Synapsen gehören (Abraham & Williams, 2003, Malenka & Bear, 2004, Matsuzaki et al., 2004).

Die Plastizität im Rückenmarkshinterhorn kann zur Schmerzentwicklung nach Verletzung peripherer Nerven beitragen. Zur Familie der die postsynaptische Dichte bestimmenden Proteine gehören Shank-Proteine (shank – Ankerschaft), die sich durch multiple interaktive Domänen mit anderen Gerüstproteinen, ionotropen und metabotropen Glutamatrezeptoren und anderen Bestandteilen des Zytoskeletts verbinden (Valtschanoff & Weinberg, 2001). Miletic et al (2010) konnten zeigen, dass es nach einer leichten Nervenligation zu einer zeitigen Akkumulation des Shank-1 – Proteins kommt.

Nach Gao et al. (2010) sind spinale JNK, speziell JNK1 für die Aufrechterhaltung von Entzündungsschmerz und, gemeinsam mit Astrozyten, für die mechanische Allodynie und kontralateralen Schmerz wichtig.

An der LTP sind jedoch nicht nur NMDA- sondern auch unabhängig davon AMPA – Rezeptoren beteiligt (Youn et al., 2008). AMPARs (alpha – amino – 3 hydroxy – 5 – methylisoxazol – 4 – propionic – Säure – Rezeptoren) gehören zu den Glutamaterezeptoren (GluR) und stellen ein Heteromer aus GluR 1 – 4 dar, sie steuern die schnelle erregende synaptische Transmission in ZNS und Rückenmark. Nur der Glutamaterezeptor-2 verhindert den  $Ca^{++}$  - Einstrom durch den AMPAR (Burnashev et al., 1992). GluR-2 ist im ZNS weit verbreitet, nur eine Gruppe von Neuronen, vorwiegend GABA-erge Interneuronen, bildet calciumdurchlässige AMPARs (Geiger et al., 1995). Die zentrale Sensibilisierung hängt von der Lokalisationsveränderung von AMPAR – Untereinheiten in Neuronen des Hinterhorns ab (Latremoliere & Woolf, 2009, Kopach & Voitenko, 2013), die Zunahme der Schmerzen bei anhaltender Entzündung kann auf die in Synapsen zwischen afferenten Neuronen und Hinterhornneuronen nachgewiesenen Internalisierung von GluR-2-enhaltenden AMPARs und auf die Einfügung von GluR-2 – freien AMPARs in extrasynaptische Membranen zurückzuführen sein.

Obwohl bislang (Kopach et al., 2015) die Art der Neuronen mit Internalisierung von GluR-2-enhaltenden AMPARs nicht bekannt ist, wurde die entzündungsbedingte Einfügung von GluR-1-enhaltenden AMPARs in extrasynaptische Regionen in Lamina II – Neuronen beobachtet, die sich durch intrinsisch tonisches Feuern auszeichnen (Kopach et al., 2011, 2013). Dies führt zu der physiologisch relevanten Vermutung, dass es unter pathologischen Bedingungen neuronentypische Veränderungen der Wanderung (trafficking) von AMPAR gibt.

Die meisten Lamina II – Neuronen mit dem tonischen Erregungsmuster sind GABAerg, während diejenigen mit einem Kalium-Kanal-Typ A – verwandten Muster anscheinend erregende glutaminerge Interneuronen sind (Kopach et al., 2015). Bei einer verletzungsbedingten Neuropathie wurde eine gesteigerte erregende synaptische Aktivität in verschiedenen Neuronentypen des Hinterhorns gefunden, nicht jedoch in denen mit einem tonischen Erregungsmuster (Balasubramanian et al., 2006, Gustavson-Vickers et al., 2008, Chen et al., 2009). Bei entzündungsbedingten Schmerzzuständen konnten Kopach et al. (2015) in Hinterhornneuronen eine gesteigerte synaptische Erregung nachweisen, die mit einer differentiell verschobenen Balance zwischen Erregung und Hemmung und einer veränderten postsynaptischen Funktion von AMPARs in verschiedenen Arten von Lamina II – Neuronen verbunden ist.

Youn et al. (2008) wiesen bei GluR-2 – defizienten Mäusen bei peripheren Schmerzreizen eine vermehrte Expression kalziumdurchlässiger AMPARs nach, was zu einer signifikanten Verstärkung erregender postsynaptischer Weiterleitung durch LTP führte. Dieser Prozess lies sich auch bei Blockade von NMDA – Rezeptoren und Kalziumkanalblockern vom L – Typ nachweisen. An der spinalen LTP durch die Erhöhung des GluR-1/GluR-2 – Verhältnisses, welches im Entzündungsmodell zuerst in oberflächlichen Schichten des Hinterhorns und in alpha-2 – Motoneuronen und mit zeitlicher Verzögerung dann auch in tiefen Schichten des Hinterhorns nachweisbar ist, ist nach Untersuchungen von Choi et al. (2010) der aus Gliazellen freigesetzte TNF alpha beteiligt.

Bei einer hochfrequenten elektrischen Stimulation konnten heterosynaptische Interaktionen als vorherrschender Mechanismus der LTP gezeigt werden (Klein et al., 2008). Nach Staud (2007) ist dafür eine Stimulationsfrequenz von mehr als 33 Hz erforderlich. Eine hochfrequente elektrische Reizung von peptidergen primär nozizeptiven C – Fasern führt nach Liu und Sandkühler (1997) durch LTP zu einer erhöhten exzitatorischen Transmission im Rückenmark, was als „zentrale Sensitisierung“

bezeichnet wird (Woolf, 1983). Lang et al. (2007) fanden allerdings, dass durch hochfrequente elektrische Stimulation der Haut die Schmerzschwelle für mechanische Reize, nicht aber für thermische Reize gesenkt wird.

Zieglgänsberger (2007) weist darauf hin, dass die Langzeitverstärkung auch durch niederfrequente Reizung ausgelöst werden kann, was bedeutet, dass auch schwächere Schmerzreize in der Lage sind, die Reaktionsbereitschaft von Komponenten der Schmerzmatrix nachhaltig zu verändern. Dies wird durch Untersuchungen von Mense (2007) bestätigt, der zeigen konnte, dass sogar unterschwellige synaptische Potentiale in Hinterhornneuronen dafür ausreichen.

Eine Form der LTP ist an der Modulation der zentralen Schmerzverarbeitung beteiligt, wo sie zu einer erhöhten Aktivität (responsiveness) spinaler Hinterhornneurone führt (Randic et al., 1993, Sandkühler, 2000, Ikeda et al., 2003). In der Frühphase kommt es zu einer Proteinkinase-A-abhängigen Phosphorylierung von NMDA – Rezeptoren, während die Spätphase von der Proteinsynthese abhängt, wobei der Mechanismus für diesen Wechsel noch unklar ist (Neugebauer, 2007). Nach Beck (2007) kommt es als Folge der Anflutung von Neurokinen zur Freisetzung von Neutrophinen (BDNF und NT 3/5). Als wesentliche Gene, die im Sinne eines Second Messenger Systems aktiviert werden, gelten nach Beck (2007) c-jun und c-fos, am Ende dieser Entwicklung steht dann eine Destabilisierung der Zellmembran und Veränderungen der NMDA – Rezeptoren. Interessanterweise fanden Klauenberg et al. (2008), dass es bei depressiven Patienten unabhängig von Schmerzen zu einer gesteigerten wind – up – Rate kommt.

Eine andere Form der LTP stellt die präsynaptische cAMP – abhängige, NMDA – unabhängige LTP an Axonen spezieller Zellen („Mossy – Fasern“) in verschiedenen Hirngebieten, u.a. auch in corticothalamischen Synapsen dar, die durch einen Anstieg des präsynaptischen Calciums und einer gesteigerten präsynaptischen Glutamatfreisetzung ausgelöst wird und mit einer gesteigerten Transmitterfreisetzung und möglicherweise mit der Rekrutierung neuer oder vorher ruhender Synapsen einhergeht (Malenka & Bear, 2004)

### **Lagzeithemmung (LTD)**

Das Modell der synaptischen Langzeithemmung hat das „Gate-control“-Modell abgelöst (Klein et al., 2004, Sandkühler et al., 1997). Dieses Modell beruht darauf, dass insbesondere in der Lamina I im extrazellulären Raum zwischen afferenter Faser und WDR – Neuron durch von segmentalen Interneuronen freigesetzte GABA ein Kaliumchloridkanal geöffnet wird, durch den Chlorid nach innen fließt, was zu einer verminderten Erregbarkeit der Zelle führt. Zur Erhaltung dieses Chloridgradienten wird Chlorid aktiv durch den Kaliumchlorid-Kotransporter 2 (KCC2) zurückgepumpt, was bei einer Überforderung der Nervenzelle gestört ist. Da durch die weiterhin freigesetzte GABA der Kaliumchloridkanal offen gehalten wird, kommt es zu einer Umkehr des Chloridgradienten, was zu einer gesteigerten Erregbarkeit der Zelle führt. Ein hemmender Neurotransmitter ist damit zu einem erregenden Neurotransmitter geworden (Heinke & Sandkühler, 2005, Sandkühler, 2000, 2007). Während der frühen Hirnentwicklung führt die Aktivierung des GABA-A-Rezeptors durch die Wirkung des Natrium-Kalium-Chlorid-Cotransporters (NKCC) zu einer Erregungsförderung (Ben-Ari, 2002). Während der Hirnreifung nimmt die Expression von KCC2 kontinuierlich zu und KCC2 ersetzt NKCC, was zu einer hemmenden Wirkung des GABA-A-Rezeptors führt. Bei einer Nervenverletzung führt die Freisetzung von BDNF (brain-derived neurotrophic factor) zu einer mit einer Trk-B (Tyrosinkinase B) vermittelten mit reduzierter KCC2 – Synthese verbundenen Störung der Anionenhomöostase (Price et al., 2005, Miletic & Miletic, 2008).

Kim et al. (2016) fanden, dass GABA<sub>A</sub>-Agonisten und positive allosterische Modulatoren die mechanische Hypersensibilität bei einem akuten Geschehen reduzieren, nicht aber während der Erhaltungsphase des hyperalgetische Prmings. GABA-Antagonisten fördern in der Übergangsphase zum chronischen Schmerz die Schmerzhemmung. In dieser Phase kommt es zu einer gesteigerten Expression von Neuroligin-2, welches die GABAerge Plastizität in dieser Phase reguliert.

Grasshoff (2007) weist darauf hin, dass es auch im Vorderhorn GABA-erge Neuronen gibt, die auf erregenden und auch auf hemmenden Interneuronen liegen, was für eine pharmakologische Beeinflussung beachtet werden muss.

Eine Abschwächung von Interneuronsystemen, die gamma – Aminobuttersäure (GABA) und das vorwiegend auf Rückenmarksebene wirksame Glycin als hemmende Überträgerstoffe verwenden, kann zur Verstärkung der Schmerzempfindlichkeit führen und die Entstehung chronischer Schmerzen begünstigen. Zieglängsberger (2007) weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die durch Glycinrezeptoren vermittelten hemmende Effekte durch Prostaglandine (PGE<sub>2</sub>) sehr spezifisch unterdrückt werden. Dies ist nach Handwerker (2007) eine Erklärung für die zentralnervöse Wirkung von NSAR und Coxiben.

### **„wind-up“**

LTP und „wind-up“ sind physiologische Prozesse im Rückenmark, die hauptsächlich auf eine zeitliche Summation von C-Faser- Afferenzen, die eine Zunahme von Aktionspotentialentladungen im 2. Neuron verursachen, zurückzuführen ist (Woolf, 1996, Li et al., 1999, Herrero et al., 2000). Woolf (1996) weist ausdrücklich darauf hin, dass wind-up im Gegensatz zur LTP eine sehr niedrige Erregungsfrequenz zur Entstehung benötigt und sich nur in Zuge wiederholter Erregungen (Inputs) manifestiert. LTP erfordert dagegen einen kurzen, hochfrequenten Input und manifestiert sich als potenzierte Antwort auf folgende Erregungen über einen längeren Zeitraum.

Eine wiederholte thermische oder elektrische Stimulation von C-Fasern führt dabei zu einem kontinuierlichen Anstieg neuronaler Antwortreaktionen (Coste et al., 2008).

Woolf (1996) weist darauf hin, dass wind-up zu einer zentralen Sensibilisierung führt, jedoch nicht jede zentrale Sensibilisierung durch wind-up ausgelöst wird.

### **zentrale Sensibilisierung**

Die zentrale Sensibilisierung stellt dagegen das Ergebnis einer gesteigerten Erregbarkeit von Neuronen des Rückenmarks dar (Woolf, 1983), was sich auf dem Niveau einer einzelnen Zelle in einer Veränderung des rezeptiven Feldes mit Reduktion ihrer Erregungsschwelle, Erhöhung ihrer Erregbarkeit und ihrer räumlichen Ausdehnung und die Einbeziehung neuer Inputs ausdrückt (Woolf, 1996). Sandkühler (2007) weist darauf hin, der Ausdruck „zentrale Sensibilisierung“ in der Literatur in mindestens zwei verschiedenen Definitionen gebraucht wird, die von einigen Autoren sogar in einer Arbeit vermischt werden, was zu Verwirrung führen kann. Einige Autoren benutzen den Ausdruck „zentrale Sensibilisierung“ als Oberbegriff für alle Formen von Veränderungen im Zentralnervensystem, die letztendlich zu einer gesteigerten Schmerzwahrnehmung führen.

Die Arbeitsgruppe für Taxonomie der IASP (Internationale Vereinigung zum Studium des Schmerzes) definiert „zentrale Sensibilisierung“ als gesteigertes Antwortverhalten nozizeptiver Neuronen des ZNS auf ihren normalen afferenten Einstrom. Nozizeptive Neuronen im ZNS können allerdings sehr

verschiedenen und auch antagonistischen Funktionen dienen, die nicht alle mit der Schmerzwahrnehmung verbunden sind. Einige nozizeptive Neuronen wirken erregend, andere hemmend, spinale nozizeptive Neuronen können zu verschiedenen Hirnarealen projizieren. Andere nozizeptive Neuronen projizieren segmental zu Motoneuronen und wieder andere sind Interneuronen ohne bisher bekannte Funktion. Eine bemerkenswerte Ausnahme sind nach Sandkühler (2007) stellen diejenigen nozizeptiven Neuronen der Lamina 1 dar, die den NK 1 – Rezeptor für Substanz P exprimieren, viele davon projizieren supraspinal. Werden diese Neuronen selektiv zerstört, können weder Entzündung noch Neuropathie zu einer voll ausgeprägten Hyperalgie führen, während gleichzeitig aber akute Schmerzreaktionen nicht beeinflusst werden (Mantyh et al., 1997, Nichols et al., 1999). Einige Formen der „zentralen Sensibilisierung“ in der Definition der IASP können also zu Hyperalgesie und/oder Allodynie beitragen, während andere eher das Gegenteil wie eine Feedback – Hemmung oder eine endogene Schmerzkontrolle bewirken (Sandkühler, 2007).

Dickie et al. (2019) beschreiben 2 Arten exzitatorischer Interneuronen nach der Expression von GRP (gastrin-releasing peptide) oder SP (Substanz P). SP-Zellen korrespondieren mit radialen Zellen, die ein verzögertes Firing (Feuern) aufweisen, während GRP – Zellen ein transienten oder single-spike (einzelnen Entladungen) Firing aufweisen und mit sogenannten transienten zentralen Zellen verbunden sind. Die meisten SP – Zellen, aber nur wenige GRP-Zellen reagieren auf Noradrenalin oder Serotonin, umgekehrt ist die Reaktion auf den mu-Opioidrezeptor DAMGO.

Sowohl wind-up als auch die zentrale Sensibilisierung lassen sich durch NMDA – Antagonisten, Neurokininrezeptor – Antagonisten und Opiate verhindern. Während der Summation elektrischer Potentiale, die das wind-up auslösen, kommt es zu einer zunehmenden Depolarisierung der Zelle, die durch die Reduktion der zur Erreichung einer Aktionspotentialschwelle erforderlichen Ladungsmenge die Entladung von Aktionspotentialen zunehmend steigert; durch die kumulative Depolarisation kommt es aber auch zu einem substantiellen Anstieg des intrazellulären Calciums (MacDermott et al., 1986). Dies geschieht nur teilweise als Ergebnis einer einen direkten Calciumstrom erlaubenden Öffnung des Ionenkanals des NMDA – Rezeptors, teilweise als Ergebnis der Aktivierung spannungsabhängiger Calciumkanäle und teilweise als Resultat der Aktivierung von G – Protein – gekoppelten Neurokininrezeptoren, durch die intrazelluläre Calciumspeicher entleert werden (Heath et al., 1994). Eine Anhebung des intrazellulären Calciumspiegels führt zur Aktivierung einer Anzahl von Kinasen, deren wichtigste die Proteinkinase C ist, die wiederum den NMDA – Rezeptor phosphoryliert und damit seine Blockierung durch Magnesium aufhebt (Chen & Huang, 1992). Damit kann der NMDA – Rezeptor Glutamat binden, was zu einem Ladungseinstrom führt, die Glutamatsensibilität erhöht und bisher unterschwellig Reizen erlaubt, Aktionspotentiale auszulösen, wodurch eine Überempfindlichkeit des Systems entsteht.

Auch Neuronen der tiefen Laminae des Hinterhorns können in Antwort auf einen nozizeptiven afferenten Input lang anhaltend feuern (Woolf & King, 1987). Unter experimentellen Bedingungen chronischer Schmerzen ist diese Aktivität stark erhöht, was die Weiterleitung nozizeptiver Informationen an das Gehirn verstärkt (Palecek et al., 1992). Kim et al. (2008) konnten nachweisen, dass durch eine Stimulation von afferenten Synapsen tiefer Hinterhornneurone ein langanhaltenden Anstieg ihrer intrinsischen Erregbarkeit verursacht. „Intrinsic excitability“ ist dabei als die Entstehung eines Aktionspotentials in Reaktion auf ein ankommenden Signals definiert.

### **ROS (reactive oxygen species)**

Lee et al. (2007) konnten nachweisen, dass **freie Sauerstoffradikale** an der Entwicklung einer mechanischen Hyperalgesie bei einer zentralen Sensibilisierung beteiligt sind. Sowohl die

systemische als auch die intrathekale Injektion von Antioxidantien führte zu einer signifikanten Reduktion der Hyperalgesie im Tiermodell der Entzündung (Hacimuftoglu et al., 2006). Eine Nervenligatur an der Ratte führte zu einer signifikanten Steigerung der mitochondrialen Produktion freier Radikale im Hinterhorn (Park et al., 2006). Schwartz et al. (2008) konnten zeigen, dass freie Radikale an der Entstehung und Aufrechterhaltung einer capsaicin-induzierten Hyperalgesie durch eine zentrale Sensibilisierung mit einer gesteigerten Produktion mitochondrialer Superoxide in Neuronen des Hinterhorns beteiligt sind. Als einen Mechanismus der Beteiligung freier Radikale an der Entstehung neuropathischer Schmerzen konnten Yowtak et al. (2011) die Reduktion der spinalen GABA – Freisetzung nachweisen. Außerdem beeinflussen Sauerstoffradikale die Phosphorylierung der AMPA-Rezeptor-untereinheiten GluA1 und GluA2, was dann zu einer Sensibilisierung des DRGs und damit zur Schmerzleitung führt (Lee et al., 2012).

Nach Poveda et al. (2009) steigt der Spiegel oxidativen Stresses mit dem Alter, möglicherweise durch die Schädigung von Makromolekülen und Unterbrechung der Homöostase zwischen der Entstehung reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffarten und antioxidativen Schutzmechanismen. Reaktive Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen korrelieren mit hohen Spiegeln von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 beta (Mathy-Hartert et al., 2008, Regan et al., 2008). Peroxynitrit ist eine hochreaktive Verbindung, die aus der Reaktion von Superoxid mit NO entsteht (Hogg et al., 1992) und durch die Reaktion mit DNS, Lipiden und Proteinen generalisierte oxidative Schäden verursacht (Rubbo et al., 1994, Salgo et al., 1995, Levrant et al., 2006, 2007, Davies et al., 2008, Poveda et al., 2009). Peroxynitrit fördert die Entwicklung einer Hyperalgesie durch die Anregung der Produktion verschiedener proinflammatorischer Zytokine und der Steigerung der Synthese von Prostaglandin E2 (Wang et al., 2004, Ndengele et al., 2008). Darüber hinaus inaktiviert Peroxynitrit den Glutamatttransporter GLT-1 und die Glutamatsynthese, was die glutamaterge Neurotransmission steigert und damit zur zentralen Sensibilisierung beiträgt (Chen et al., 2010).

Kallenborn-Gerhardt et al., (2014) fanden im DRG von Mäusen mit einer Verletzung peripherer Nerven die ROS-erzeugende Isoform Nox2 der Nicotinamid-adenin-dinucleotid-Phosphatoxidase. Mäuse, denen Nox2 fehlte, entwickelten weniger neuropathischen Schmerz, obwohl sie auf noxische Stimuli normal reagierten, außerdem kam es bei diesen Tieren zu keiner gesteigerten Expression von TNF alpha. Die verminderte Induktion des Activating Transcription Factors 3 spricht nach Auffassung der Autoren für einen abgeschwächten Makrophagen- Neuron- Signalweg.

### **Zentrale Hyperalgesie**

Die erhöhte C-Faser – Aktivität nach peripheren Gewebeschädigungen und die damit einhergehende Bildung proinflammatorischer Zytokine führt zusätzlich zu einer vermehrten Expression von COX-2 und einer erhöhten Prostaglandinproduktion im Rückenmark (Beiche et al., 1996, Samad et al., 2001). Dadurch wird die glycinerge, postsynaptische Hyperpolarisation des zweiten Neurons vermindert. Die dadurch erleichterte Weiterleitung nozizeptiver Impulse hat mehr Schmerzen zur Folge, was als zentrale Hyperalgesie bezeichnet wird (Brune & Niederweis, 2007).

Der Ausdruck **sekundäre Hyperalgesie** fasst die als Chronifizierungsmechanismen bezeichneten Vorgänge zusammen, die die Reaktionslage des WDR – Neurons erheblich verändern. Dazu gehören „wind-up“ (Zhan et al., 2005), Ephapsenbildung (Boulu & Beniest, 1996), die Bildung von „neuron-sensitive ion channels“ (Chen & Ikeda, 2004, Dib-Hadj et al., 1999) und „acid-sensitive ion channels“ (Locher et al., 2001), Stimulation von Neurokinin – 1 – Rezeptoren durch Nervenwachstumsfaktor NGF (Thompson et al, 1996) und Prostaglandin E2, was von v.Heymann et al. (2005) hervorgehoben wird. Die dauerhafte Einleitung von Nozi- und anderen Afferenzen, z.B. von verletzten Nerven, führt

zu neuroplastischen Veränderungen des WDR –Neurons (Ikeda et al., 2003, Sandkühler et al., 2000, Schadrack & Zieglgaensberger, 2000), woraufhin das WDR – Neuron eine dauerhafte Spontanaktivität aufnimmt, ohne weiteren peripheren Input. Endocannabinoiden wird eine Schutzfunktion für das ZNS vor diesem massiven Reizeinstrom zugeschrieben (Marsicano et al., 2003). Klinisch findet sich jetzt Ruheschmerz und Allodynie.

Nach Mense (2008) sind zwei Vorgänge für diese Übererregbarkeit von besonderer Bedeutung: 1. Strukturveränderung von Ionenkanälen, die dadurch durchlässiger für  $\text{Na}^+$  und  $\text{Ca}^{++}$  werden. Der nozizeptive Impulseinstrom führt dazu, dass ursprünglich ineffektive (stumme, schlafende) Synapsen effektiv werden. Eine stumme Synapse löst im nachgeschalteten Neuron keine Aktionspotentiale, sondern nur kleine synaptische Potentiale aus. Einer der Mechanismen für den Übergang einer stummen in eine funktionelle Synapse besteht in einer Verschiebung des Membranpotentials der nachgeschalteten Zelle in positiver Richtung durch die ständig einlaufenden Aktionspotentiale. Diese Dauerdepolarisation aktiviert intrazelluläre Enzyme, die wiederum die Durchlässigkeit der Ionenkanäle steigern, wodurch unterschwellige Potentiale überschwellig werden. 2. Veränderung der Genexpression im Kern des Neurons mit Modifikation von Syntheseprozessen mit Neusynthese von Ionenkanälen, die in die Membran der Nervenzelle eingebaut werden.

### **Zentrale Sensibilisierung**

Alle Formen der gesteigerten Reizantworten im ZNS nach Entzündungen, Verletzungen oder peripheren Nervenschäden werden als „zentrale Sensibilisierung“ bezeichnet, unabhängig von den zugrunde liegenden Mechanismen und der Rolle für die Schmerzwahrnehmung (Sandkühler, 2007).

Nach Sandkühler (2003) werden dafür oft vier Mechanismen genannt, die dazu beitragen sollen: 1. Reduzierung der physiologischen Hemmung im Rückenmark (Malcangio & Bowery, 1996), 2. Steigerung der synaptischen Übertragungsstärke zwischen nozizeptiven Afferenzen und Hinterhornneuronen (Sandkühler, 2000), 3. neue synaptische Kontakte von A-beta-Faserafferenzen mit nozizeptiven Neuronen in oberflächlichen Schichten der Rückenmarks (Woolf et al., 1992) und 4. „wind-up“ von nozizeptiven Reizantworten bei Hinterhornneuronen (Herrero et al., 2000). Nach Sandkühler (2003, 2007) ist das „wind-up“ allerdings kein Mechanismus der zentralen Sensibilisierung, da es dem normalen Kodierverhalten einiger Rückenmarkshinterhornneurone entspricht, deren Entladungsantworten auf C-Faserreize zunehmen, wenn diese mit einer Frequenz zwischen 0,3 und 3 Hz gegeben werden. In diesem Fall steigt die Entladungsfrequenz für die ersten 10 – 20 Reize an („wind-up“), um dann wieder abzunehmen, was auch ohne jegliche Verletzung beobachtet wird. In der Literatur wird nach Sandkühler gelegentlich jede Zunahme von nozizeptiven Reizantworten nach Verletzungen oder Entzündungen fälschlicherweise als „wind-up“ bezeichnet, da es sich dabei um Sensibilisierungen handelt, die verschiedene Ursachen haben können. Die beschriebenen Aussprossungen von A-beta-Fasern stellen Artefakte dar, da es sich dabei um C-Fasern handelt, die nach Nervenläsionen Markierungsstoffe aufnehmen, die sonst nur von A-beta-Fasern transportiert werden (Sandkühler, 2007).

Die Abnahme der physiologischen Hemmung im Hinterhorn des Rückenmarks nach Nervenläsionen oder Entzündungen ist durch eine Reihe von unabhängigen Untersuchungsbefunden gut belegt, ebenso die Hyperalgesie und Allodynie, die sich bei Versuchstieren durch pharmakologische Blockade der GABAergen und/oder glycinergen Hemmung im Rückenmark auslösen lässt (Sandkühler, 2003). Es ist bekannt, dass bei der Verletzung peripherer Nerven ein Verlust von  $\mu$ -opioid – Rezeptoren in oberflächlichen Schichten des Hinterhorns auftritt (Besse et al., 1991, de Groot et al., 1997, Zhang et al., 1998), auch wenn man noch nicht weiß, warum dies geschieht (Back et al., 2006). Möglicherweise

geschieht dies auch nicht in jedem Fall, was eine Erklärung für die Beobachtung sein könnte, dass nicht alle Nervenverletzungen auch zu neuropathischen Schmerz führen. Entzündungen und Nervenläsionen führen schließlich auch zu einer lang anhaltenden Steigerung der synaptischen Übertragungsstärke zwischen C-Faserafferenzen und Neuronen im oberflächlichen Hinterhorn. Beim Menschen wurde ein psychophysisches Korrelat der synaptischen Langzeitpotenzierung im nozizeptiven System entdeckt, so dass dieser Mechanismus mit größter Wahrscheinlichkeit zur pathologisch gesteigerten Schmerzempfindung beiträgt (Sandkühler, 2003).

### **Neuroplastische Veränderungen**

Als neuroplastische Veränderungen werden langdauernde Abweichungen von der normalen Funktion von Nervenzellen verstanden, die von einem anhaltenden Impulseinstrom aus der Körperperipherie oder anderen Gebieten des ZNS ausgelöst werden (Coderre et al., 1993). Die neurale Übererregbarkeit im Hinterhorn des Rückenmarks wird als zentrale Sensibilisierung bezeichnet (Jensen, 2008).

Wie bei der peripheren Sensibilisierung werden dabei intrazelluläre Kinasen aktiviert, was zur Phosphorylierung von Kanälen und Rezeptoren und zur Induktion von Genen führt (Jensen, 2008). Als Sensitivierung wird dabei die Zunahme der Reaktion auf die wiederholte oder andauernde Darbietung schmerzhafter Reize bezeichnet (Flor & Stolle, 2006).

An der Führung und Ausdehnung von Axonen und der Entwicklung strukturellen Plastizität von Dendriten in neuronalen Zellen sind die zu den kleinen molekularen G – Proteinen gehörenden RhoA – Proteine beteiligt (Luo et al., 1996, Threadgill et al., 1997, Nakayama et al., 2000). Zu den Rho – Proteinen gehören Rho, Ras und Cdc42, die in eukaryoten Zellen ubiquitär exprimiert werden und als molekulare Weichen und Schalter verschiedener Signalketten dienen. Die Rho – GTPasen oszillieren zwischen einer aktiven, GTP-gebundenen Form mit spezifischen Lokalisationen an der Membranwand und einer inaktiven, GDP-gebundenen zytosolischen Form (Etienne-Manneville & Hall, 2002).

RhoA-abhängige Signalwege werden durch das G-Protein G-alpha13 aktiviert, das wiederum durch den G-Protein-gekoppelten Rezeptor GPR55 rekrutiert wird. Ein spezifischer und funktioneller Ligand für GPR55 stellt das Phospholipid Lysophosphatidylinositol (LPI) dar. Gangadharan et al. (2013) konnten nachweisen, dass LPI an der Sensibilisierung peripherer sensorischer Neuronen beteiligt ist.

Wang et al. (2005) zeigten, dass RhoA auch eine wichtige Rolle in der Formierung der Langzeitpotenzierung in Neuronen des Hippocampus spielt. Damit ist die Aktivierung von RhoA an der Ausbildung der synaptischen Plastizität im ZNS beteiligt (Ohsawa et al., 2008). Die Rac – GTPase aktiviert wiederum den Akt/NF kappaB – Signalweg, der an diversen Opioidfunktionen beteiligt ist (Kraus et al., 2003, Chen et al., 2006a). Pavone et al. (2009) konnten nachweisen, dass die Rho – Familie durch CNF1 (cytotoxischer nekrotisierender Faktor 1), einem aus *Escherichia coli* stammenden Protein, aktiviert wird, was über die Aufregulierung von mu- Opioidrezeptoren analgetisch wirkt.

Die Aktivierung des Kernfaktors (nuclear factor, NF) kappa B durch die Hemmung der kappa-B-Kinase (IKK) stellt einen wichtigen Stoffwechselweg für die Kontrolle der Transkription verschiedener proinflammatorischer Faktoren dar. Die Hemmung dieses Weges in DRG – Neuronen verhindert bei Nervenverletzungen die Entwicklung von Allodynie und Hyperalgesie (Kanngiesser et al., 2012)

Die synaptische Plastizität der Hinterhornneuronen trägt zur Hypersensitivität nach starken Schmerzreizen bei (Woolf & Salter, 2000), an der verschiedene intrazelluläre Proteinkinasen – Kaskaden beteiligt sind (Scholz & Woolf, 2002). Es ist bekannt, dass der Rho/Rho-Kinase-Regelkreis (ROCK) eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen spielt (Inoue et al., 2004, Tatsumi et al., 2005). Bei dem Abbau von Mevalonat entsteht nicht nur Cholesterin, sondern auch verschiedene Isoprenoide wie Farnesylpyrophosphat und Geranylgeranylpyrophosphat. Ohsawa et al. (2008) konnten zeigen, dass Mevalonat über die Geranylgeranylierung von RhoA die Rho/Rho-Kinase – Reaktionen aktiviert, was die spinale Schmerzleitung verstärkt.

Hoheisel et al. (2013) konnten nach wiederholter Injektion von NGF in den M.multifidus der Ratte im Hinterhorn auf Höhe von L2 nachweisen, dass in den Laminae IV bis VI der Anteil von Neuronen anstieg, die (1) synaptischen Einfluss aus tiefem somatischem Gewebe erhielten, (2) multiple receptive Felder in tiefem somatischem Gewebe, nicht aber in der Haut, aufwiesen und (3) Afferenzen aus der Fascia thoracolumbalis erhielten.

### **Befunde bei Rückenschmerzen**

Bei Patienten mit chronischem LBP mit radikulären Schmerzen und gesichertem Bandscheibenprolaps konnten O’Neill et al. (2007) eine generalisierte Hyperalgesie der tiefen Gewebe als Zeichen einer zentralen Sensibilisierung nachweisen.

Interessant sind Befunde von Blumenstein et al. (2011), die durch quantitative sensorische Testung zeigen konnten, dass es sich bei der Fibromyalgie um eine gestörte zentrale Schmerzhemmung handelt, während ein chronischer Rückenschmerz durch eine periphere Sensibilisierung unterhalten wird.

Bei der primären Hyperalgesie tritt im Gegensatz zum Rezeptorschmerz im Bereich der Wirbelsäule ein gleichartiger Bewegungsschmerz in allen Bewegungsrichtungen auf, verursacht entweder durch eine stark chronifizierte reversible Funktionsstörung oder eine strukturelle Schädigung (v.Heymann et al., 2005). In diesem Prozess ist wichtig, dass sich hoch- oder niedrighwellige Mechanorezeptoren in den Wirbelgelenken durch chronischen Reiz in niedrighwellige Nozizeptoren verwandeln können (Baron, 2000, Wasner et al., 1999). Auf die primäre Hyperalgesie erfolgen weitere Veränderungen im Sinne einer Konditionierung inhibitorischer Systeme, die sich an den inhibitorischen Neurotransmittern GABA, Serotonin, Endorphine oder Endocannabinoide orientieren. Schließlich wird auch der Gesamtzustand des zentralnervösen Systems zur Regulierung der absteigenden Steuerung vorwiegend aus dem periaquäductalen Grau und den Raphekernen sowie über die serotoninerger absteigenden Bahnen in den hinteren Seitensträngen direkt an das WDR – Neuron einbezogen (v.Heymann et al., 2005).

Aoyagi et al. (2019) konnten mittels eines Fibromyalgie-Scores Patienten mit chronischen Rückenschmerzen in solche mit und ohne zentrale Sensibilisierung unterteilen.

### **Syndrom der zentralen Sensibilisierung**

Das Syndrom der zentralen Sensibilisierung (Central sensitivity syndrome, CSS, Yunus, 2007, 2008) ist ein empirisches Konzept, um eine Gruppe von Erkrankungen mit klinischen Überlappungen wie psychologischer Belastung („distress“), Schlafstörungen, Erschöpfung, Schmerz, Allodynie, Hyperalgesie, Ausdehnung rezeptiver Felder oder Überempfindlichkeit gegen Lärm oder chemische Substanzen besser zu verstehen und zu behandeln. In einigen dieser Syndrome wie bei Fibromyalgie, chronischer Erschöpfung (chronic fatigue syndrome), chronischem Spannungskopfschmerz,

myofasziellem Schmerzsyndrom oder primärer Dysmenorrhoe mangelt es an pathologischen strukturellen Befunden. Im Unterschied dazu finden sich bei Arthrose oder Endometriose eine anatomische strukturelle Pathologie, welche den anhaltenden somatischen oder viszeralen nozizeptiven Einstrom verursacht, und eine nachgewiesene Hyperalgesie außerhalb der sensibilisierten Regionen. Bei Arthrosen repräsentiert die niedrige Druckschmerzschwelle über den betroffenen Gelenken die durch die lokale Entzündung entstandene lokale Sensibilisierung, während erniedrigte Druckschmerzschwellen entfernt von betroffenen Gelenken die Hypothese einer zentralen Sensibilisierung unterstützen (Bajaj et al., 2001, Pavlakovic & Petzke, 2010, Suokas et al., 2012, Wylde et al., 2013, Skou et al., 2014). Das Syndrom der zentralen Sensibilisierung kann als klinischer Ausdruck nicht normaler neuroendokriner-immunologischer Wechselwirkungen angesehen werden, zu dessen Ätiologie sowohl psychologische Anpassungen als auch Mechanismen der zentralen Sensibilisierung wie die Neuroplastizität gehören (Volz et al., 2013).

Deitos et al. (2015) fanden bei einem CSS ohne strukturelle Pathologie höhere Serumspiegel von TNF-alpha (28,61 +/- 12,74 pg/ml) und BDNF (49,87 +/- 31,86 ng/ml) als bei einer anhaltenden somatischen oder viszeralen Nozizeption oder bei Kontrollen, CSS – Patienten ohne strukturelle Pathologien hatten auch niedrigere IL-Spiegel. Damit könnten Mediatoren der Neuroplastizität als Screeninginstrumente für Schmerztherapeuten dienen und die komplexen und diffusen Symptome dieser Patienten belegen (Deitos et al., 2015).

In einem Review weisen Bjurstrom et al. (2016) darauf hin, dass sich die zentrale neuroimmune Aktivierung und die Neuroinflammation als Triebkräfte im Übergang von akutem zu chronischen Schmerzen erwiesen haben, was zu einer zentralen Sensibilisierung und zu einem Wirkverlust von Opioiden führt. Bei diesem Prozess spielt die Glia eine Schlüsselrolle. Unter normalen Bedingungen wirkt die Glia protektiv, aber bei verschiedenen pathologischen Zuständen kommt es zu einer direkten und indirekten Verstärkung der schmerzleitenden Eigenschaften von Neuronen und zu einer dysfunktionellen synaptischen Plastizität. Als entscheidende Mediatoren in diesem Prozess wurden Zytokine und neurotrophe Faktoren identifiziert, die an Regelkreisen der neuroimmunen Aktivierung und bei verschiedenen präklinischen Modellen chronischer Schmerzen beteiligt sind. Obwohl es wenige Studien gibt, die diese Befunde an Menschen bestätigen, unterstützen vorliegende Daten die Verbindung von Veränderungen bei zentralen Zytokinen und neurotrophen Faktoren und verschiedenen chronischen Schmerzzuständen unterschiedlicher Ätiologie.

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

Aoyagi,K.

He,J., Nicol,A.L., Clauw,D.J., Kluding,P.M., Jernigan,S.,  
Sharma,N.K.

A subgroup of chronic low back pain patients with central  
sensitisation

Clin J Pain 35 (2019)869 - 79

Bjurstrom,M.F.

Giron,S.E., Griffis,C.A.

Cerebrospinal fluid cytokines and neurotrophic factors in  
human chronic pain populations: a comprehensive review

Pain Pract 16 (2016)183 - 203

- Chen,M.J. Kress,B., Han,X., Moll,K., Peng,W., Ji,R.R., Nedergaard,M.  
Astrocytic Cx43 hemichannels and gap junctions play a crucial role in development of chronic neuropathic pain following spinal cord injury  
Glia 60 (2012)1660 – 70
- Chen,W.H. Chang,Y.T., Chen,Y.C., Cheng,S.J., Chen,C.C.  
Spinal protein kinase C / extracellular signal-regulated kinase signal pathway mediates hyperalgesia priming  
Pain 159 (2018a)907 - 18
- Deitos,A. Dussan-Saria,J.A., de Souza,A., Medeiros,L., da Graca Tarrago,M., Sehn,F., Chassot,M., Zanette,S., Schwertner,A., Fregni,F., Torres,I.L.S., Caumo,W.  
Clinical value of serum neuroplasticity mediators in identifying the central sensitivity syndrome in patients with chronic pain with and without structural pathology  
Clin J Pain 31 (2015)959 - 67
- Dickie,A.C. Bell,A.M., Iwagaki,N., Polgar,E., Gutierrez-Mecinas,M., Kelly,R., Lyon,H., Turnbull,K. und weitere 8 Autoren  
Morphological and functional properties distinguish the substance P and gastrin-releasing peptide subsets of excitatory interneuron in the spinal cord  
Pain 160 (2019)442 - 62
- Gangadharan,V. Selvaraj,D., Kurejova,M., Njoo,C., Gritsch,S., Skoricova,D., Horstmann,H., Offermanns,S., Brown,A.J., Kuner,T., Tappe-Theodor,A., Kuner,R.  
A novel biological role for the phospholipid lysophosphatidylinositol in nociceptive sensitization via activation of diverse G-protein signalling pathways in sensory nerves in vivo  
Pain 154 (2013)2801 - 12
- Hegewald,A.A. Neumann,K., Kalwitz,G., Freymann,U., Endres,M., Schmieder,K., Kaps.C., Thome,C.  
The chemokines CXCL10 and XCL1 recruit human annulus fibrosus cells

- Spine 37 (2012)101 - 7
- Hoheisel,U. Reuter,R, de Freitas,M.F., Treede,R.D., Mense,S.  
Injection of nerve growth factor into a low back muscle induces long lasting latent hypersensitivity in the rat dorsal horn neurons  
Pain 154 (2013)1953 - 60
- Ji,R.R. Berta,T., Nedergaard,M.  
Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy?  
Pain 154 (2013)S10 – S28
- Kallenborn-Gerhardt,W. Hohmann,S.W., Syhr,K.M.J., Schröder,K., Sisignano,M., Weigert,A., Lorenz,J.E., Lu,R., Brüne,B., Brandes,R.P., Geisslinger,G., Schmidtko,A.  
Nox2-dependent signaling between macrophages and sensory neurons contributes to neuropathic pain hypersensitivity  
Pain 155 (2014)2161 - 70
- Kepler,C.K. Markova,D.Z., Dibra,F., Yadla,S., Vaccaro,A.R., Risbud,M.V., Albert,T.J., Anderson,D.G.  
Expression and relationship of proinflammatory chemokine RANTES/CCL5 and cytokine IL-1 beta in painful human intervertebral discs  
Spine 38 (2013)873 – 80
- Kim,H.Y. Jun,J., Wang,J., Bittar,A., Chung,K., Chung,J.M.  
Induction of long-term potentiation and long-term depression is cell type specific in the spinal cord  
Pain 156 (2015)618 - 25
- Kim,J.Y.V. Megat,S., Moy,J.K., Asiedu,M.N., Meija,G.L., Vagner,J., Price,T.J.  
Neurologin 2 regulates spinal GABAergic plasticity in hyperalgesic priming, a model of the transition from acute to chronic pain  
Pain 157 (2016)1314 – 24
- King,T. Qu,C., Okun,A., Melemedjian,,O.K., Mandell,E.K., Maskaykina,I.Y., Navratilova,E., Dussor,G.O., Ghosh,S., Price,T.J., Porreca,F.

- Contribution of PKMzeta-dependent and independent amplification to components of experimental neuropathic pain  
Pain 153 (2012)1263 - 73
- Kopach,O. Krotov,V., Belan,P., Voitenko,N.  
Inflammatory-induced changes in synaptic drive and postsynaptic AMPARs in lamina II dorsal horn neurons are cell-type specific  
Pain 156 (2015)428 - 38
- Kopach,O. Viatchenko-Karpinski,V, Atianjoh,F.E., Belan,P., Tao,Y.X., Voitenko,N.  
PKC-alpha is requiredfor inflammation-induced trafficking of extrasynaptic AMPA receptors in tonically firing lamina II dorsal horn neurons during the maintenance of persistent inflammatory pain  
J Pain 14 (2013)182 – 92
- Kopach,O. Voitenko,N.  
Extrasynaptic AMPA-receptors in the dorsal horn: evidence and functional significans  
Brain Res Bull 93 (2013)47 – 56
- Lim,H. Lee,H., Noh,K., Lee,S.J.  
IKK/NF-kappa B-dependent satellite glia cell activation induces spinal cord microglia activation and neuropathic pain after nerve injury  
Pain 158 (2017)1666 - 77
- Liu,F.Y. Sun,Y.N., Wang,F.T., Li,Q., Su,L., Zhao,Z.F., Meng,X.L., Zhao,H., Wu,X., Sun,Q., Xing,G.G., Wan,Y.  
Activation of satellite glia cells in lumbar dorsal root ganglia contributes to neuropathic pain after spinal nerve ligation  
Brain Res 1427 (2012b)65 – 77
- Locher,H. Boehni,U., Habring,M., von Heymann,W.  
Rezeptive Felder und Neuroplastizität. Wie werden Indikation und Differentialindikation für manuelle und andere Therapiemaßnahmen beeinflusst ?  
Manuelle Med 51 (2013)194 - 202

- Messlinger,K. Handwerker,H.O.  
Physiologie des Schmerzes  
Schmerz 29 (2015)522 - 30
- Naka,A. Gruber-Schoffnegger,D., Sandkühler,J.  
Non-Hebbian plasticity at C-fiber synapses in rat spinal cord lamina 1  
Pain 154 (2013)1333 - 42
- Reichling,D.B. Green,P.G., Levine,J.D.  
The fundamental unit of pain is the cell  
Pain 154 (2013)S2 – S9
- Skou,S.T. Graven-Nielsen,T., Rasmussen,S. et al.  
Facilitation of pain sensitisation in knee osteoarthritis and persistent postoperative pain: a cross sectional study  
Eur J Pain 18 (2014)1024 – 31
- Starkweather,A.R. Ramesh,D., Lyon,D.E., Siangphoe,U., Deng,X., Sturgill,J., Heineman,A., Elwick,R.K.Jr., Dorsey,S.G., Greenspan,J.  
Acute low back pain: Differential somatosensory function and gene expression compared with healthy no-pain controls  
Clin J Pain 32 (2016)933 - 9
- Suokas,A.K. Walsh,D.A., McWilliams,D.F. et al.  
Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis  
Osteoarthritis Cartilage 20 (2012)1075 - 85
- Volz,M.S. Medeiros,L.F., Tarrago Ma,G. et al.  
The relationship between cortical excitability and pain catastrophing in myofascial pain  
J Pain 14 (2013)1140 – 7
- Wang,F. Smith,N.A., Xu,Q., Fujita,T., Baba,A., Matsuda,T., Takano,T., Bekar,I., Nedergaard,M.  
Astrocytes modulate neural network activity by Ca<sup>2+</sup>(+)-dependent uptake of extracellular K<sup>+</sup>  
Sci Signal 5 (2012d)ra26



Uhelski et al. (2012) konnten nachweisen, dass als aversiv empfundene Reize im ZNS auf voneinander unabhängigen Leitungsbahnen vermittelt werden können. Bilaterale experimentelle Läsionen im Pfotenareal des primären sensorischen Kortex (s.u.) erhöhte bei Ratten die lokale Schmerzschwelle, ohne das Vermeidungsverhalten (escape avoidance behavior), das über andere Hirnareale vermittelt wird, zu beeinflussen. Diese Befunde passen zu denen von Johansen et al. (2001), die nachweisen konnten, dass durch eine Läsion des anterioren Cingulums das Vermeidungsverhalten ausgeschaltet wurde, ohne die lokale Schmerzreaktion zu beeinflussen.

Nach Sprenger et al. (2007, 2009) wird die affektive Komponente der Schmerzverarbeitung in Arealen wie dem anterioren Gyrus cinguli (ACC), den medialen Thalamuskernen und der vorderen Insel kodiert, während die sensorische Komponente eher über laterale Thalamuskern, die posteriore Insel und dem primär und sekundär sensomotorischen Kortex vermittelt wird.

Die bewusste Schmerzwahrnehmung ist das Endprodukt der Transformation von nozizeptiven Informationen in Bedeutung, die in Hirnregionen stattfindet, in denen ebenfalls die Bedeutung von visuellen, auditiven und olfaktorischen Signalen ermittelt wird, Prozesse, die in ihrer Komplexität noch zu erforschen sind (Apkarian et al., 2011).

Apkarian et al. (2011) kommen in einem Review zu der Einschätzung, dass die Schmerzrepräsentation im Gehirn wesentlich komplexer ist als angenommen und dass die von verschiedenen Untersuchern belegten räumlichen und zeitlichen Aktivierungsmuster bei Schmerzen, die sog. „Schmerzmatrix“, nur für Gesunde und nur für akute Schmerzen gelten.

Luo et al. (2016) untersuchten die zentrale Schmerzverarbeitung bei Patienten mit somatoformen Schmerzen, welche von den Autoren als langanhaltende Schmerzen bei gleichzeitig bestehenden emotionalen Konflikten definiert werden und fanden im Vergleich zu Gesunden als Reaktion auf Druckschmerzen (pinprick pain stimuli) veränderte Hirnaktivitäten in den parietalen und temporalen Gyri, im posterioren Cingulum, im präfrontalen Cortex und im Parahippocampus bei negativen Stimuli bei Druckschmerz erhöhte Aktivitäten präfrontal, im Gyrus fusiformis und in der Insula.

Garcia-Larrea & Peyron (2013) sehen die **Schmerzmatrix** als fließendes System verschiedener interagierender Netzwerke. Eine nozizeptive Matrix, die spinothalamische Projektionen (hauptsächlich posteriore operculoinsuläre Regionen) sichert die körperlich genaue Schmerzwahrnehmung, sie ist die einzige, deren Zerstörung selektive Schmerzdefizite nach sich zieht. Der Übergang von einer kortikalen Nozizeption zu einer bewußten Schmerzwahrnehmung beruht auf einem Netzwerk zweiter Ordnung, zu dem posteriore, parietale, präfrontale Gebiete und Regionen der vorderen Insula gehören. Diese Regionen zweiten Grades sind nicht schmerzspezifisch; eine lokale Stimulation erzeugt keinen Schmerz und eine fokale Zerstörung führt nicht zur Analgesie. Die gemeinsame Aktivierung dieser Gebiete ist aber für eine bewußte Wahrnehmung, eine Steuerung der Aufmerksamkeit und die Kontrolle vegetativer Reaktionen erforderlich. Die folgende Schmerzempfindung kann dann noch als Funktion von Vorstellungen, Emotionen und Erwartungen durch die Aktivität von Regionen dritter Ordnung, zu denen orbitofrontale und perigenuale/limbische Netzwerke gehören, modifiziert werden. Der Schmerz, an den wir uns erinnern, entsteht durch eine kontinuierliche Interaktion dieser Subsysteme und eine substanzielle Veränderung unserer Schmerzerfahrung kann durch eine Einwirkung auf alle diese Regionen entstehen.

Lotze (2016) weist allerdings darauf hin, dass die Schmerzmatrix nicht spezifisch für die Schmerzempfindung ist, da die somatosensorischen Areale auch bei nichtschmerzhaften Reizen

aktiviert sind und die Emotionsareale auch bei ganz anderen aversiven und oft sogar bei nicht negativ gewerteten Emotionen aktiv sind.

Huang et al. (2019) weisen darauf hin, dass bei Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen funktionelle Netzwerke im Gehirn gestört sind, allerdings sind diese Netzwerke bei Patienten mit lumbalen Bandscheibenprolapsus noch nicht genau bekannt. Eine Studie dieser Autoren fand bei diesen Patienten eine verminderte Konnektivität verschiedener Hirnstrukturen, wobei es Hinweise auf Einflüsse von Geschlecht und Bildungsstand gibt.

Neuropathischer Schmerz ist mit Veränderungen aller dieser Integrationsebenen verbunden. Die robusteste Abnormalität bei neuropathischem Schmerz besteht in der funktionellen Abschwächung der thalamischen Aktivität, die durch therapeutische Maßnahmen reversibel ist, und verbunden ist mit rhythmischen Ausbrüchen neuronaler Aktivität. Bei einer neuropathischen Allodynie kommt es zu einer Steigerung der ipsilateralen gegenüber der kontralateralen insulären Aktivierung und zu einem Mangel an Reaktivität orbitofrontaler/ perigenualer Regionen. Obwohl der Mangel an Reaktionen der perigenualen Hirnrinde ein Epiphänomen chronischen Schmerzes sein kann, widerspiegelt die Steigerung der ipsilateralen Aktivität eine fehlerhafte Hemmung ipsilateraler spinothalamischer Reaktionsketten, die auf eine Unterdrückung ihrer kontralateralen Gegenstücke zurückzuführen sein kann. Dies kann wiederum Wahrnehmungsnetzwerke täuschen und so zu einer subjektiv schmerzhaften Empfindung beitragen (Garcia-Larrea & Peyron, 2013).

### **Neuronale Aktivität**

Neben der Antwort auf nozizeptive Schmerzreize sind auch andere neurale Funktionsmodi des Gehirns zum umfassenden Verständnis der Schmerzverarbeitung beim Menschen notwendig. Ohne Stimulation generiert das Gehirn spontan niederfrequente Wellen neuronaler Aktivität und organisiert sich endogen in verschiedenen Netzwerken. Eine intrinsische Aktivität, d.h. eine Aktivität ohne entsprechende Stimuli, findet sich beispielsweise im sensomotorischen Netzwerk und im affektiven cingulär-insulärem System. Nach Otti & Noll-Hussong (2011) spielt dabei das „**default-mode**“ – **Netzwerk (DMN)** eine Sonderrolle (Raichle et al., 2001). Das DMN ist als oszillierende Aktivität in einer Gruppe bestimmter Hirnregionen definiert (Zeidan & Coghill, 2013). Nach Schopper et al. (2013) versteht man darunter eine Gruppe von Gehirnregionen, die beim Nichtstun aktiviert und bei der Lösung von Aufgaben deaktiviert werden. Der ventrale und dorsale mediale präfrontale Kortex (MPFC) mit Ausdehnung in den orbitofrontalen und anterioren cingulären Kortex bilden den anterioren Teil (aDMN). Der Präcuneus, das posteriore Cingulum (PCC), der retrospleniale Cortex und der inferiore parietale Lobulus stellen den posterioren Teil (pDMN) dar. Zu diesen Kernregionen kommen mit geringerer funktioneller Einbindung die hippocampale Formation nebst Parahippokampus und der rechte und linke temporale Kortex. Das DMN umfasst also kortikale Mittellinienstrukturen wie den MPFC und das PCC, aber auch laterale parietale Areale. Im Vergleich zu den anderen Netzwerken zeigt das DMN ein „reziprokes“ Verhalten im Sinne höherer Aktivierung in Ruhe bei vergleichsweise geminderter Aktivität während gezielter kognitiver Abläufe (Coghill et al., 1994, Greicius et al., 2003, Raichle et al., 2001, Raichle & Snyder, 2007, Vincent et al., 2007). Bei chronischen Schmerzen ist die Verbindung von Amygdala und den DMN – Regionen beeinträchtigt (Jiang et al., 2016). Wiederholte Schmerzreize führen zu einer verminderten Deaktivierung des DMN (Kucyi et al., 2016).

**Neurotransmitter:** Zunhammer et al. (2016) konnten am Menschen zeigen, dass die individuelle Schmerzempfindlichkeit durch das Verhältnis der Spiegel von Glutamat und GABA in verschiedenen schmerzverarbeitenden Gehirnregionen (Insula, anteriores Cingulum, mittleres Cingulum,

dorsolateraler präfrontaler Cortex und Thalamus) bestimmt wird. Watson (2016) konnte dies im Detail an der Ratte für die Insula nachweisen.

### **Interaktion von Hirnarealen**

Eine gute Zusammenfassung der **Hirnaktivität bei Schmerzen** wurde von Otti & Noll-Hussong (2011) veröffentlicht: (1) Die sensorisch-diskriminative Komponente zur Detektion, Lokalisation sowie Bestimmung von Quantität und Qualität eines schmerzhaften Reizes wird von lateralen Thalamuskernen verarbeitet. Daher wird in diesem Zusammenhang auch vom „lateralen Schmerzsystem“ gesprochen. Dieses Kerngebiet projiziert seine Fasern teils direkt, teils über den insulären Kortex in den primären und sekundären somatosensorischen Kortex, der somatotop gegliedert ist. Die durch diese Hirnareale vermittelte sensorisch – diskriminative Dimension wird auch Asomaesthese genannt (Fields, 2012). (2) Die affektive Dimension der Schmerz Wahrnehmung – also z.B. die Empfindung von Angst und Aversion – wird im wesentlichen durch den anterioren cingulären Kortex (ACC) und den insulären Kortex vermittelt. Diese Regionen dienen der Verarbeitung der emotionalen Dimensionen schmerzhafter Reize, der Achtsamkeit gegenüber Gefühlen und der Wahrnehmung von Körperzuständen. Interessanterweise wird dieses als „Schmerzmatrix“ bezeichnete System auch dann aktiviert, wenn eine Person Schmerz bei anderen Menschen wahrnimmt und versucht, sich in andere hineinzufühlen, ohne selbst physikalisch am schmerzhaften Geschehen beteiligt zu sein. Auch die Amygdala spielt für die affektive Schmerzverarbeitung eine wichtige Rolle. Diese Region ist mit Aufmerksamkeit gegenüber affektiven Stimuli und emotionalem Lernen assoziiert. (3) Eine kognitive Modulation der mit Schmerzempfindung verbundenen Affekte ist für das Überleben des Organismus unabdingbar. Der mediopräfrontale Kortex (MPPC) kann daher die Aktivität von ACC und Insel modulieren. Beispielsweise erhöht sich die Aktivität im MPPC, wenn ein Schmerzreiz erwartet und somit eine erhöhte selbstbezogene Aufmerksamkeit gezeigt wird. Die Aktivität in diesem Areal ist auch mit endogener Schmerzhemmung assoziiert, hierbei zeigt sich eine enge Verbindung zum periaquadaletalen Grau (Otti & Noll-Hussong, 2011, Moayed, 2014).

Die neuronalen Mechanismen der Interaktion von chronischem Schmerz und DMN- Aktivität sind noch nicht gut verstanden (Zeidan & Coghill, 2013). Loggia et al. (2013) konnten zeigen, dass Patienten mit chronischen Rückenschmerzen im Vergleich zu Gesunden in Ruhe, d.h. vor der Auslösung von Körperbewegungen, stärkere Verbindungen zu einem Schlüsselkerngebiet der kognitiven Schmerzmodulation, dem prägenualen anterioren Cingulum (pgACC) haben, wobei interessanterweise diejenigen mit der geringsten Schmerzen die stärksten Verbindungen hatten. Diese Befunde weisen darauf hin, dass das pgACC eine Rolle in der Modulation des Ruheschmerzes hat. Schmerzpatienten wiesen in Ruhe im Vergleich zu Gesunden auch stärkere Verbindungen zwischen DMN und der rechten Insula auf, wobei die Verbindungsstärke bei schmerzverstärkenden Bewegungen zunahm. Die rechte Insula ist eine der Kernregionen für die Unterscheidung von gefährlichen und ungefährlichen Körperwahrnehmungen (Oshiro et al., 2009, Mouraux et al., 2011).

Interessanterweise konnten Wand et al. (2013) nachweisen, dass Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine gestörte Körperwahrnehmung aufweisen.

Owen et al. (2010) zeigten, dass tonischer Muskelschmerz aus dem M. brachioradialis beim Menschen zu einem signifikanten Anstieg der Durchblutung bilateral in der rostralen und kaudalen anterioren Insula, der anterioren Cingula, dem Thalamus und kontralateral in der posterioren Insel führt.

Kong et al. (2010) weisen darauf hin, dass nicht nur Aktivierung, sondern auch schmerzbedingte Deaktivierung von Hirnarealen für die Schmerzverarbeitung von Bedeutung ist. Während einer

zentralen Sensibilisierung führte eine nozizeptive Stimulation in Untersuchungen von Ianetti et al. (2005) zu stärkeren und ausgedehnteren Deaktivierungen im occipitalen, frontalen und temporalen Kortex, als bei gleichen Reizen in normalen schmerznaiven Patienten. Kong et al. (2010) fand interessanterweise, dass das Maß der Deaktivierung bei schwachen Schmerzstimuli größer ist als bei starken Stimuli. Dazu passen auch Befunde von Giesecke et al. (2004), die bei Patienten mit Rückenschmerzen, Fibromyalgie und Kontrollpersonen die Aktivierung von Hirnarealen bei schmerzhaftem Druck auf einen Fingernagel untersuchten und bei den Schmerzpatienten eine verstärkte Schmerzwahrnehmung und die Aktivierung von mehr Hirnregionen als bei den Gesunden fanden; bei einer Anpassung des Stimulus auf eine vergleichbare Schmerzreaktion fanden sich allerdings keine unterschiedliche Hirnreaktion mehr. Apkarian & Robinson (2010) interpretieren diese Ergebnisse als Hinweis darauf, dass zumindest bei dieser Versuchsanordnung die Aktivitätszunahme des Gehirns eine reine Folge des vermehrten nozizeptiven Inputs darstellt und keine neue Schmerzrepräsentation erfolgt.

Apkarian & Robinson (2010) weisen darauf hin, dass es andererseits Studien gibt (Derbyshire, 1999, Peyron et al., 2000, Apkarian et al., 2005), die zeigen, dass Patienten mit chronischen Schmerzen eher mit verminderter als mit erhöhter Aktivität von Hirnregionen auf noxische Stimuli reagieren, welche bei akuten Schmerzen aktiv sind und mit dem Tractus spinothalamicus assoziiert sind. Außerdem scheinen bei chronischen Rückenschmerzen Regionen wie präfrontale kortikale Areale und damit in Verbindung stehende subkortikale Strukturen, die nicht mit dem Tractus spinothalamicus in Verbindung stehen, aktiviert zu werden.

Chronische Schmerzen sind nach Flor & Stolle (2006) das Resultat maladaptativer Lernprozesse, die spinal, subkortikal und kortikal zu einer veränderten Repräsentation von Reizen aus dem Körper führen, worin sich das neuronale Korrelat des Schmerzgedächtnisses zeigt.

Apkarian et al. (2005) weisen darauf hin, dass das nozizeptive System mittlerweile als eigenständiges sensorisches System akzeptiert ist, wobei Signale von primären Afferenzen zu multiplen Hirnarealen geleitet werden. Bei chronischem Schmerz kommt es nicht nur im sensorischen System zu funktionellen (chemischen und anatomischen) Veränderungen, sondern auch in für Emotionen und Motivationen zuständigen Hirnteilen wie dem ventralen Tegmentum, dem Nucleus accumbens und dem Frontalhirn (Tschentke & Schmidt, 2000, Beccera et al., 2001a). Die Schmerzwahrnehmung wird stark von der Interaktion aufsteigender und absteigender Schmerzbahnen beeinflusst. Die Vernetzung im Gehirn unterscheidet sich dabei bei akutem Schmerz bei normalen Probanden etwas von der bei chronischen Schmerzzuständen, wobei bei letzteren Hirnregionen einbezogen werden, die für die kognitiv – emotionale Verarbeitung kritisch sind (Apkarian et al., 2005, Apkarian & Robinson, 2010). Nach Borsook et al. (2007) kommt es zu Veränderungen im zentralen Belohnungs-/ Abneigungs – System (reward/aversion circuitry).

Auch die Stärke der Verbindungen zwischen einzelnen Hirngebieten (connectivity) scheint für die Schmerzempfindung von Bedeutung zu sein. So konnten Kim et al. (2013a) am Beispiel des tiefen Gewebsschmerzes, hervorgerufen durch den Druck einer engen Manschette, zeigen, dass eine größere Verbindungsstärke zwischen dem kontralateralen sensomotorischen Kortex und posteriorer Insula, Putamen, Thalamus und Amygdala während der Schmerzprovokation dazu führt, dass für die Empfindung einer identischen Schmerzstärke weniger Druck erforderlich ist.

Ein Mechanismus, der an der Entwicklung von Hypersensitivität, Hyperalgesie und Allodynie beteiligt ist, ist die Langzeitpotenzierung (LTP), die als lang anhaltender Anstieg der Stärke neuronaler Synapsen definiert ist (Bliss & Collingridge, 1993, Malenka & Bear, 2004, Sandkühler, 2007a).

Hjornevik et al. (2008) untersuchten die Aktivität von Hirnregionen nach LTP durch elektrische Stimulation des Ischiasnervs und fanden eine akute metabolische Reaktion im primären sensomotorischen Kortex (S1), aber auch langsamere metabolische Adaptationen in Hirnregionen, die an der Modulation der Schmerzverarbeitung und an deszendierenden Hemmsystemen beteiligt sind, d.h. in Amygdala, periaqueductalem Grau, in der rostralen ventromedialen Medulla und dem dorsolateralen pontomesencephalischen Tegmentum.

Es existieren allerdings auch Gewöhnungsprozesse. Jepma (2013) unterscheidet zwischen peripherer und zentraler Gewöhnung. Eine periphere Gewöhnung geschieht beispielsweise bei der wiederholten Stimulation der gleichen Hautstelle, sie ist allerdings temperaturabhängig (eine noxische Stimulation würde eher zu einer Sensibilisierung führen, (d.Verf)). Eine zentrale Adaptation aktiviert im Unterschied zur Belohnung deszendierende schmerzhemmende Prozesse.

Detaillierte Darstellungen der Schmerzverarbeitung im ZNS und ihrer möglichen Interaktionen mit affektiven Erkrankungen liegen von Borsook et al. (2007) und Weiss & Milton (2007) vor. In der Amygdala kann es durch Furcht und im Hippokampus durch Angst bei chronischen Schmerzen zu Veränderungen kommen (Ploghaus et al., 2003, LeDoux, 2003).

Schockert & Beisner (2010) untersuchte die Auswirkungen der Schädelakupunktur nach Yamamoto (YNSA) bei 3 Patienten mit Schmerzen im Bewegungsapparat im PET-CT und fanden Aktivierungen in periaqueductalem Grau, Thalamus, Insula, posterioem Cingulum, lateralem Frontal- und Präfrontalcortex sowie im Cerebellum und in den Basalganglien verbunden mit einer erheblichen Schmerzlinderung.

Meier et al. (2014) konnten zeigen, dass eine Stimulation lumbaler Processus spinosi durch a.p.-Druck zu neuralen Veränderungen in medialen Teilen des Gyrus postcentralis (S1), im sekundären somatosensorischen Kortex (S2), im posterioren Teil der Insula, in verschiedenen Teilen des Cingulum und im Cerebellum führt.

In einer ausgezeichneten Übersichtsarbeit zur Opioidsucht bei Patienten mit chronischen Schmerzen gehen Hojsted & Sjogren (2007) auf die neurobiologischen Phänomene der Suchtentstehung ein und betonen, dass Sucht eine Erkrankung des Gehirns ist (Wise, 2000, Lashner, 2001), dass aber genetische, soziale und Millieufaktoren an der Suchtentstehung beteiligt sind (Nedeljkovic, 2002). Nach Gardner (2005) entsteht Sucht in einem gewissen Umfang durch eine neurochemische Stimulation der Belohnungszentren im Gehirn, angenehme Gefühle entstehen in einer limbischen Verschaltung, zu deren wichtigsten Strukturen das ventrale Tegmentum im Hirnstamm, der Nucleus accumbens in den Basalganglien und der orbitofrontale Komplex gehören. Opiode verursache eine Dopaminausschüttung im Nc. accumbens, dem orbitofrontalen Kortex oder beiden. In einer komplexen Verschaltung, an der auch noch andere Hirnstrukturen und Neurotransmitter wie GABA, Glutamin, Serotonin, Noradrenalin, Enkephalin, Dynorphin, Endorphine und Cholezystokinin beteiligt sind, kann es zur Entwicklung von Lustgefühlen kommen, wenn die Kaskade der neuralen Prozesse entsprechend abläuft. Das kann dann das Aufnahmeverhalten von bestimmten Substanzen verändern, so dass bei bestimmten Veränderungen des limbischen Systems jede Belohnungserfahrung eine Sucht nach Wiederaufnahme der Droge auslöst (Hojsted & Sjogren, 2007).

Taylor et al. (2016) weisen aber darauf hin, dass im ventralen Tegmentum 5 % - 15 % aller dopaminergen Neuronen nur bei aversiven Stimuli oder sowohl bei aversiven als auch belohnenden Reizen feuern, was zur Ausprägung der hervorstechenden Motivation beiträgt. Im Allgemeinen wird Dopamin eine antinozizeptive Wirkung an D2 - Rezeptoren zugeschrieben, was Taylor et al. (2016) als zu sehr vereinfacht bezeichnen. Die Autoren konnten zeigen, dass medikamentös verursachte

steigende synaptische Dopaminspiegel bei Belohnung die endogene Schmerzhemmung verstärken, während dies bei Bestrafung zu einer verbesserten Schmerzleitung führt; das bedeutet, dass Dopamin die Motivation beeinflusst, Schmerz entweder zu ertragen oder zu vermeiden. Bei chronischen Schmerzen ist die mesolimbische (ventrales Tegmentum und Substantia nigra) Dopaminaktivität, die das motivierende Verhalten steuert, signifikant beeinflusst. Eine Langzeitgabe von Opioiden unterbricht die Dopaminsignalwege, was zur Entwicklung einer Sucht beiträgt. Dabei ist zu beachten, dass auch die aktuell hervorstechende Wirkung von Opioiden von dem bestehenden Verhaltenszustand der entsprechenden Person abhängt. Chronischer Schmerz führt zu einem hypodopaminergen Zustand, in dem das motivierte Verhalten gehemmt wird. Die verminderte Möglichkeit, auf Belohnungsreize angemessen zu reagieren führt zu Anhedonie und Depression, die bei chronischen Schmerzen häufig auftreten (Taylor et al., 2016).

In diesem Zusammenhang sind Befunde von Bums et al. (2017) interessant, die zeigen, dass Depression, Angst, Katastrophisieren und die Stärke der Behinderung durch die Schmerzen negativ mit dem Funktionszustand des endogenen Opioidsystems korrelieren, dafür zu einem stärkeren Ansprechen auf exogene Opioide führen.

GABAerge Neuronen des rostromedialen tegmentalen Nukleus, auch als Schwanz des ventralen tegmentalen Gebietes bezeichnet, sind nach Taylor et al. (2019) an der Verarbeitung nozizeptiver Informationen beteiligt und stellen wichtige Mediatoren einer Opioidanalgesie dar.

Seit den Untersuchungen von Krauthamer & Whitacker (1974) ist bekannt, dass Schmerz **kortikale Oszillationen** zwischen 3 und 10 Hz auslöst. Die Erwartung von Schmerz führt zu schnellen beta-Oszillationen von 16 – 24 Hz (Singer, 1999), während die Wahrnehmung des Schmerzes diese Oszillationen auf 6 – 14 Hz reduziert (Chen & Herrmann, 2001). Die durch Schmerzreize bewirkte globale Suppression spontaner neuronaler Oszillationen in den somatosensorischen, motorischen und visuellen Systemen wird im Zusammenhang mit der vermehrten Erregbarkeit der somatosensorischen Kortexes als erhöhtes Aufmerksamkeitsniveau gewertet (Ploner, 2007). Gleichzeitig finden sich nach Ploner (2007) im primären somatosensorischen Kortex schmerzbedingt hochfrequente neuronale Oszillationen im gamma – Frequenzbereich.

Das Entscheidende für die Schmerzverarbeitung ist jedoch nicht die Oszillation an sich, sondern deren Synchronizität in verschiedenen an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnregionen (Apkarian & Chialvo, 2006). Aktuelle Untersuchungen von Ohara et al. (2006) belegen zwei fundamentale Aspekte der kortikalen Antwort auf akuten Schmerz: 1. dem Schmerz geht eine Oszillation von 16 – 24 Hz synchron in primär somatosensorischen (SI) und parasylvian gelegenen (PS) Hirnarealen voraus, wobei die Synchronizität nur besteht, wenn das Subjekt dem Stimulus Aufmerksamkeit entgegenbringt und verschwindet, wenn es abgelenkt ist, und 2. die Ankunft der schmerzhaften Stimulation zerstört diese schnelle beta-Oszillation und ersetzt sie durch eine niedrigfrequente Oszillation von 6 – 14 Hz, die streng synchron zwischen SI und der mediofrontalen Hirnrinde (MF) ist, solange dem Stimulus Aufmerksamkeit gezollt wird. Bei Ablenkung wird diese Synchronizität ebenfalls deutlich schwächer. Dieser dynamische Aspekt stimmt mit der Annahme von Llinas et al. (1999) überein, die chronischen Schmerz als thalamo-cortikale Dysrhythmie auffassten, wobei der langsame Rhythmus durch eine Unterbrechung des thalamo-cortikalen Feedbacks entsteht. Andere Autoren gehen von einer Oszillationsfrequenz von 40 Hz, der sogenannten gamma – Aktivität, für schmerzverarbeitende zentralnervöse Systemzustände aus (Pöppel & Schmidt, 1995). Liu et al. (2011a) konnten nachweisen, dass die Aufmerksamkeit auf schmerzhafte kutane Laserstimuli zu direkten funktionellen Interaktionen zwischen sensorischen und modulierenden

schmerzverarbeitenden Hirnregionen des Menschen führt und dass der mediofrontale Kortex stark in das „Schmerznetzwerk“ eingebunden ist.

Aus psychologischer Sicht sind chronische Schmerzen das Resultat maladaptiver Lernprozesse, die spinal, subkortikal und kortikal zu einer veränderten Repräsentation von Reizen auf dem Körper führen (Flor & Stolle, 2006).

Ältere Literatur siehe Gesamtliteraturverzeichnis

- Bums,J.W. Bruehl,S., France,C.R., Schuster,E., Orłowska,D.,  
Buvanendran,A., Chont,M., Gupta,R.K.  
  
Psychological factors predict opioid analgesia through  
endogenous opioid function  
  
Pain 158 (2017)391 – 9
- Huang,S. Wakaizumi,K., Wu,B., Shen,B., Wu,B., Fan,L., Baliki,M.N.,  
Zhan,G., Apkarian,V., Huang,L.  
  
Whole-brain functional network disruption in chronic pain  
with disc herniation  
  
Pain 160 (2019)2829 - 40
- Martina,M. Transient synapses, permanent pain (commentary)  
  
Pain 162 (2021)1279 – 80  
[doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002148](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002148)
- Taylor,N.E. Long,H., Pei,J.Z., kukutla,P., Phero,A., Hadaegh,F.,  
Abdelnabi,A., Solt,K., Brenner,G.J.  
  
The rostromedial tegmental nucleus: a key modulator of pain  
and opioid analgesia  
  
Pain 160 (2019)2524 - 34
- Zhuo,M. Potentiation of cortical excitatory transmission in chronic  
pain  
  
Pain 159 (2018)212 - 3

### **2.2.4.1.2. Morphologische Veränderungen**

In einem systematischen Literaturreview fanden Ng et al. (2018) bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen im Vergleich zu Gesunden verminderte graue Substanz (10 von 15 Studien), Veränderungen der weißen Substanz (7 von 8), Unterschiede im Default-Mode- Netzwerk (14 von 14), in der Schmerzverarbeitung (3 von 10) und Unterschiede in der Aktivierungen von Hirnregionen durch Schmerzen (13 von 16). Die Veränderungen bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen

betrafen hauptsächlich Regionen und Netzwerke der Emotion und Kognition, weniger der Nozizeption, was die Rolle emotionaler und schmerzverarbeitender kognitiver Prozesse bei der Entwicklung chronischer Rückenschmerzen unterstreicht.

Yuan et al. (2017) fanden in eine Metaanalyse voxelbasierter morphometrischer Studien zur Veränderungen der grauen Substanz bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen als robustesten Befund im Vergleich zu Gesunden regionale Abnahmen des Volumens der grauen Substanz im bilateralen medialen präfrontalen Kortex bis zum anterioren Cingulum sowie von rechten medialen präfrontalen Kortex bis zum orbitofrontalen Kortex. Reduktionen in der linken anterioren Insula wurden weniger regelmäßig beobachtet.

Apkarian et al. (2004b) zeigten, dass es bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zu einer **Atrophie der grauen Substanz** in den dorsolateralen präfrontalen Kortizes (DLPFC) beidseits und in rechten Thalamus kommt. Schmidt-Wilcke et al. (2006) konnten diese Befunde hinsichtlich der DLPFC reproduzieren, allerdings fanden diese Autoren gleichzeitig eine Vermehrung der grauen Substanz im Thalamus, in der dorsolateralen Pons und im somatosensorischen Kortex. May (2008, 2009) konnten diese Befunde teilweise bestätigen, meint aber, dass die Unterschiede zum einen in der geringen Zahl der Probanden (17 bzw. 18) oder aber in der Tatsache begründet liegen könnten, dass Apkarian et al. eine gemischte Rückenschmerzgruppe untersucht hatte, bei den Untersuchungen von Schmidt-Wilcke et al. aber Patienten mit radikulären Schmerzen ausgeschlossen waren. Apkarian & Robinson (2010) weisen darauf hin, dass die Atrophie des DLPFC mit der Dauer der Schmerzanamnese verbunden ist, aber auch durch die Hirnaktivität beeinflusst wird. Da sich DLPFC und der mediale präfrontale Kortex (mPFC) sich gegenseitig hemmen (Baliki et al., 2006), kann die Atrophie des DLPFC auch von der schmerzabhängigen Aktivität des mPFC abhängen und diese dadurch gleichzeitig verstärken. Untersuchungen von Borckhardt et al. (2011) weisen darauf hin, dass der linke DLPFC mit der Empfindung der Kontrolle über den Schmerz verbunden ist. Untersuchungen von Ruscheweyh et al. (2011) belegen, dass schmerzbedingte Veränderungen der grauen Substanz nach Ende der Schmerzen reversibel sind.

Mansour et al. (2017) untersuchten 23 Patienten mit subakuten, 68 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und 39 gesunde Probanden mittels MRT (MP-RAGE) und fanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtvolumens des Gehirns. Die Patienten mit chronischen Rückenschmerzen wiesen jedoch einen kleineren (2 Voxels) Gyros mediofrontalis (middle frontal gyros) auf.

Auch bei anderen chronischen Schmerzen kann es zu einer Atrophie bestimmter Hirnareale kommen, wobei die anatomische Verteilung dieser Atrophien sich von der bei Rückenschmerzen unterscheiden (Geha et al., 2008, Apkarian & Robinson, 2010). Robinson et al (2011) konnten bei Fibromyalgiepatienten eine selektive Atrophie der grauen Substanz in den schmerzrelevanten Bereichen anteriores und mittleres Cingulum und der mittleren Insula nachweisen.

Schweinhardt et al. (2008) nehmen, an, dass die **Dichte der grauen Substanz** bei jungen Schmerzpatienten mit kurzer Schmerzanamnese zunimmt, während sie bei älteren Patienten mit lange bestehenden Schmerzen abnimmt. Andererseits konnten Younger et al. (2010) bei Patienten mit chronischen Schmerzen im Kiefergelenk Vermehrungen der grauen Substanz in posteriorem Cingulum, Hippocampus und in Mittelhirnstrukturen nachweisen, deren Stärke mit der Dauer der Schmerzen korrelierten. Emerson et al. (2014) fanden eine inverse Korrelation zwischen der Schmerzempfindlichkeit und der Dichte der grauen Substanz in bilateralen Regionen des posterioren Cingulums, Präcuneus, des Sulcus interparietalis und des inferioren parietalen Lobulus.

May (2009) beschäftigt sich mit der Frage der Interpretation dieser Befunde und stellt fest, dass die Abnahme der grauen Substanz oft fälschlicherweise als Schädigung oder Atrophie des Gehirns interpretiert wird. Eine repetitive schmerzhafte Stimulation über mehrere Tage führt beim Schmerzgesunden zu einer substantiellen Zunahme von grauer Substanz in den klassischen somatosensorischen Arealen, v.a. im mittleren Cingulum und somatosensorischen Kortex (Teutsch et al., 2008), was zeitlich genau dem Verhalten biophysikalischer Daten folgt (Bingel et al., 2008). Es ist in diesem Zusammenhang verblüffend, dass chronische Schmerzpatienten zwar einen konstanten Schmerz erleiden, jedoch eben nicht eine Zunahme an grauer Substanz in somatosensorischen Arealen aufweisen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass Patienten mit chronischen Schmerzen keinen signifikanten noxischen Input (mehr) haben. In diesem Fall würde das Erleben von konstantem Schmerz im Wesentlichen selbst vom Gehirn hervorgerufen und der afferente (peripher noxische) Input wäre für das chronische Schmerzerleben nicht länger nötig (May, 2009). Wand et al. (2011) stellen fest, dass chronische Rückenschmerzen von einer Reihe struktureller, funktioneller und neurochemischer Veränderungen im Gehirn begleitet werden, dass diese Veränderungen aber noch nicht ausreichend verstanden werden und dass die Berücksichtigung dieser Veränderungen in der Therapie derzeit noch in den Kinderschuhen steckt.

In einem Review stellen Moseley & Flor (2012) fest, dass sowohl neuropathischer als auch muskuloskeletaler Schmerz mit substantiellen Reorganisationen im primären sensomotorischen und im motorischen Kortex als auch im anterioren Cingulum und in der Insula verbunden sind. Interessant ist, dass bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und Fibromyalgie die Dauer der Schmerzen das Ausmaß der Reorganisation bestimmt, während bei Phantomschmerzen und bei anderen neuropathischen Schmerzen die Stärke der Schmerzen bestimmend sind.

Adamczyk et al. (2018) fanden in einer Metanalyse eine bei chronischen unspezifischen Rückenschmerzen signifikant reduzierte palpatorische Schärfe als Zeichen einer zentralen Reorganisation, die je nach Qualität der eingeschlossenen Studien bei 11,74 mm bzw. 9,49 mm lag.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungsbefunde von Stankewitz et al. (2013). Gesunde Freiwillige wurden über 11 Tage teils noxischen, teils nicht-noxischen thermalen Stimuli ausgesetzt. Von den 27 Probanden wurden dabei 14 gegen die Reize sensibilisiert, während die anderen eine Gewöhnung aufwiesen. Ausschließlich in der Gruppe der Sensibilisierter kam es im anterioren Cingulum, im Insel-Kortex und im frontalen Kortex zu einer signifikanten Reduktion der Dichte der grauen Substanz, während diejenigen, die sich an die Reize gewöhnten, keinerlei Veränderungen aufwiesen.

Erpelding et al. (2012) fanden, dass das Volumen der grauen Substanz mit der thermischen und nozizeptiven Empfindlichkeit korreliert ist, wobei stärker schmerzempfindliche Individuen mehr graue Substanz aufweisen. In einem Kommentar zu dieser Arbeit weist May darauf hin, dass neuere Erkenntnisse zeigen, dass ein veränderter afferenter Input und das Erlernen neuer Fähigkeiten die Hirnfunktion und die dieser zugrundeliegenden neuroanatomischen Netzwerke verändern, wobei diese Veränderungen nach May (2012) innerhalb von Minuten ablaufen können. Befunde von May (2011) zeigen an Versuchstieren und an Menschen, dass die Unterscheidung zwischen lern- und erfahrungsbedingten Veränderungen in grauer- und weißer Substanz über die Zeit durchaus artefiziell sein kann und solche strukturellen Veränderungen nur eine andere Art der Darstellung funktioneller Veränderung sein könnte.

In diesem Zusammenhang sind Befunde von Linnman et al. (2010) interessant, die Patienten mit chronischen Schmerzen nach Schleudertraumen der HWS untersuchten und durch PET eine

verminderte Zahl von NK-1 – Rezeptoren im frontalen, Insel- und Cingulumkortex sowie in Hippokampus, Amygdala und im PAG fanden. Am stärksten war diese Reduktion im ventromedialen präfrontalen Kortex ausgeprägt, sie korrelierte mit Werten für Furcht und Bewegungsvermeidung. Dies stimmt mit Beobachtungen einer Beziehung von Substanz P und ihrem NK-1 – Rezeptor zu lokomotorischer Aktivität, passiver Vermeidung und Angst in Tiermodellen überein (Elliot & Iversen, 1986, Hasenohrl et al. 2000, Kertes et al., 2009).

Untersuchungen zur Schmerzleitung im Gehirn haben gezeigt, dass schmerzverarbeitende Strukturen in hohem Maße parallel und nicht sequentiell erregt werden. Insbesondere die nozizeptiven Areale des operculo-insularen Kortex erhalten direkte Signale aus dem Thalamus unter Umgehung von S I (Treede et al., 2000).

Nach Untersuchungen von Rogachov et al. (2016) weisen Personen, die mit Schmerz besser umgehen können eine größere Fluktuation der interregionalen funktionellen Verbundenheit auf. Diese ist mit der individuellen temporalen Summation in den aufsteigenden Schmerzbahnen negativ korreliert.

Das **dopaminerge System** ist an der Modulation chronischen Schmerzes beteiligt (Sotres-Bayon et al., 2001, Lopez-Avila et al., 2004). Dopamin wirkt im Gehirn nicht nur zur Synthese anderer Katecholamine, sondern auch als Neurotransmitter und Neuromodulator. Dopaminrezeptoren werden in zwei Familien klassifiziert, D2-ähnliche, zu denen D2 und die nahe verwandten D3 und D4 – Rezeptoren gehören, D1 und D5 bilden die Gruppe der D1 – ähnlichen Rezeptoren (Taniguchi et al., 2011). Die Aktivierung von D2 – Rezeptoren im Striatum und im Nucleus accumbens reduziert die Schmerzwahrnehmung, die Blockade dieser Rezeptoren steigert die Nozizeption; Aktivierung oder Blockade von D1 – Rezeptoren an diesen Lokalisationen haben keine Auswirkungen auf die Nozizeption (Magnusson & Fisher, 2000). Auch auf Rückenmarksebene wirkt die Aktivierung von D2-Rezeptoren analgetisch (Brunovsky, 2016).

Die Blockade von D1 – Rezeptoren im Inselkortex steigert die Schmerzantwort, im Rückenmark wird diese vermindert (Gao et al., 2001). Im anterioren Inselkortex wird die Schmerzantwort durch Agonisten von D1 – und D2 – Rezeptoren vermindert (Coffeen et al., 2008). Das Striatum hat nach Pertovaara & Wei (2008) durch zwei Regulationssysteme eine deszendierende Wirkung: Zum einen wird über die Aktivierung noradrenerger alpha-2 – Rezeptoren und D2 – Dopamin - Rezeptoren die Aktivität spinaler D2 – und 5HT-1A – Rezeptoren beeinflusst, was zu einer verminderten Antwort auf noxische Reize führt (s.a. Jarcho et al., 2012). Andererseits fördert die tonische Aktivierung von NMDA – Rezeptoren im Striatum durch die Unterdrückung der Hemmung spinaler GABAerger Neuronen die Hypersensitivität. Brown et al. (2015) konnten darüber hinaus zeigen, dass es bei chronischen Gelenkschmerzen zu einer Aufregulierung von Opioidrezeptoren im Striatum und in den deszendierend hemmenden Strukturen kommt. Die geringere Verfügbarkeit dieser striatalen Opioidrezeptoren ist mit einer höheren Bindung endogener Opiode erklärbar.

Mehrere Untersuchungen haben nachgewiesen, dass gesunde Probanden mit einer geringen tonischen Dopaminfreisetzung im Striatum sensitiver auf noxische Stimulation reagieren (Jarcho et al., 2012).

In einem Review weisen Jarcho et al. (2012) darauf hin, dass in dopaminreichen Hirnarealen einschließlich des Nc. accumbens auf einen schmerzhaften Reiz unmittelbar eine Freisetzung endogener Opiode erfolgt, während die Administration von exogenen Opioiden und Opioidagonisten innerhalb von 10 bis 30 Minuten zu einer Dopaminfreisetzung führt. Im anterioren Cingulum ist die Freisetzung eines präsynaptischen Dopaminmetaboliten nach längerer noxischer Stimulation stärker als nach kurzer Louilot et al., 1986). Im Gegensatz dazu führt die physikalische oder medikamentöse

Entleerung der des dopaminergen Systems zu einer verstärkten reaktion auf noxische Stimulation (Chudler & Dong, 1995).

Das dopaminerge System stellt auch eine Verbindung von Schmerzen und psychischer Komorbidität her. Während bei Depressionen die Bindungskapazität von D1-ähnlichen Rezeptoren im Nc. caudatus vermindert ist, weisen Patienten mit Angststörungen sowohl eine verminderte Dopaminwiederaufnahme als auch eine reduzierte Bindungskapazität von D2-ähnlichen Dopaminrezeptoren im Striatum auf. Da Patienten mit Angststörungen häufiger das Met-Allel aufweisen, scheint der COMT – Genotyp eine wichtige Rolle zu spielen. Alkoholiker, Raucher und Drogenabhängige (Methamphetamin, Kokain und Heroin) haben eine geringere Dichte von D2-ähnlichen Dopaminrezeptoren im Striatum, bei Heroinabhängigen ist die Val-Variante der COMT häufiger vertreten. Damit weisen diese Patienten ein höheres Risiko für die Entwicklung akuter und chronischer Schmerzen auf. Auch Parkinson – Patienten, bei denen ja ein erheblicher Mangel von Dopamin im Striatum vorliegt, weisen eine erniedrigte Schmerzschwelle auf. Andererseits weisen schizophrene Patienten oft eine erhöhte Schmerzschwelle auf, die ebenfalls mit Störungen im dopaminergen System in Verbindung gebracht wird (Jarcho et al., 2012). Girard et al. (2011) berichten aber über eine Schmerzhypersensitivität bei Schizophrenen und meinen, dass Schizophrene nur einfach weniger über Schmerzen klagen.

Auch in die Regulierung der Nahrungsaufnahme ist das Striatum involviert (Leknes & Bastian, 2014). Das ventrale Striatum und der mediale präfrontale Kortex bestimmen, als wie angenehm eine Nahrung empfunden wird (Berridge & Kringelbach, 2013). Die normale Struktur und Form dieses Regelkreises wird durch chronischen Schmerz gestört (Geha et al., 2014). So fehlen beispielsweise bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen Signale im ventralen Striatum, die normalerweise mit der Erleichterung beim Sistieren eines tonischen Schmerzes verbunden sind (Baliki et al, 2010). Auch die Aktion endogener Opioide im ventralen Striatum erscheint abnormal (Martikainen et al., 2013) und die Ausprägung funktioneller Verbindungen zwischen dem ventralen Striatum und dem medialen präfrontalen Kortex scheint eine Rolle im Übergang von akuten zu chronischen Rückenschmerzen zu spielen (Baliki et al., 2012). Brown et al. (2015) konnten eine erhöhte Expression von Opioidrezeptoren im Stritum bei akuten und chronischen Schmerzen nachweisen. Geha et al. (2014) konnten im Vergleich von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und Gesunden zeigen, dass die Rückenschmerzpatienten die Angenehmheit des Geschackes fetter Speisen schlechter einschätzen konnten und dass deren Verbindung zwischen der Kalorienaufnahme und der Einschätzung von Hunger und dem Wohlbefinden beim Essen gestört war, womit eine Verbindung zwischen chronischen Schmerzen und Übergewicht belegt ist.

Nach Zieglgänsberger (2007) löst nozizeptiver Input nicht nur neuroplastische Veränderungen im Rückenmark, Thalamus und Neocortex aus, sondern verändert insbesondere auch die Aktivität limbischer Strukturen wie der Amygdala, dem Hippocampus, großen Anteilen des Frontalcortex und des cingulären Cortex aus, deren Aktivierung zu einer pathologisch übersteigerten angstgeprägter Erwartungshaltung gegenüber einem wiederkehrenden akutem Schmerzerleben führt.

Wang et al. (2021a) konnten nachweisen, dass bereits 7 Tage nach einer peripheren Nervenverletzung ein glutaminerger Einfluss aus dem mediodorsalen Thalamus in die Schicht 2/3 der pyramidalen Neuronen des ACC erfolgt, was zur Bildung stiller Synapsen im Acc führt. Mindestens ein Teil dieser stillen Synapsen reifen, so dass einen Monat nach Verletzung eine von Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methy-4 Isoxazole- Propionat vermittelte Transmission stattfindet. Diese gesteigerte

synaptische Erregbarkeit erscheint essentiell für die Entwicklung chronischer Schmerzen (Martina, 2021).

Schmerzerwartung: Zeidan et al. (2015) untersuchten, welche Hirnstrukturen bei einer getäuschten Schmerzerwartung aktiviert werden und fanden eine Assoziation mit der Aktivierung von Teilen des inferioren Parietallappens einschließlich der Gyri supramarginalis und angularis, des Sulcus interparietalis, dem superioren Parietallappen, dem Cerebellum und dem Occiputlappen.

Weißer Hirnschicht: van Riper et al. (2017) fanden bei Golfkriegsveteranen, dass bei denjenigen mit chronischen muskuloskeletalen Schmerzen im Vergleich mit denen ohne diese Schmerzen im MRT mit Diffusion-Tensor – Darstellung eine gestörte Verbindungsstruktur in der weißen Hirnschicht vorlag.

### **Somatosensorische Veränderungen bei Rückenschmerzen**

Ein systematischer Review von Marcuzzi et al. (2015) konnte in frühen Phasen von Rückenschmerzen eine Hyperalgesie auf mechanische und elektrische Stimuli nachweisen. Eine Hyperalgesie auf Druckschmerzen bei überschwelligem Stimuli findet sich bei subakuten Rückenschmerzen sowohl lokal über der Wirbelsäule als auch in davon entfernten Regionen. Dieser Befund unterstützt frühere Befunde von weit verbreiteter Schmerzhypersensitivität bei chronischen Rückenschmerzen und wird mit verstärkter zentraler Schmerzverarbeitung in Verbindung gebracht. Dies zeigt sich auch in der Aktivierung von schmerzbezogenen Regionen in verschiedenen Hirnregionen. Befunde von Biurun Manresa et al. (2013) bestätigen dies ebenfalls, diese Gruppe konnte mittels elektrophysiologischer Tests eine Hypererregbarkeit (Übererregbarkeit) des Rückenmarks bei Patienten mit akuten Rückenschmerzen nachweisen.

Obwohl es eine Reihe von Hinweisen auf weitere somatosensorische Veränderungen bei chronischen Rückenschmerzen gibt (Putz et al., 2013), fanden Marcuzzi et al. (2015) keine publizierten Daten über Reaktionen auf noxische oder nicht-noxische mechanische oder thermische Reize bei akuten Rückenschmerzen. Eine Ausnahme stellt die Studie von Pud et al. (2009) zur CPM bei akuten Rückenschmerzen dar. Dabei fanden sich wie im frühen Stadium nach Schleudertrauma im Vergleich zu Kontrollprobanden keine Veränderungen der CPM-Antwort, was darauf hindeutet, dass in Frühphasen von Rückenschmerzen die abwärts gerichtete inhibitorische Kontrolle nicht verändert ist.

Die Arbeitsgruppe um Lotze (Lotze, 2016, Fritz et al., 2015a) untersuchten 148 Personen mit chronischen Rückenschmerzen und fanden im Vergleich zu Gesunden Atrophien im präfrontalen Kortex und in der vorderen Insel.

Nach Moseley (2017) finden wir bei chronischen Rückenschmerzen gestörte (disrupted) Repräsentationen in motorischen, taktilen und räumlichen Domänen, die als Verlust von Präzision in bildgebenden Verfahren und als veränderte Reaktion in Verhaltenstests zu finden sind. So konnten beispielsweise Rückenschmerzpatienten im Vergleich mit Gesunden den Rücken nicht bewusst unabhängig vom Becken bewegen und taktile Stimuli waren nur in größerer Entfernung zu diskriminieren (Luomajoki & Moseley, 2011). In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen von Torta et al. (2017) interessant, die nach einem intensiven Schmerzreiz eine veränderte Reaktion auf visuelle Reize im Kortex nachweisen konnten, die nur 20 min anhielt, während eine Hyperalgesie noch nach 45 min nachweisbar war.

Untersuchungen von Elgueta-Cancino et al. (2018) zeigten, dass sich die Organisation des motorischen Kortex M1 bei Personen mit und ohne chronische Rückenschmerzen unterscheidet. Dabei ist die Repräsentation von Rückenmuskeln in M1 bei Patienten mit chronischen

Rückenschmerzen komplexer, kleinteiliger und im Vergleich zu rüchenschmerzfreien Probanden unterschiedlich lokalisiert. Einige Veränderungen waren mit einer veränderten sensorischen Funktion verbunden, speziell mit Schmerzstärke und Druckschmerzschwelle, nicht jedoch mit den ergebnissen von Leistungsmessungen.

Reckziegel et al. (2021) fanden bei Patientinnen mit chronischen Rückenschmerzen eine Deformation des anterioren Teils des Hippocampus, bei Männern waren diese Veränderungen nicht nachweisbar.

Aspinall et al. (2020a) fanden keine Unterschiede in der Druckschmerzschwelle und der temporalen Summation zwischen Erwachsenen mit chronischen und rezidivierenden Rückenschmerzen, die Druckschmerzschwelle bei rüchenschmerzfreien Probanden war etwas niedriger, die Unterschiede waren aber nicht signifikant.

Ältere Literatur siehe Gesamtliteraturverzeichnis

Adamczyk,W.

Luedtke,K., Saulicz,E.

Lumbar tactile acuity in patients with low back pain and healthy controls. Systematic review and meta-analysis

Clin J Pain 34 (2018)82 - 94

Aspinall,S.L.

Jacques,A., Leboeuf-Yde,C., Etherington,S.J., Walker,B.F.

Pressure pain threshold and temporal summation in adults with episodic and persistent low back pain trajectories: a secondary analysis at baseline and after lumbar manipulation or sham

Chiropr Man Ther 28 (2020)36 doi.org/10.1186/s12998-020-00326-5

Elgueta-Cancino,E.

Schabrun,S., Hodges,P.

Is the organisation of the primary motor cortex in low back pain related to pain, movement, and/or sensation?

Clin J Pain 34 (2018)207 - 16

Mansour,Z.M.

Lepping,R.J., Honea,R.A., Brooks,W.M., Yeh,H.W., Burns,J.M., Sharma,N.K.

Structural brain imaging in people with low back pain

Spine 42 (2017)726 - 32

Martina,M.

Transient synapses, permanent pain (commentary)

Pain 162 (2021)1279 – 80

doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002148

Moseley,G.L.

Innovative treatments for back pain

Pain 158 (2017)Suppl.1: S2 – S 10

Ng,S.K.

Urquhart,D., Fitzgerald,P.B., Cicuttini,F.M., Hussain,S.M., Fitzgibbon,B.M.

The relationship between structural and functional brain changes and altered emotion and cognition in chronic low back pain brain changes. A systematic review of MRI and fMRI studies

Clin J Pain 34 (2018)237 – 61

Reckziegel,D.

Abdullah,T., Wu,B., Wu,B., Huang,L., Schnitzer,T.J., Apkarian,A.V.

Hippocampus shape deformation: a potential diagnostik biomarker for chronic back pain in women

### 2.2.4.1.3. Hirnstrukturen

Der **präfrontale Kortex** erscheint als eine der an der Schmerzwahrnehmung am stärksten beteiligten Hirnzentren, weil dort bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen regelhaft morphologische und funktionelle Veränderungen nachgewiesen werden können. Diese Region ist an der Modulation emotionalen Verhaltens und kognitiver Funktionen wie Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, Impulsivität und der Konstruktion flexiblen adaptativen Verhaltens beteiligt. Der präfrontale Kortex ist die einzige kortikale Struktur, die direkte Projektionen aus dem Rückenmark erhält, was nach Leite-Almeida et al. (2012) ihre besondere Vulnerabilität bei anhaltenden Schmerzen erklärt.

Topham et al. (2020) nutzen der Nervenligationsmodell an der Maus um nachzuweisen, dass es im präfrontalen Kortex durch eine dynamische epigenetische Reprogrammierung bis ein Jahr nach der Verletzung zu der Entwicklung chronischer Schmerzen kommt.

Sowohl im Nervenligaturmodell als auch unter der Gabe von Gabapentin kommt es zu Aufmerksamkeitsdefiziten durch erhöhte Noradrenalinspiegel im präfrontalen Kortex, die Quelle dieses Noradrenalins ist der Locus coeruleus (LC). Diese Beeinträchtigung ist durch die systemische Gabe des alpha-1-Adrenozeptorantagonisten Prazosin reversibel (Suto et al., 2014). Nach Berrocoso (2014) kommt es in einem nicht gestreßten Zustand zu einer mäßigen Ausschüttung von Noradrenalin im LC, was zu einer selektiven Aufmerksamkeit führt. Unter Stress kommt es dagegen zu einer exzessiven Ausschüttung von Noradrenalin, wodurch die eigentlich weniger affinen alpha-1-Adrenozeptoren aktiviert werden.

Der mediale präfrontale Kortex und der mediodorsale Thalamus bilden miteinander verbundene neurale Regelkreise, die für räumliches Denken und Erinnerung von Bedeutung sind. Cardoso-Cruz et al. (2013) konnten im Rattenmodell nachweisen, dass Entzündungsschmerz zu Störungen in den Verbindungen zwischen beiden Hirnstrukturen und damit zu Defiziten im Arbeitsgedächtnis führt.

Im korticolimbischen Regelkreis werden sensorische Informationen aus der basolateralen Amygdala zum medialen präfrontalen Kortex geleitet (Neugebauer, 2015).

Der präfrontale Kortex und speziell der **orbitofrontale** Kortex ist bei akutem Schmerz nur gering beteiligt (Bushnell et al., 1999, Price, 2000, Treede et al., 1991, 1999), während der präfrontale Kortex bei chronischem Schmerz besonders betroffen ist (Apkarian et al., 2001). Nach Foss et al. (2006) ist der anhaltende spontane Schmerz ein übliches Symptom bei Rückenschmerzen, wobei neue Forschungen zeigten, dass die gefühlte Stärke dieses Schmerzes auf einer Skala in Sekunden bis Minuten fluktuiert, womit sich chronische Rückenschmerzen von anderen chronischen Schmerzsyndromen unterscheiden. Der mediale präfrontale Kortex ist die einzige Hirnregion, die bei anhaltenden starken spontanen Rückenschmerzen aktiviert wird (Baliki et al., 2006). Im Unterschied dazu führt eine thermische Stimulation der Lumbalregion bei Rückenschmerzpatienten zu einem komplett anderem Aktivierungsmuster, was Apkarian & Robinson (2010) als Beweis dafür sehen, dass der spontane Rückenschmerz emotionale Hirnzentren aktiviert, während thermischer Schmerz eher eine Endorganschädigung repräsentiert und deshalb andere Hirnregionen betroffen sind.

Der präfrontale Kortex ist von besonderer Bedeutung bei emotional belasteten Wahrnehmungsprozessen (Damasio, 1996, Fuster, 2001, Ochsner et al., 2006) und bei Depression (Baker et al., 1997).

Der **laterale orbitofrontale** Kortex wird nach Peyron et al. (1999) mit der affektiven und kognitiven Schmerzdimension in Verbindung gebracht, eine gesteigerte Aktivität wurde auch im Zusammenhang mit der Schmerzerwartung gefunden (Ploghaus et al., 1999). Ein wichtiger Prozess, der im orbitofrontalen Kortex abläuft, ist das Füllen von Entscheidungen, die auf den Erfahrungen der Ergebnisse vorheriger Entscheidungsmöglichkeiten aufbaut. Dieser Prozess ist bei chronischen Schmerzen gestört (Seifert, 2012), Pais – Vieira et al. (2012) konnten dies vor kurzem im Tierversuch nachweisen.

Nach einer entsprechenden Konditionierung können visuelle Zeichen die subjektive Schmerzbewertung signifikant beeinflussen. An diesem Prozess sind der frontoparietale Komplex, d.h. präfrontaler und temporaler Kortex, und das rostrale anteriore Cingulum als Schmerz und Emotion beeinflussende Region sowohl bei der Schmerzerwartung als auch während der Schmerzphase selbst beteiligt. Interessanterweise hängen die Veränderung der Schmerzbewertung von der funktionellen Verbindungsstärke zwischen den beiden Regionen ab (Kong et al., 2013)

Der **mediale präfrontale Kortex** / das rostrale anteriore Cingulum hat nach Untersuchungen von Tu et al. (2019) bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen abnormale funktionelle Verbindungen mit Hirnregionen wie u.a. dem Default-Mode Netzwerk, wobei Korrelationen zu Schmerzstärke, -dauer und Schmerzinterferenzen bestehen. Diese Hirnregion stellt nach Auffassung der Autoren einen wichtigen Knotenpunkt in der Verbindung von an der Schmerzverarbeitung beteiligter Netzwerke.

Der **dorsolaterale** präfrontale Kortex ist an der Beibehaltung zielgerichteter Prioritäten beteiligt, hauptsächlich durch die Wichtung ausführender Funktionen auf die Verarbeitung aufgabenrelevanter Informationen, um eine Interferenz mit aufgabenirrelevanten Informationen zu vermeiden (Lavie & de Fockert, 2006), was bei der Steuerung der Aufmerksamkeit auf Schmerzen von Bedeutung ist (Legrain et al., 2009). Dazu trägt auch der intraparietale Sulcus des parietalen Cortex bei, dem die Rolle einer Prioritätsbewertung der Aufmerksamkeit zukommt, was bedeutet, neurale Antworten in sensorischen Hirnarealen zugunsten der Reaktion auf diejenigen Reize abzustimmen, denen Beachtung geschenkt werden muss (Yantis, 2008).

Nach van Damme et al. (2018) beeinflusst der dorsolaterale präfrontale Kortex die absteigende Informationsvermittlung und spielt eine Rolle in der Schmerzhemmung.

Lobanov et al. (2014) konnten zeigen, dass durch Hinweise (cues) auf starke Schmerzen der linke präfrontale Kortex und das anteriore Cingulum stärker aktiviert werden, während dagegen Hinweise auf geringe Schmerzen den rechten intraparietalen Sulcus stärker aktivieren.

Der **ventrolaterale** präfrontale Kortex (VLPFC) ist ebenfalls an der Schmerzverarbeitung beteiligt. In einer interessanten Untersuchung stellten Wiech et al. (2008) fest, dass die Aktivierung des rechten VLPFC mit einer Schmerzreduktion verbunden war. Dieser Effekt wurde bei gläubigen Katholiken durch den Anblick eines Marienbildes hervorgerufen, bei Atheisten/Agnostikern passierte nichts! Auch andere Arbeitsgruppen (Ochsner et al., 2004, Goldin et al., 2008) fanden eine negative Assoziation der Aktivierung der VLPFC mit subjektiv gemessenem Distress (Schmerz, Leid, Kummer), allerdings auf der linken Seite. In einem Editorial zur Arbeit von Wiech et al. (2008) weist Talbot (2008) darauf hin, dass der rechte VLPFC entwicklungsgeschichtlich mit der Nahrungsaufnahme und der mütterlichen Zuwendung für den Säugling verbunden ist und die Aktivierung dieses Areals in Zuge der Neubewertung bestimmter Situationen im Rahmen bestimmter Psychotherapieverfahren wie der CBT eine Rolle spielen könnte.

Der ventrale Teil des medialen präfrontalen Kortex, d.h. der prä- und infralimbische Kortex, ist bei Nagetieren an der Steuerung emotionaler und cognitiver Aspekte zielgerichteten Verhaltens beteiligt (Vertes, 2006) und für die Beseitigung von Furcht von kritischer Bedeutung (Santini et al., 2004). Millicamps et al. (2007) konnten zeigen, dass die Aktivierung von NMDA - Rezeptoren des limbischen Systems bei Ratten zu einer langfristigen Reduktion neuropathischen Schmerzverhaltens führt. Der **ventromediale** präfrontale Kortex (VMPFC) verfügt nach Jepna (2013) über dichte Verbindungen zum periaqueductalem Grau und anderen Kernen, die an der deszendierenden Schmerzkontrolle beteiligt sind, er ist auch für Bewertungs- und Belohnungsprozesse bedeutsam (Hosokawa et al., 2007, Seymour & McClure, 2008). Dabei scheinen Schmerz und Belohnungsprozesse sich gegenseitig zu hemmen (Leknes & Tracey, 2008), möglicherweise weil sie konkurrierende Verhaltensweisen nutzen (Fields, 2007).

### **Primärer sensomotorischer Kortex S1**

Die kortikalen Regionen der Nozizeption und der Schmerzverarbeitung stellen nach Weiss & Miltner (2007) ein weit verzweigtes Netzwerk dar, wozu der **primäre sensomotorische Kortex S1**, der sekundäre sensomotorische Kortex S2, Regionen des Inselkortex, Teile des anterioren zingulären Kortex und die Amygdala gehören. Anhaltender Schmerz hemmt generell Bewegungen und Patienten schützen das betroffene Gebiet durch die Vermeidung von Bewegungen (Borsook, 2007a). Diese Hemmung kann als eine Art „motorischer Dezerebrierung“ (Farina et al., 2003) angesehen werden, um dem spinalen motorischen System zu ermöglichen, schützende Antworten auf noxische Reize zu finden. Boudreau et al. (2007) konnten nachweisen, dass auch akuter Entzündungsschmerz im motorischen Kortex zu schnell einsetzenden neuroplastischen Veränderungen mit einer Hemmung von Bewegungen führt. Wang et al. (2009) zeigten, dass S1 bei akutem Schmerz die Schmerzwahrnehmung noch steigert, bei chronischem Schmerz aber reduziert. Im Nervenkonstriktionsmodell konnten Lasko et al. (2013) zeigen, dass es nach einer Konstriktion eines Spinalnervs im kontralateralen primären motorischen Kortex zu einer Abnahme der fraktionierten Anisotropie kommt. Chang et al. (2017) konnten allerdings im Rattenmodell des neuropathischen Schmerzes mit taktiler Allodynie keine Erregung von S1 nachweisen.

Der primäre sensomotorische Kortex S1 besteht aus den Brodman-Arealen BA 3a, 3b, 1 und 2 des Gyrus postcentralis des anterioren Parietalkortex. Area BA 3a verteilt die vom ipsilateralen ventrobasalen und medialen Thalamus stammenden nozizeptive Information auf die anderen Areale

3b, 1 und 2, wobei sich die neuronalen rezeptiven Felder und deren räumlich-zeitliche Charakteristika ändern. Von der Region S1 aus werden die anderen schmerzverarbeitenden Strukturen ipsi- und kontralateral innerviert (Weiss & Miltner, 2007). Die Region 3a liegt sehr weit anterior und erhält im Unterschied zu den mehr posterior liegenden Arealen 3b und 1 ihre Information weitgehend durch unmyelinisierte Neuronen (Vierck et al., 2013).

Die nozizeptive Aktivität von C-Fasern entwickelt sich langsam und adaptiert sich nicht schnell, C-Nozizeptoren können auch keine schnellen Veränderungen der Stimulusintensität erfassen. C-Fasern verzweigen sich stark und enden zentral in Substantia gelatinosa was zu einer diffusen Schmerzlokalisierung führt (Zheng et al., 2010). Der durch C-Fasern vermittelte Schmerz ist langsam, sekundär, brennend. Diese Charakteristika der C-Fasern sind nicht mit der schnellen Erkennung und Lokalisierung eines nozizeptiven Stimulus vereinbar, aber ideal für die Erkennung von Entzündungen und für langsam progressive Gewebsschädigungen (Vierck et al., 2013)

Die myelinisierten A delta – Neuronen verzweigen sich nicht wesentlich, weshalb der von ihnen übertragene Schmerz als scharf und gut lokalisiert (erster, schneller, diskriminativer Schmerz) empfunden wird. Kollaterale sponthalamische Axone, die in Hirnstammkernen enden, verursachen stereotype Kampf- und Fluchtreaktionen in Reaktion auf die Orientierung des Stimulus (Lovick, 1993). Die noxischen Afferenzen zu den Zellsäulen in Area 3b und 1 sind in einen wesentlich dichteren Einstrom nicht-nozizeptiver Thalamusneuronen eingestreut, die Informationen über die Natur und Beschaffenheit des Stimulus enthalten (Tommendahl et al., 2010). Damit ist im primär sensomotorischen Kortex eine räumliche Repräsentation der internalen und externalen Umwelt nachweisbar (Putz-Anderson et al., 2011).

Posteriore und anteriore Anteile des primären sensomotorischen Kortex S1 (Areale 3b/1 und 3a) sind die Orte, an denen nozizeptive Afferenzen von A delta- und C-Fasern enden; dauert ein nozizeptives Input an, kommt es zu einer Umschaltung von primär A delta zu primär – C-Faser-aktivierten Regionen. Im Kortex S1 existieren horizontale Interaktionen zwischen den Zellsäulen, durch die noxische und nicht-noxische Informationen verbunden werden. Dies geschieht innerhalb von 15 – 30 ms. Wenn der Stimulus anhält oder ständig wiederholt wird, schrumpft die aktivierte S1 – Region innerhalb von 50 ms auf multiple, radial orientierte Aktivitätszentren, die durch die physikalischen Charakteristika des Stimulus bestimmt werden (Tommendahl et al., 1993, 2010, Chiu et al., 2005). Diese sich im Zeitverlauf ändernde Aktivierungsmuster sind auf stimuluspezifische dynamische intracortikale erregende und hemmende Prozesse zurückzuführen (Vierck et al., 2013).

Nach Befunden von Flor et al. (1997) dehnt sich das Rückenareal bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen auf die benachbarten Fuß- und Beinareale aus. Stimulation des betroffenen Rückenareals führte zu einem gegenüber gesunden Kontrollprobanden signifikant erhöhten magnetischen Feld im Areal S1 (Flor & Stolle, 2006). Leinonen et al. (2007) zeigten, dass durch Rückenschmerzen die zentralnervöse Informationsverarbeitung der motorischen Kontrolle beeinflusst wird. Nach Petzke (2010) gibt es beim chronischen Rückenschmerz Hinweise auf eine Dysfunktion deszendierender Hemmsysteme.

Schabrun et al. (2017) fanden, dass bei chronisch rezidivierenden Rückenschmerzen in der transkraniellen Magnetstimulation die kortikale Organisation lumbaler paraspinaler Muskeln verwischt wird, was mit steigender Schmerzstärke zunimmt.

Auf die Bedeutung des **primär motorischen Kortex M1** wiesen Masse-Alarie et al. (2013) hin. Eine verzögerte Aktivierung des M.transversus abdominis bei Haltungsaufgaben war mit einer fehlangepassten Reorganisation von M1 (Tsao et al., 2008) und dem Verlust intrakortikaler

hemmender Prozesse (Masse-Alarie et al., 2012) verbunden. Solch eine Reorganisation kann durch Veränderungen im somatosensorischen Kortex S1 (Flor et al., 1997) und im Thalamus (Apkarian et al., 2004b) wegen des Einflusses des sensorischen Inputs auf die Effizienz horizontaler Verbindungen in M1 (Kaneko et al., 1994) ausgelöst werden. Diese zerebralen Veränderungen können Ursache der Veränderungen von Propriozeption und taktile Diskrimination bei chronischen Rückenschmerzen (Moseley, 2008) und der eingeschränkten sensorimotorischen Kontrolle (Richardson et al., 2004a) sein. Auch der Verlust der kurzintervalligen intrakortikalen Hemmung (SICI, short-interval intracortical inhibition) in M1 – Regelkreisen bei vielen chronischen Schmerzzuständen (Schwenkreis et al., 2003, Lefaucheur et al., 2006, Mhalla et al., 2010). weist auf eine Veränderung der motorischen Programmierung durch kortikokortikale Afferenzen von M1 (Ridding & Rothwell, 1999, Gagne & Schneider, 2008). Niddam et al. (2021) untersuchten das sensorimotorische Netzwerk und stellten fest, dass die funktionelle Verbundenheit mit dem rechten sensorimotorischen Netzwerk positiv mit der Schmerzschwelle korreliert. Auch die Dichte der grauen Substanz und der GABA-Lateralitätsindex im linken sensorimotorischen Kortex waren positiv mit der Schmerzschwelle korreliert.

Der **sekundäre sensomotorische Kortex S2** nimmt einen großen Teil des hinteren oberen Sulcus lateralis, d.h. des lateralen Operculums, ein und besteht aus teils rein nozizeptiven, teil polymodalen oder WDR – ähnlichen Neuronen, von denen 50 % bilaterale rezeptive Felder besitzen. Eine elektrische Stimulation dieses Areals verursacht quälende, unangenehme Empfindungen, die nur zu 20 % als Schmerz beschrieben werden (Weiss & Miltner, 2007). Ellerbock et al. (2015) konnten zeigen, dass es unter Nocebo zu einer anhaltenden Aktivierung des Operculums kommt.

Goossens et al. (2019) fanden bei Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen im fMRT eine Lateralverschiebung des Aktivierungsgipfels in S2 und eine gestörte Körperwahrnehmung.

## **Insula**

Als **parasylyvischen Kortex** bezeichnet man die Regionen um die Fissura Sylvii herum, d.h. die Inselrinde und diejenigen Teile des Frontal-, Parietal- und Temporallappens, welche die Inselrinde bedecken und deshalb Opercula heißen. Der parasylyvische Kortex ist in fast allen Imagingstudien signifikant aktiviert und weist eine hohe Dichte an Opiatrezeptoren auf. Treede (2007) bezeichnet den parasylyvischen Kortex als guten Kandidaten, falls es überhaupt ein nozizeptives spezifisches Areal im Kortex gibt.

Als **Inselkortex** wird die kortikale Einstülpung am Übergang von Parietal-, Temporal- und Frontallappen unterhalb des Sulcus lateralis bezeichnet. Er erhält afferenten nozizeptiven Zustrom aus dem Thalamus sowie von S1 und besonders S2 und ist an der affektiven Verarbeitung nozizeptiver Informationen beteiligt, scheint aber auch für Interozeption und Homöostase wichtig zu sein (Weiss & Miltner, 2007).

Moayedi (2014) beschreibt die Insula als sehr große, heterogene Region, die an verschiedenen Funktionen beteiligt ist. Sie besteht aus 2 langen Sulci im hinteren Teil und 3 kurzen Sulci im anterioren Teil (Augustine, 1985, 1996). Basierend auf ihren funktionellen und anatomischen Eigenschaften kann die Insula in 3 Subregionen unterteilt werden: anteriore, mittlere und dorsale Insula, die unterschiedliche strukturelle und funktionelle Verbindungen zu anderen Hirnregionen haben. Nach Wiech et al. (2014) ist die posteriore Insula stärker mit somatosensorischen Regionen verbunden und ist damit stärker an der somatischen Dimension des Schmerzes beteiligt. Die anteriore Insula zeigt dagegen eine stärkere Verbindung mit den ventrolateralen präfrontalen Kortex, was für ihre Bedeutung für die kognitiv-motivationalen Aspekte der Schmerzwahrnehmung spricht. Außerdem fanden die Autoren, dass die strukturelle Verbindung von anteriorer Insula und

Amygdala mit der Schmerzwachsamkeit und – bewusstheit assoziiert sind, während die Verbindungen der anterioren Insula mit dem rostralen anterioren Cingulum negativ mit diesen Eigenschaften korrelieren. Die mittlere Insula ist sowohl mit somatosensorischen als auch präfrontalen Regionen verbunden.

Die Inselrinde selbst ist hierarchisch gegliedert: Primär sensible Afferenzen, die interozeptive Wahrnehmungen übermitteln, projizieren auf die hintere Insel und werden dann in der mittleren und vorderen Inselrinde zunehmend verfeinert und integriert. Nach Sclap & Jäger (2014) liegt das höchste Integrationsniveau in der vorderen Inselrinde vor, die enge Verbindungen zum vorderen Bereich des Gyrus cinguli aufweist. Beide zusammen bilden ein Emotionsnetzwerk, in dem die limbische Inselrinde für die sensible Wahrnehmung und die bewußten Gefühle zuständig ist, der Gyrus cinguli dagegen für die Motivation und die motorischen Elemente, mit denen die Emotionen durch Verhaltensweisen zu Ausdruck gebracht werden.

In funktionellen MRT – Studien ist die Insel die am häufigsten aktivierte Hirnregion (Apkarian et al., 2005), ihr kommt eine zentrale Rolle in der Schmerzverarbeitung zu (Brooks & Tracey, 2007). Bei zunehmender Intensität spontaner Rückenschmerzen wurde auch eine zunehmende Aktivität der Insel beobachtet, die positiv mit der Anzahl der Rückenschmerzjahre assoziiert war (Baliki et al., 2006).

Die Aktivität der Insula wird durch bereits durch die Erwartung von Schmerzen aktivierte Teile des entorhinalen Kortex und der VTA (ventral tegmental area) gesteuert (Fairhurst et al., 2007). Mazzola et al. (2009) zeigten, dass eine elektrische Stimulation des Inselkortex nur in dessen posterioren zwei Drittel Schmerzen verursacht, außerdem fanden die Autoren eine somatotope Organisation entlang der rostro – kaudalen und vertikalen Achsen der Insula. Einen anderen interessanten Aspekt der Funktion der Insel untersuchten Small & Apkarian (2006): Es ist bekannt, dass die Insel die für den Geschmack entscheidende Hirnstruktur ist, und Rückenschmerzpatienten hatten im Vergleich zu Gesunden ein gesteigertes Geschmacksempfinden.

Moayedi (2014) listet einige Theorien über die Rolle der Insula in der Schmerzwahrnehmung auf. So schreiben Coghill et al. (1999), dass die Insula auf eine ansteigende Intensität nozizeptiver Stimulie abgestuft reagiert, was für eine Kodierung der Schmerzintensität spricht. Nach Brooke & Tracey (2007) stellt die Insula einen multidimensionalen Integrationsort für Schmerzen dar. Craig (2002) dagegen sieht die mittlere posteriore Insula als Region multimodaler homöostatischer oder interozeptiver Aktivitäten, wobei Schmerz nur als Teil einer homöostatischen Funktion gesehen wird. Nach Garcia-Larrea (2012) ähnelt die Insula einem dritten somatosensorischen Kortex (S3), der Informationen direkt aus dem spinothalamischen System erhält und Schmerz durch das Zusammenwirken mit anderen Hirnregionen entwickelt. Baliki et al. (2009) vertreten die Hypothese, dass die Insula neben der Integration der Schmerzdimensionen zusätzlich das Ausmaß einer Information / des Schmerzes ermittelt.

Goswami et al. (2016) untersuchten Patienten 3 Wochen und 1 Jahr nach einer Nervenektomie bei kompletter Durchtrennung von N. medianus oder ulnaris. Patienten mit stark ausgeprägtem Katastrophisieren wiesen eine starke Korrelation zu Schmerzstärke und neuropathischem Schmerz auf, gleichzeitig war die Dicke der grauen Substanz der rechten Insula 3 Wochen nach Verletzung bzw. deren Versorgung reduziert. Chronische Schmerzen nach einem Jahr korrelierten mit dem Grad des Katastrophisierens, gleichzeitig korrelierte das Katastrophisieren auch mit der Schwelle für Kälteschmerz. Nach einem Jahr entsprach die Dicke der Insula wieder der von Kontrollpersonen.

Watson (2016) konnte zeigen, dass im Nervenkonstrktionsmodell an der Ratte in der Insula höhere Spiegel der exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat und Aspartat als bei gesunden Versuchstieren vorliegen. Die damit verbundene Allodynie, thermische Hyperalgesie und das Schmerzverhalten wurden durch die lokale Applikation eines ionotropen Glutamatrezeptorantagonisten aufgehoben. Eine Erhöhung der GABA-Spiegel oder eine Aktivierung inhibitorischer Glycinrezeptoren in der Insula hatte die gleichen Effekte. Das bedeutet, dass die insuläre Balance zwischen glutaminergen und GABAergen Regelkreisen wesentlich für die Schmerzverarbeitung ist.

### **Limbisches System**

Zum **limbischen System** gehören unter anderem Hippocampus, Gyrus hippocampalis, Fornix, Gyrus cinguli, Corpus amygdaloideum, die Nuclei anterioventrales des Thalamus und das Septum pellucidum.

Ayoub et al. (2019) untersuchten das Verhalten von Teilen des medialen Temporallappens (rechter anteriorer Hippocampus, Gyrus parahippocampi und Amygdala) bei Rückenschmerzen und konnten nachweisen, dass bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen der anteriore Hippocampus eine signifikant schwächere funktionale Verbindung zum präfrontalen Kortex und eine verminderte Aktivität als bei Kontrollpersonen aufweist.

Das **anteriore Cingulum** wurde mit Schmerz und Schmerzwahrnehmung (Coghill et al., 1999, Peyron et al., 2000, Rainville et al., 1997, 2002) und mit der Bewertung mehr genereller emotionaler Stimuli (Davidson & Irwin, 1999, Ochsner & Feldmann Barrett, 2001, Kong et al., 2013) assoziiert, außerdem nimmt man an, dass es registriert, wenn irgendetwas „falsch genug“ läuft, um eine Verhaltensänderung zu erfordern (Botvinick et al., 2001, Eisenberger & Lieberman, 2004, Ochsner & Feldman Barret, 2001). Ikeda et al. (2013) konnten nachweisen, dass Astrozyten im anterioren Cingulum eine entscheidende Rolle bei der Langzeit-potenzierung und der Entwicklung negativer Emotionen während der Hypersensibilisierung bei peripheren Entzündungen spielen.

Okine et al. (2016) konnten durch die Applikation von PEA (N-Palmitoethanolamid) in das anteriore Cingulum von Ratten entzündungsschmerzentsprechendes Verhalten reduzieren, möglicherweise über eine durch Anandamid induzierte Aktivierung von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren. Gleichzeitig kam es zu einer Reduktion der neuronalen Aktivität in der basolateralen Amygdala.

Osborne et al. (2021) fanden Unterschiede zwischen den Geschlechtern: Frauen zeigten bei Patienten mit chronischen Schmerzen eine erhöhte funktionelle Verbindung des anterioren Cingulums mit dem Nc. precuneus, einem Schlüsselkern des Default- Mode-Netzwerks, Männer mit der posterioren Insula. Verglichen mit schmerzfreien Probanden hatten Frauen auch eine stärkere Verbindung mit dem Nc. precunius und schwächere zum Hippocampus und zu frontalen Regionen. Bei Männern unterschieden sich Probanden mit und ohne Schmerzen nicht.

Läsionen des rostralen anterioren Cingulums eliminieren den Widerwillen bzw. die Abneigung (aversivness) bei neuropathischem Schmerz (Qu et al., 2011). Hinsichtlich der aktuellen Nomenklatur und Einteilung des Gyrus cinguli sei auf Vogt (2005) und Baumgärtner (2010) verwiesen, für die Verarbeitung noxischer Informationen scheint das mittlere Cingulum verantwortlich zu sein. Emotionen haben die biologische Funktion von Handlungsentscheidungen, die angemessene Reaktionen durch die Aktivierung des Motivationssystems von Verlangen nach / Abneigung gegen bestimmte Stimuli erleichtern (Lang, 1995). Dabei wird das emotionale Geschehen als Interaktion der beiden Dimensionen Wertigkeit (angenehm/unangenehm) und Wachheit (ruhig/erregt) beschrieben (Lang, 1995). Vorhersehbarer Schmerz kann Furcht und Hypoalgesie auslösen, weil der Körper seine

Handlungen verbessern muss, dagegen verursacht nicht vorhersehbarer Schmerz Angst und erhöhte Aufmerksamkeit, was zur Hyperalgesie führt (Fendt & Fanselow, 1999, Klossika et al., 2006, Bingel et al., 2007). In diesem Zusammenhang kann Schmerz u.a. ein primitives Signal für Verhaltensänderungen sein (Ochsner et al., 2006). Das mittlere Cingulum spielt eine Schlüsselrolle in der Bewertung der Neuigkeit einer Information bzw. eines Reizes (Downar et al., 2002), der orientierenden Aufmerksamkeit (Berns et al., 1997) und in Situationen, die eine Anpassung der Verhaltenskontrolle erfordern (Botvinik et al., 2004). Außerdem ist das mittlere Cingulum dafür verantwortlich, die Aufmerksamkeit auf herausragende („salient“) Informationen und potentiell schmerzhaft stimuli zu richten (Downar et al., 2003, Bingel et al., 2007). Dabei wird die Aufmerksamkeit unabhängig von der Kontrolle durch Absichten meist auf die stärksten, hervorragendsten Stimuli in unserer Umwelt gerichtet (Legrain et al., 2009). Dabei wird „salient“ definiert als das Maß, in dem sich ein Reiz in einer oder mehreren Wahrnehmungsqualitäten von umgebenden konkurrierenden Reizen unterscheidet (Yantis, 2008). Der posteriore Gyrus cinguli wurde mit der Bewertung externer und potentiell bedrohlicher Stimuli assoziiert (Maddock et al., 1997, 2003). Klossika et al. (2006) sprechen in diesem Zusammenhang von einem „sekundärem Affekt“, der sie sensorischen Schmerzqualitäten mit Informationen aus anderen sensorischen Systemen wie Lernen und Gedächtnis integriert. Nach Weiss & Miltner könnte das anteriore Cingulum auch für die Aufrechterhaltung von Schutzspannungen und wegen seines hohen Gehalts an Opioidrezeptoren an der Mitorganisation der endogenen deszendierenden Schmerzmodulation beteiligt sein. Bingel et al. (2007) untersuchten die Gewöhnung an Schmerzen und fanden, dass die Aktivität des subgenualen Anteils des anterioren Cingulums bei wiederkehrenden Schmerzreizen als einzige Hirnregion signifikant zunimmt, während alle anderen sonst an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnregionen zunehmend weniger aktiviert wurden, was auf die starke antinozizeptive Bedeutung dieser Region hinweist.

Kameda et al. (2018) untersuchten den Stoffwechsel im anterioren Cingulum von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen mittels Magnetresonanztomographie und fanden im Vergleich zu gesunden Probanden niedrigere Spiegel von N-Acetylaspartat und höhere Verhältnisse von Glutamat plus Glutamin zu Kreatin und Myoinositol. Die Autoren vertreten die Hypothese, dass höhere (exzessive) Spiegel von Glutamat und Glutamin zur einer neuronalen Dysfunktion oder sogar zum Tod des neurons führen können, was sich in einem niedrigeren Spiegel an N-Acetylaspartat zeigt.

## **Amygdala**

Der **Amygdala** kommt eine wichtige Rolle in der Schmerzverarbeitung zu (Neugebauer, 2007). Es ist lange bekannt, dass die Amygdala eine wichtige Rolle bei emotionalem Lernen (mit der Integration bisheriger Erfahrungen), der Bewertung externer Stimuli, Verhalten und affektiven Erkrankungen spielt und besonders zu neuroplastischen Veränderungen neigt (Rolls, 2000, Baxter & Murray, 2002, LeDoux, 2003, Maren, 2005, Phelps & LeDoux, 2005). Der subkortikale Teil der Amygdala (SLEA) ist an der Bestimmung der Stärke belohnender Reize beteiligt (Shizgal, 1997). Nach Neugebauer et al. (2004, 2006) ist es sicher, dass die Amygdala ein wichtiges neurales Substrat für die reziproke Beziehung von Schmerz und negativem Affekt, insbesondere für die Interaktionen von Schmerz, Furcht und Angst darstellt.

Die Amygdala besteht aus verschiedenen anatomisch und funktionell unterschiedlichen Kernen. Der zentrale Kern der Amygdala moduliert das Schmerzverhalten über Projektionen zu deszendierenden Schmerzkontrollzentren im Hirnstamm (Heinricher & McGarath, 1999, Neugebauer, 2006). Dieser Kern erhält sowohl reine nozizeptive Informationen vom Hinterhorn über die Area parabrachialis als

auch affektbezogene Informationen über die Verschaltungen der lateral – basolateralen Amygdala (Neugebauer, 2006). Dabei gelangen nozizeptive Informationen aus der Lamina I über spino-parabrachio-amygdaloide Bahnen und aus der Lamina V, die ihrerseits durch nichtpeptiderge Afferenzen aus der Lamina II erregt wird, über spino-amygdaloide Bahnen ohne Einbeziehung des Thalamus in den zentralen Kern der Amygdala (Gauriau & Bernard, 2004, Braz et al., 2005).

Nach Pare et al. (2003) ist der basolaterale Komplex der Amygdala in Verbindung mit dem zentralen Kern die Haupteintrittsstelle für sensorische Afferenzen. Adwanikar et al. (2007) konnten nachweisen, dass CGPR-1 – Rezeptoren dabei nicht nur an spinalen Schmerzmechanismen, sondern auch an der Schmerztransmission zur Amygdala beteiligt sind. Untersuchungen von Rea et al. (2013) weisen darauf hin, dass Cannabinoidrezeptoren (CB<sub>1</sub>) in der basolateralen Amygdala die Entwicklung einer angstbezogenen Analgesie durch die Modulation GABAerger und glutamaterger Signalwege fördern. Die neuronale Aktivität der basolateralen Amygdala wird auch durch die PEA-verbundene Aktivierung von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren im anterioren Cingulum reduziert, was bei Entzündungen schmerzhemmend wirkt (Okine et al., 2016).

Li et al. (2017) konnten zeigen, dass bei chronischem Stress sowohl die basolaterale Amygdala sensibilisiert wird als auch eine Langzeitpotenzierung an der Synapse zwischen basolateraler Amygdala und zentralem Kern der Amygdala verstärkt wird, gleichzeitig findet eine durch Nervenverletzung ausgelöste Sensibilisierung zentraler Neurone der Amygdala und eine Langzeitpotenzierung der Synapse zwischen Nc. parabrachialis und zentraler Amygdala statt. Li et al. (2017) konnten darüber hinaus nachweisen, dass Stress die durch Nervenverletzung ausgelöste Aufregulierung des GluN2B-enthaltenden NMDA-Rezeptors in der zentralen Amygdala verstärkt, welcher wiederum für die stressbedingte Verstärkung der Langzeitpotenzierung an der Synapse zwischen Nc. parabrachialis und zentraler Amygdala erforderlich zu sein scheint.

Im kortikolimbischen Network werden sensorische Informationen aus der basolateralen Amygdala zum medialen präfrontalen Cortex weitergeleitet (Neugebauer, 2015).

Jiang et al. (2016) konnten zeigen, dass es bei chronischen Schmerzen zu einer gestörten Verbindung zwischen der Amygdala und zentralem exekutivem Netzwerk und dem default-mode-Netzwerk kommt, wobei Patienten mit der am stärksten ausgeprägten Katastrophisierung die ausgeprägtesten Verbindungen zum zentralen exekutiven Netzwerk aufwiesen, während die Verbindung zum default-mode-Netzwerk reduziert war. Letzen & Robinson (2017) konnten darüber hinaus zeigen, dass bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen die Verbindungen zum default-mode-Netzwerk durch negative Stimmungen beeinflusst werden können.

Bereits einige Stunden nach der Induktion einer Arthritis konnten neuroplastische Veränderungen und eine zentrale Sensitivierung in zentralen Kern der Amygdala nachgewiesen werden (Neugebauer & Li, 2003, Neugebauer et al., 2003). Ikeda et al. (2006) konnten bei chronischem neuropathischen Schmerz anhaltende neuroplastische Veränderungen in der Amygdala nachweisen, wobei interessanterweise eine vermehrte Neuronendichte zur Area parabrachialis nur kontralateral zur Seite der Nervenverletzung gefunden wurde, während es zu einer nicht seitenspezifischen bilateralen vermehrten Transmission der affektbezogenen Informationen von der lateral-basolateralen Amygdala kam. Neugebauer (2007) interpretiert diese Befunde dahingehend, dass die Amygdala die Schmerzwahrnehmung fördert, wenn der Schmerz an sich von Belang ist und die Aufmerksamkeit des Organismus in Bezug auf Aktivierung oder Störung von Schmerzsystemen erfordert (wie Schmerz bei Entzündungen und Neuropathien). In echt oder angenommen lebensbedrohlichen Situationen, wo es auf „Kampf oder Flucht“ – ähnlichen Entscheidungen für das Überleben ankommt, unterdrückt

die Amygdala die Schmerzwahrnehmung. An der antinozizeptiven Schmerzverarbeitung in der Amygdala sind GABAerge Neuronen beteiligt, die nach Pedersen et al. (2007) vorwiegend die affektiven Schmerzkomponenten beeinflussen. GABAerge Neuronen wirken dabei als Interneuronen (Sun & Cassell, 1993, Pitkänen et al., 1997) zwischen der lateralen – basolateralen und der zentralen Amygdala (Pare & Smith, 1993, Pare et al., 2003).

Neuroplastische Veränderungen der Amygdala sind bei akutem, entzündungsbedingtem Schmerz mit der Aktivierung von NMDA – Rezeptoren verbunden (Li et al., 2004), bei chronischem neuropathischen Schmerz dagegen NMDA – unabhängig (Ikeda et al., 2006), was für die pharmakologische Beeinflussung chronischer Schmerzen von Bedeutung sein könnte (Neugebauer, 2007).

Nach einer nozizeptiven Aktivierung des zentralen Kerns der Amygdala werden Neuronen aktiviert, die Angst und Furcht erzeugen. Wohleb et al. (2013) konnten zeigen, dass aus dem Knochenmark stammende Monozyten in den perivaskulären Raum und das Parenchym von präfrontalem Kortex, zentralem Kern der Amygdala und Hippocampus eindringen und bei Mäusen unter sozialem Stress an der Entwicklung von Angst beteiligt sind. Sawada et al. (2014) konnten nachweisen, dass bei Mäusen nach einer peripheren Nervenligatur Microglia in den zentralen Kern der Amygdala einwandert, was gleichzeitig mit angstähnlichem Verhalten geschieht. Nur in ligierten Mäusen, nicht in Kontrolltieren, kommt es zu einer massiven Expression von CCR2, dem Rezeptor für MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), gleichzeitig exprimiert die eingewanderte Mikroglia IL-1 beta und CCR-2. Durch die Applikation eines CCR-2 Antagonisten konnte das angstbestzte Verhalten wieder beseitigt werden (Sawada et al., 2014).

Lee et al. (2013) stellten fest, dass die Amygdala am dissoziativen Effekt von Cannabis bei Schmerzen beteiligt ist. In ihrer Untersuchung reduzierte Cannabis zwar den unangenehmen Effekt des Schmerzes, nicht aber die Schmerzintensität und die Hyperalgesie. Dieser Effekt war mit der Aktivierung der rechten Amygdala assoziiert, gleichzeitig waren deren Verbindungen zu primären sensorimotorischen Hirnarealen reduziert.

Zhang et al (2014) konnten an Ratten nachweisen, dass die intraventrikuläre Applikation von Neuropeptid S sowohl das Schmerzverhalten als auch das Angstverhalten reduziert. Auf zellulärer Ebene verstärkt Neuropeptid S die intramygdale hemmende Transmission durch eine gesteigerte präsynaptische Freisetzung von GABA aus Interneuronen.

## **Hippocampus**

Die Lage des **Hippocampus** erleichtert die Verarbeitung direkter und indirekter nozizeptiver Signale. Indirekt erreichen nozizeptive Informationen den Hippocampus durch die aufsteigenden Tractus spinothalamicus und parabrachialis, direkt durch septohippocampale Neuronen direkt aus dem Rückenmark. Durch neuronale Vernetzungen ist der Hippocampus mit parabrachialen oder thalamischen Regionen verbunden, welche die Schmerzverarbeitung auf Rückenmarksebene durch Aktivierung absteigender monoaminerger Pfade beeinflussen (Martuscello et al., 2012)

Der Hippocampus hat neben seiner gesicherten Funktion für Lernen und Gedächtnis eine gesicherte Rolle bei Schmerz und Aversion. Becerra et al. (2001) konnten die Aktivierung des Hippocampus durch noxische Stimuli beim Menschen nachweisen. Besonders der ventrale Teil des Hippocampus ist anatomisch mit Teilen der Neuromatrix wie Amygdala und präfrontalem Kortex verbunden (Pitkänen et al., 2000, Ishikawa & Nakamura, 2006). Der ventrale Teil des Hippocampus spielt eine wichtige Rolle in der stressinduzierten Analgesie, s.u. (Ford et al., 2011).

Kodama et al. (2011) konnten nachweisen, dass chronischer Schmerz einen kritischen Einfluss auf mit der Plastizität im Hippocampus verbundene kognitive Funktionen hat und durch die Hemmung des Glycintransporters GlyT1 Gedächtnisstörungen bei chronischen Schmerzen gebessert werden können. Zhang et al. (2021) wiesen nach, dass die Histone-Decarboxylase 3 im Hippocampus von Mäusen an der durch eine chronische Nervenkonstriktion verursachten Beeinträchtigung des Gedächtnisses beteiligt ist.

Das auf allen Ebenen an der Schmerzverarbeitung beteiligte Cytokin TNF alpha (tumor necrosis factor alpha) ist für die bewußte (cognitive) Empfindung von Schmerzen und die damit verbundenen Stimmungsänderungen bei chronischen Schmerzen wesentlich. So vermindern erhöhte TNF alpha – Spiegel im Hippocampus die noradrenerge Neurotransmission im Nervenligaturmodell (Covey et al., 2000). Martuscello et al. (2012) konnten nachweisen, dass die erhöhte TNF-alpha – Konzentration, die nur im Hippocampus nachweisbar war, nicht Folge des Schmerzes ist, sonder das Schmerzverhalten verursacht.

Die Neurogenesis des Hippocampus von Erwachsenen wird durch anhaltende Schmerzen und negative Emotionen gestört, andererseits vermindert eine gehemmte Neurogenese die Entwicklung anhaltender Schmerzen oder blockiert diesen Prozess, wie Untersuchungen von Apkarian et al. (2016) an Mäusen zeigen konnten.

### **Thalamus**

Nozizeptive Informationen erreichen den **Thalamus** über die Tractus spinothalamicus und reticulothalamicus. Nozizeptiv aktive Anteile des Thalamus sind die ventrobasalen bzw. ventrocaudalen Kerne sowie die posterioren und medialen Kerngebiete. Nach Weiss & Miltner (2007) ist der zum ventrobasalen Kerngebiet gehörende Nucleus ventralis posterior somatotop organisiert, wobei sich die Hautareale vom Kopf bis zum Fuß von medial nach lateral abbilden. Dieser Kern wird zu 70 % von WDR – Axonen angesteuert, damit kommt dem Nc. ventralis posterior eine sensorisch – diskriminative Funktion zu. Über das laterale thalamokortikale Schmerzverarbeitungssystem, das vorrangig somatosensorische Aspekte der Schmerzverarbeitung wie Lokalisation, Dauer oder Intensität des Schmerzreizes analysieren soll (Price et al., 2006), werden dann spezifische Areale des primären und sekundären somatosensorischen Kortex angesteuert, von woher der Nucleus ventralis posterior auch wieder zahlreiche Feedbackprojektionen erhält (Weiss & Miltner, 2007).

Egle et al. (2016) weisen darauf hin, dass die Umschaltung zu den somatosensorischen Kortexbereichen mit einer Feststellung der Reizstärke verbunden ist. die Schmerzstärke wird jedoch erst durch die Aktivierung anderer Hirnareale bedingt, die von den medialen Thalamuskernen ausgeht. Dabei handelt es sich um den rostralen und dorsalen anterioren Cingulus, die vordere Insula, Amygdala, Hippocampus und verschiedene Bereiche des Präfronalkortex, interessanterweise gehören diese Bereiche auch zum zentralen Stressverarbeitungssystem, was auf die enge beziehung zwischen Stress und Schmerz hinweist.

Die spinothalamisch innervierten posterioren Thalamuskern innervieren ihrerseits kortikale Regionen in Nachbarschaft des sekundären somatosensorischen Kortex, interessanterweise übersteigen nach Weiss & Miltner (2007) die rückwirkenden Projektionen aus dieser Region die afferenten deutlich. Die medialen und interlaminären Kerne des Thalamus werden als Ausgangspunkt des medialen thalamokortikalen Schmerzverarbeitungsgebietes angesehen, das primär für die afferente Schmerzverarbeitung zuständig ist und in weite Teile des Kortex, der Gyrus cinguli und andere limbische Regionen und auf Basalganglien projiziert. Die Neurone dieser Kerne verfügen über große rezeptive Felder und zeigen teilweise ein WDR – typisches Verhalten (Weiss & Miltner, 2007).

Allgemein werden bei Säugetieren die Signale der Lamina I im Nc parabrachialis integriert und erst von dort aus über den ventromedialen Thalamus zur Inselrinde weitergeleitet. Bei den Primaten gibt es dagegen direkte Projektionen von Lamina I zu den Thalamusregionen und von dort aus weiter zur Inselrinde (Schleip & Jäger, 2014).

Chang et al. (2019) konnten nachweisen, dass eine chronische mechanische Hyperalgie durch den anterioren Kern des paraventriculären Thalamus vermittelt wird.

Patienten mit einem unilateralem Hirnstamm- oder Thalamusinfarkt zeigen eine generell verminderte Bindungskapazität für Diprenorphin im gesamten Hirn, besonders ausgeprägt aber im ventroposteriorem Thalamus und in der posterioren Insel (Willoch et al., 2004). Henderson et al. (2007) konnten eine sensorische somatotope Organisation der dorsalen posterioren Insel nachweisen.

### **Hypothalamus**

Der ventrolaterale **Hypothalamus** ist an der Steuerung von Reaktionen auf Bedrohungen beteiligt, sein dorsomedialer Anteil erhält nozizeptive Afferenzen (Bester et al., 1995, Bernard et al., 1996, Braz et al., 2005, Borszcz, 2006). Dieser Bereich ist auch an angeborenen Abwehrreaktionen beteiligt (Siegel, 2005). Anatomische Verbindungen zwischen den an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnstrukturen periaqueductales Grau (PAG), Nc. cuneiforme, präfrontaler Kortex, Amygdala, Thalamus und rostroventraler medialer Medulla wurden nachgewiesen (Hadjipavlou et al., 2006).

Im lateralen Teil des anterioren Hypothalamus kommt es zu einer selektiven Aktivierung deszendierender Hemmungssysteme für A- und C- Fasern. Simpson et al. (2008) konnten zeigen, dass die Aktivierung dieser Hirnregion die Schmerzschwelle für C-Faser- geleiteten Schmerz anhebt, während die A-Faser – Schmerzschwelle tendenziell eher verringert wurde. Aus verhaltenbiologischer Sicht bietet dies den Vorteil, in bedrohlichen Situationen auf nicht - noxische Informationen reagieren zu können, ohne durch die Schmerzen abgelenkt zu werden (Simpson et al., 2008).

Die **Basalganglien** bestehen aus (1) dem **Striatum**, das in das dorsale Striatum mit dem Nucleus caudatus und dem Putamen und dem ventralen Striatum mit dem ventralen Teil des Nc caudatus, dem Nucleus accumbens ungeteilt wird, (2) dem **Pallidum** laterale und mediale und (3) den assoziierten Kernen (Nucleus subthalamicus und der Substantia nigra).

Kaneko et al. (2017) stellten fest, dass bei chronischen Rückenschmerzen der Nc. accumbens bei den Patienten weniger aktiviert wird, die vermehrt psychiatrische Probleme (ausser Katastrophisieren) mit höheren Scores auf der Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patients (BS-POP) aufweisen, bei diesen Patienten zeigten sich auch höhere Schmerzintensitäten und geringere Lebensqualität.

Nees et al. (2017) untersuchten Zusammenhänge zwischen Belohnungssystem und Opioidrezeptoren hinsichtlich der individuellen Schmerzempfindlichkeit. In funktionellen MRT-Aufnahmen schmerzfreier Probanden zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Aktivierung des dorsalen Striatums und der Schmerzstärke zwei Jahre später, unabhängig vom genetischen Status des OPRM1 – Rezeptors. Dagegen fanden sich bei einer vermehrten Aktivierung im fMRT im PAG und im ventralen Striatum bei Trägern des T-Allels des SNP rs563649 nach 2 Jahren stärkere Schmerzen als bei Trägern des C- Allells. Nach Borsook ist dies mit einer verstärkten Verbindung des ventralen Striatums mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dessen Zusammenhang mit einer Schmerzchronifizierung und der Schmerzstärke verbunden.

Der **Nc. cuneatus** erhält taktile und propriozeptive Informationen, die er an den kontralateralen Thalamus weiterleitet. Bei einer Nervenverletzung spielt der Nc. cuneatus durch die Expression von Neuropeptiden eine Rolle bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen (Literatur bei Chen et al., 2010). Durch die elektrische Stimulation des ventralen Nc. posterolateralis des Thalamus konnten Iwata et al. (2011) einige Aspekte peripherer neuropathischer Schmerzen beeinflussen.

Nach Untersuchungen von Fairhurst et al. (2007) sind während der Schmerzerwartung Teile des **entorhinalen Kortex** und der zu den Basalganglien gehörenden **ventralen tegmentalen Area (VTA)** aktiv, die ihrerseits die Aktivierung der Insel steuern. Brown et al. (2008) zeigten, dass bei der Erwartung von Schmerzen unterschiedliche Hirnregionen aktiviert werden, je nach dem, ob die Stärke der zu erwartenden Schmerzen bekannt ist, oder nicht. Generell war die neurale Aktivierung stärker, wenn schmerzhaft statt nicht schmerzhaft Reize erwartet wurden. Bestand Ungewissheit über die Stärke des zu erwartenden Schmerzes, wurde ein aus der linken präfrontalen Hirnrinde, dem posterioren Cingulum und bilateral aus der inferioren parietalen Hirnrinde bestehendes antizipatorisches kortikales Netzwerk aktiviert, bei relativer Sicherheit über die Stärke des zu erwartenden Schmerzreizes wurden mit dem Gedächtnis assoziierte Hirnareale (die linken inferioren frontalen und temporalen Rindenareale und der rechte anteriore präfrontale Kortex) aktiviert.

### **Formatio reticularis**

In der **Formatio reticularis** werden nozizeptive mechanische, chemische, thermische und elektrische Reize großer kontra-, ipsi- und bilateraler rezeptiver Felder intensitätsabhängig durch die Vermittlung motorische, autonomer und affektiver Funktionen verarbeitet (Weiss & Milton, 2007). Für das Verständnis von Rückenschmerzen ist interessant, dass diese Schutzreaktionen zu einer Veränderung des Erregungsniveaus des Gamma – Systems mit einer Verstärkung der spinal eingeleiteten Spannung in der kurzen autochtonen tiefen Muskulatur führt (Freeman, 1999, Price et al., 2006).

Der zur Formatio reticularis gehörende **Locus coeruleus** reagiert unter normalen Bedingungen auf ein noxisches Signal mit einer frühen, der Aktivierung myelinisierter A-Fasern entsprechenden Antwort, der eine gehemmte Periode und dann eine späte capsaicin-sensitive, der Aktivierung von C-Fasern entsprechende zweite Aktivierungsphase folgen. Neuropathischer Schmerz durch eine Nervenligatur führt zu einer verstärkten Frühreaktion, während die späte Aktivierungsphase fehlt. Diese verstärkte Frühreaktion wird durch Antidepressiva, im Experiment durch Desipramin und Duloxetin, unterdrückt (Alba-Delgado et al., 2012). Dazu passen Untersuchungsergebnisse von Bravo et al. (2013), die bei Ratten nachweisen konnten, dass sozialer Stress zu stärkeren elektrophysiologischen und biochemischen Veränderungen im Locus coeruleus führte, die stärker waren, als die einfache Summation der Veränderungen bei einzelner Exposition von Stress oder Schmerz ergeben würde. Hayashida et al. (2008a) konnten nachweisen, dass die analgetische Wirkung von Gabapentin über die gesteigerte Noradrenalinfreisetzung im Locus coeruleus und dessen Verbindung zum präfrontalen Kortex erfolgt.

Nach Soto et al. (2008) erstreckt sich der **Subnucleus reticularis** von der Area postrema bis zur spinomedullären Verbindung, medial der Pars caudalis der spinalen Trigeminuskern. In Untersuchungen an der Katze konnten in dieser Struktur wind-up – Vorgänge nachgewiesen werden, die nicht nur die wind-up – Vorgänge im Rückenmark widerspiegeln, sondern lokal entstehen können und durch eine tonische GABA-A – abhängige Hemmung gesteuert werden.

Die **rostrale ventrale Medulla (RVM)**, zu der der Nc. raphe magnus und die angrenzende ventrale reticuläre Formation gehören (Fields et al., 1991), ist sowohl an Prozessen der Schmerzleitung als auch an schmerzhemmenden Prozessen beteiligt (Porreca et al., 2002, Ren & Dubner, 2002, Fairhurst

et al., 2007). Anatomisch liegen die Nuclei paragigantocellularis reticularis lateralis lateral des Nucleus raphe magnus (Gau et al., 2013).

Taylor et al. (2007) konnten zeigen, dass die Wirkung von Neuropeptid Y an Y1- Rezeptoren in der rostralen ventralen Medulla dosisabhängig neuropathische Schmerzen lindert. Die Autoren bestätigen damit Befunde von Zhou & Gebhart (1997), die zeigten dass Reize niedriger Intensität (elektrische Stimulation des RVM mit 5 – 25 uA bzw. Glutamat 5 nmol) eine Verstärkung und stärkere Reize (50 – 200 uA bzw. Glutamat 50 nmol) eine Hemmung von Schmerzantworten verursachen. Ein Mangel an Neuropeptid Y und den neuroaktiven Steroiden Allopregnanolon und Pregnanolon (ALLO) gilt nach Scioli-Salter et al. als Verbindung zwischen chronischen Schmerzen und einem posttraumatischen Stresssyndrom (PTSD).

Die zur RVM gehörenden Nuclei raphe magnus und gigantocellularis fördern die Nozizeption und die mit Gewebsschädigung verbundene sekundäre Hyperalgesie, eine bilaterale Läsion des Nucleus gigantocellularis verhindert diese (Zhuo & Gebhart, 1997, Urban et al., 1999, Porreca et al., 2001, Terayama et al., 2002, Vera-Portocarrero et al., 2006a,b).

Tillu et al. (2008) injizierten zweimal im Abstand von 5 Tagen Salzsäure in den M.gastrocnemius der Ratte und fanden nach der zweiten Injektion eine robuste Hyperalgesie, die sich durch die Infiltration des RVM mit dem Lokalanästhetikum Ropivacain vor der zweiten, nicht aber vor der ersten Injektion verhindern lässt. Das bedeutet, dass die RVM eine kritische Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Hyperalgesie nach Muskelschädigung spielt.

Eine verminderte schmerzbezogene Mobilisation von Endocannabinoiden und der Transkription dieser Synthesenzyme in der RVM ist nach Befunden von Rea et al. (2014) mit einer Hyperalgesie verbunden, ebenso die Blockierung der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren in der RVM.

Hathway et al. (2012) konnten nachweisen, dass sich die deszendierende Schmerzhemmung durch die RVM erst mit der Hirnentwicklung unter dem Einfluss endogener Opiode herausbildet. Die Mikroinjektion eines hochselektiven  $\mu$ - Agonisten, der bei erwachsenen Tieren eine stark analgetische Wirkung hat, in die RVM sehr junger Ratten (21.Tag) führte zu einem entgegengesetzten, schmerzfördernden Effekt. Die Blockade des endogenen Opioidsystems mit einem Opioidantagonisten verhinderte die Reifung des deszendierend – inhibitorischen Systems. Eine Erklärung dieses Phänomens könnten aktivitätsabhängige epigenetische Mechanismen sein (Pan, 2012).

Cleary & Heinricher (2013) verglichen die Reaktion des Hirnstammes in der RVM bei akutem und chronischem Schmerz. Die thermische und moderate mechanische Hyperalgesie bei einer akuten Entzündung war mit Anstiegen in der Aktivität schmerzleitender On-Zellen und der Hemmung schmerzhemmender Off-Zellen verbunden, eine akute Hyperalgesie konnte durch eine Blockade der RVM beseitigt werden. Bei einer chronischen Entzündung war die thermische Hyperalgesie verschwunden, die mechanische aber stärker geworden. Die spontanen Entladungen von On- und Off-Zellen unterschieden sich nicht von Kontrollen. Ein Block der RVM verstärkte die mechanische Hyperalgesie bei der chronischen Entzündung. Das bedeutet, dass in der akuten Entzündung die On-Zellen eine Hyperalgesie fördern, während bei chronischen Entzündungsprozessen der antinozeptive Einfluss der Off-Zellen dominiert.

Die in den Nuclei paragigantocellularis lateralis und raphe magnus lokalisierten serotoninergeren Neuronen sind dafür bekannt, an der deszendierenden Kontrolle nozizeptiver Informationen beteiligt zu sein (Basbaum & Fields, 1978, Fields & Basbaum, 1978, Besson & Chaouch, 1987, Fields et al.,

1991). Auch die spinale neuronale Antwort auf noxische Stimuli wird durch direkte Stimulation des Nc. paragigantocellularis reticularis lateralis (Gray & Dostrovski, 1985) oder des Nc. raphe magnus (Fields et al., 1977, Hammond & Yaksh, 1984, Millan, 2002) reduziert. Gau et al. (2013) konnten allerdings nachweisen, dass die nicht-serotoninergeren Neuronen beider Kerngebiete stärker auf noxische Reize reagieren als die serotoninergeren Neuronen.

Der dorsale Nucleus reticularis in der kaudalen Medulla oblongata spielt eine Schlüsselrolle in der Förderung der Schmerzleitung im Rückenmark. Opioiderge Neuronen in dieser Struktur reagieren auf nozizeptive Stimuli und hemmen spinal projizierende Neuronen des dorsalen Nc. reticularis die an einer deszendierenden Pronozizeption beteiligt sind. Martins et al. (2015) konnten nachweisen, dass die Schmerzleitung durch die Aktivierung von GABA<sub>B</sub> – Rezeptoren gefördert wird.

Der **Nucleus accumbens**, der einen großen Teil des **ventralen Striatums** einnimmt, ist an Belohnungs/Aversionsprozessen durch Bewertung der Valenz eines Stimulus beteiligt (Lyness et al., 1979, Olds, 1982, Borsook et al., 2007). Mikroinjektionen von Opioiden in den Nucleus accumbens erzeugen Analgesie (Dill & Costa, 1977). Diese Effekte werden durch Verbindungen zu deszendierenden schmerzhemmenden Bahnen des periaqueductalen Graus und der rostroventralen Medulla erzielt (Fields, 2000). Chang et al. (2014) fanden im Modell des neuropathischen Schmerzes an der Ratte, dass nach 28 Tagen (und nicht nach 5 Tagen) die funktionellen Verbindungen des Nc. accumbens zum dorsalen Striatum und zur Hirnrinde reduziert waren und kontralateral zur Verletzungsseite eine verminderte Expression von Dopamin- und kappa-Opioidrezeptoren stattfand. Die funktionellen Verbindungen des Nc. accumbens korrelierten dabei mit der Expression von Dopaminrezeptoren und der Entwicklung einer taktilen Allodynie, was nach den Autoren dafür spricht, dass die Aktivität des Nc. accumbens für die Entwicklung eines neuropathietypischen Verhaltens erforderlich ist.

Als **periaquduktale Grau (PAG)** wird die zellreiche Region bezeichnet, die das Äqueduct im Mittelhirn umgibt. Seine Zellen sind in longitudinalen Säulen organisiert, die Afferenzen, Efferenzen und Interneuronen enthalten. Zu den Hauptfunktionen des PAG gehören Abwehr, Analgesie und autonome Reaktionen (Bandler & Shipley, 1993).

Die Arbeitsgruppe um Apkarian konnte erstmals nachweisen, dass bei Patienten mit einer subakuten Rückenschmerzepisode Unterschiede in der fraktionalen Anisotropie der **weißen Substanz** darüber entscheiden, ob der Schmerz abklingt oder chronifiziert (Mansour et al., 2013).

## **Cerebellum**

Tierstudien haben gezeigt, dass nozizeptive Reaktionen durch elektrische und chemische Reizung des Cerebellums beeinflusst werden (Dey & Ray, 1982, Siegel & Wepsic, 1974, Saab et al., 2001).

Ruscheweyh et al. (2014) weisen darauf hin, dass das Cerebellum neben seiner motorischen Funktion auch eine Rolle in der Schmerzverarbeitung spielt, was möglicherweise an seinen extensiven Verbindungen mit dem präfrontalen Kortex und mit an der Schmerzhemmung beteiligten Hirnstammregionen liegt. Die Autoren konnten zeigen, dass Patienten mit einem cerebellären Infarkt Hitze und wiederholte mechanische Stimuli als schmerzhafter empfinden als Kontrollpersonen und eine verminderte Funktion der endogenen schmerzhemmenden Mechanismen (Offset und Placebo) aufweisen.

Wie bei einfachen motorischen Aufgaben werden bei experimentell erzeugten Schmerzen der oberen Extremitäten die klassischen Handareale in den Lobuli IV – V und bilateral Lobulus VI aktiviert

(Casey et al., 1996, Moulton et al., 2010). Moulton et al. (2011) konnten darüber hinaus die Aktivierung von Crus II und Lobulus VIIb durch Schmerz und Emotion nachweisen.

Coombes & Misra (2016) fanden eine multimodale Verarbeitung von Schmerz und motorischen Prozessen in den Lobuli Vi und VIIb.

### **Schmerzhemmende Strukturen**

Sowohl **PAG** als auch Amygdala sind an der stressinduzierten Analgesie, die auch bei Furcht auftritt, beteiligt. Bei einer stressinduzierten Analgesie kommt es zu einer reaktiven blutspiegelabhängigen Oxygenierung im primären und sekundären somatosensorischen Kortex und bilateral in der anterioren Insula, wobei der Anstieg in der Schmerztoleranz signifikant mit der Aktivierung der rostralen anterioren Cingula korreliert war (Yilmaz et al., 2010). Die Autoren stellten fest, dass bei der stressinduzierten Analgesie ähnliche Schmerznetzwerke wie bei Placebo oder DNIC aktiviert werden. Ford et al. (2011) konnten eine wichtige Rolle des Endocannabinoidsystems im ventralen Hypocampus für die furchtinduzierte Analgesie nachweisen, wo bei Ratten mit furchtinduzierter Analgesie die Spiegel von 2-Arachidononylglycerol und den FAAH (Fettsäureamidhydrolasen) Palmitoylethanolamid und Anandamid erhöht gefunden wurden und durch lokale pharmakologische Hemmung von FAAH diese Form der endogenen Analgesie über CB1- Rezeptor – abhängige Mechanismen verstärkt werden konnte. In einer Phase II – Studie bei Gonarthrose brachte die Hemmung von FAAH allerdings keine analgetischen Effekte (Huggins et al., 2012). Im Rattenmodell der Arthrose konnten Malek et al. (2015) durch die Kombination von Hemmungen von FAAH und TRPV1 eine Schmerzlinderung erreichen.

Neue Untersuchungen von Sasso et al. (2013) zeigten, dass durch die Hemmung von NAAA (N-Acetylethanolaminsäureamidase) die endogene Palmitoylethanolamidbereitstellung erhöhte werden kann, nach Taylor (2013) ein vielversprechender neuer Ansatz.

Die lokale Applikation angstlösender Benzodiazepine hemmt furchtassoziertes Verhalten durch die Verstärkung der GABAergen Inhibition schmerzhemmender deszendierender Bahnen (Fanselow & Helmstetter, 1988, Harris & Westbrook, 1995).

Sluka & Rasmussen (2010) fanden nach einer erschöpfenden Belastung eine erhöhte C-fos Expression in den **Nuclei raphe pallidus, obscurus und magnus** der Versuchsmäuse, gleichzeitig kam es zu einer generalisierten Hyperalgesie, ohne dass sich eine primäre Hyperalgesie, die bei einigen Tieren vorher verursacht worden war, verschlechterte.

Nach Popovic et al. (2013) ist aus der klinischen Praxis bekannt, dass die Stimmungslage der Patienten und die Erwartungshaltung hinsichtlich eines zukünftigen Schmerzreizes einen großen Einfluss darauf haben, wie Schmerz wahrgenommen wird. Schmerzerwartung wurde mit Aktivität der vorderen Inselrinde sowie Teilen des präfrontalen Kortex assoziiert, während ein tatsächlicher Schmerzreiz zu einer Erhöhung der Aktivität führt. In diesem Zusammenhang erscheint es Popovic et al. (2013) erwähnenswert, dass derartige Mechanismen vermutlich psychotherapeutischen Behandlungsmodalitäten bei chronischen Schmerzpatienten zugrundeliegen.

### **ZNS und Rückenschmerzen**

Seit Ende der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts werden Hirnvorgänge bei Rückenschmerzen untersucht, dabei wurden funktionelle, anatomische und kognitive Veränderungen festgestellt (Apkarian & Robinson, 2010, Roussel et al., 2013).

Akute und chronische Rückenschmerzen führen zur Aktivierung somatosensorischer schmerzverarbeitender zentraler Strukturen: Gyrus cinguli, präfrontaler Kortex, Insel, Thalamus, Gyrus postcentralis, der primäre somatosensorische Kortex (S I) und der sekundäre somatosensorische Kortex (S II) (Flor et al., 1997, Apkarian et al., 2005, Rasche et al., 2005, Treede & Lenz, 2006, May, 2009). Als weitere an der Schmerzverarbeitung beteiligte Strukturen werden in einer Übersicht von Weiss & Miltner (2007) Teile des Hypothalamus, der Nucleus lentiforme und der Hippocampus genannt.

Valet et al. (2007) weisen darauf hin, dass der motorische und parietale Kortex, das Kleinhirn und die Basalganglien in Abhängigkeit von der Art der experimentellen Schmerzreize und der Bildgebungsmodalitäten eine inkonsistente Aktivierung zeigen. In einer fMRT – Studie an Rückenschmerzpatienten konnte eine Aktivierung vorwiegend rechtsseitiger präfrontaler, insulärer, posteriorer cingulärer, motorischer und prämotorischer Kortexareale bestätigt werden, es fand sich jedoch keine Aktivierung somatosensorischer Hirnrindenareale (Kobayashi et al., 2009b).

Chronische Rückenschmerzen gehen mit einer verminderten Deaktivierung des DMN (default mode network, eine Gruppe von Hirnregionen, die beim Nichtstun aktiv werden und beim Lösen von Aufgaben deaktiviert werden) bei einfachen kognitiven Aufgaben einher (Baliki et al., 2008). Wasan et al. (2011) konnten bei Patienten mit chronische Rückenschmerzen nachweisen, dass (schmerzhafte) Körperbewegungen die gleichen Hirnstrukturen (somatosensorischer, insulärer und präfrontaler Cortex) aktivieren wie durch experimentellen Hitzeschmerz.

Die Arbeitsgruppe von Apkarian untersuchten die Hirnaktivität während spontaner Schmerzen bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Baliki et al., 2006) und fanden überraschenderweise, dass sich die Stärke der Rückenschmerzen am besten im medialen präfrontalen Kortex widerspiegelte und sich die Aktivierung in das anteriore Cingulum ausdehnte. Außerdem waren Hirnregionen, deren Aktivierung typisch für akute Schmerzen sind wie Teile der Insula und das mittlere Cingulum nur vorübergehend und nur in Phasen, in den der Schmerz wieder nachließ, aktiv. Damit konnten erstmalig Aktivierungsmuster bei der subjektiven Schmerzwahrnehmung beobachtet werden (Apkarian et al., 2011). Eine Korrelationsanalyse zeigte dabei, dass die Aktivität des medialen präfrontalen Kortex eng mit der Schmerzstärke korreliert war, die der Patient kurz vor Beginn der Untersuchung angab und dass die Aktivität der Insula mit der Anzahl der Jahre mit Rückenschmerzen zusammenhing.

Baliki et al. (2012) konnten zeigen, dass es bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen von mehr als 12 Monaten Dauer zu Veränderungen in der Verbindung zwischen Zentren für angenehme Empfindungen im präfrontalen Kortex und dem Nucleus accumbens kommt.

Andere Untersuchungen (Malinen et al., 2010, Apkarian et al., 2011) konnten zeigen, dass bei chronischen Rückenschmerzen wie bei anderen chronischen Schmerzzuständen der Ruhezustand des Gehirns, d.h. die Hirnaktivität, wenn der Patient nichts Spezielles tut, gestört ist.

Führt man gesunden Kontrollen und Patienten mit chronischen Rückenschmerzen experimentell einen Hitzeschmerz zu, unterscheiden sich beide Gruppen im Aktivierungsverhalten des Nc. accumbens (Baliki et al., 2010), wobei der Unterschied zwischen beiden Gruppen dem phasischen Verhalten am Ende des thermischen Stimulus zuzuordnen ist. Gesunde Probanden zeigen ein Signal, dass der Erwartung einer Belohnung entspricht, während die Rückenschmerzpatienten ein Signal aufweisen, das dem Ausbleiben einer erwarteten Belohnung bzw. einer Enttäuschung entspricht. Die Daten zeigen, dass Patienten mit chronischen Schmerzen eine Analgesie nach akuten Schmerzen erwarten, eine Bewertung, die im Unterbewusstsein geschieht. Die Stärke der Verbindung zwischen

der Aktivierung von Nc. accumbens und medialem präfrontalem Kortex war direkt proportional zur Stärke der Rückenschmerzen: je stärker die Rückenschmerzen sind, desto mehr Informationen werden zwischen den beiden Hirnregionen geteilt. Nach Apkarian ist dieser Parameter sogar geeignet, die Stärke der Rückenschmerzen zu objektivieren, ohne dass der Patient merkt, dass gerade etwas gemessen wird.

Apkarian et al. (2004a) fanden, dass chronische Rückenschmerzen, im Gegensatz zum CRPS mit einem spezifischen Wahrnehmungsdefizit verbunden sind, was das Verhalten besonders in riskanten, emotional belasteten Situationen beeinflussen kann. Außerdem konnten Apkarian et al. (2004b) zeigen, dass es bei chronischen Rückenschmerzen zu einer Atrophie von präfrontaler und thalamischer grauer Substanz kommt. Nach Weiss & Miltner (2007) ist er für die Gesamtbewertung der Schmerzwahrnehmung und die Modulation des endogenen Schmerzunterdrückungssystems von Bedeutung.

Bestehen schmerzhaft Afferenzen zum ZNS über längere Zeit, kommt es zu einem Anstieg der Erregbarkeit sensorischer Neuronen und zu plastischen Veränderungen im ZNS, die zu einer Überempfindlichkeit des ZNS führen. Neziri et al. (2012a) untersuchten, womit diese am besten nachweisbar ist und fanden bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine hohe Diskriminationsfähigkeit für folgende Verfahren: (1) Druckschmerzempfindungsschwelle auf der Seite der stärkeren Schmerzen, (2) die Schmerzempfindungsschwelle für einzelne elektrische Reize, (3) die Reflexschwelle für einzelne elektrische Reize, (4) die Druckschmerz toleranzschwelle auf der Seite des stärkeren Schmerzes, (5) die Druckschmerzwahrnehmungsschwelle in der suprascapulären Region und (6) die zeitliche Summation der Schmerzschwelle.

Becker & Diers (2016) wiesen darauf hin, dass bei Personen mit chronischen Rückenschmerzen sowohl Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen als auch die Schmerz toleranz typischerweise signifikant niedriger als bei Gesunden ist. Bei mehrfacher Reizdarbietung kommt es statt zu einer Habituation zu einer Sensibilisierung, wobei eine erhöhte Reagibilität im primären sensomotorischen Kortex für die schmerzende Region besteht (Flor et al., 1997) und der Rücken eine vergrößerte Repräsentanz mit einer Verschiebung des Rückenareals in Richtung Beinareal aufweist. Diese Befunde deuten auf eine gesteigerte Schmerzverarbeitung bei chronischen Rückenschmerzen hin.

Roussel et al. (2013) weisen darauf hin, dass an der zentralen Sensibilisierung auch psychosoziale Charakteristika wie unangemessene Vostellungen von Schmerzen, Schmerzkatastrophisierung und /oder Depression beteiligt sind.

Zieglgänsberger (zit. v. Heymann et al., 2005) weist darauf hin dass „jede manuelle Therapie einen Eingriff auf das Gehirn darstellt. Die Antizipation der Reaktion durch die Empathie der Therapeuten ist dabei äußerst wichtig“. Durch die manuelle Therapie werden unter anderem auch schmerzlindernde und Schmerzerinnerungen löschende Einflüsse durch Serotonin, Endorphine und Endocannabinoide ausgelöst (Azad & Zieglgänsberger, 2003, Azad et al., 2004, Marsicano et al., 2003). Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Amygdala (Azad et al., 2004, Marsicano et al., 2002).

Nach Tracey & Bushnell (2009) verarbeitet das Gehirn von Patienten mit chronischen Schmerzen durch die Integration von Informationen multipler mit sensorischen, kognitiven und emotionalen Funktionen versehener Hirnregionen kontinuierlich einen spontanen Hintergrundschmerz. So ist das DMN (default mode network) an Funktionen höherer Ordnung beteiligt, überwacht das innere Umfeld auf herausragende Ereignisse. Das DMN ist bei chronischen Rückenschmerzen gestört (Baliki et al., 2008, Apkarian et al., 2009, Loggia et al., 2013). Das Salience-Netzwerk (Salience – Herausragen) überwacht Veränderungen im sensorischen Input und koordiniert die Hirnaktivität, um

eine Verhaltenänderung zu erleichtern, funktioniert bei chronischen Rückenschmerzen nicht normal (Borsook et al., 2013, Hemington et al., 2016). Auch die normalen Verbindungen innerhalb des zentralen Ausführungs-Netzwerkes, das an der kognitiven Verhaltenskontrolle beteiligt ist und das sensorimotorische Netzwerk, sensorische Informationen verarbeitet, sind bei chronischen Rückenschmerzen gestört (Tu et al., 2019).

Boissoneault et al. (2020) verursachten bei gesunden Probanden durch hochintensive Rückenübungen Rückenschmerzen. Nach Schmerzinduktion fanden die Autoren im linken mediofrontalen Gyrus, im linken mittleren occipitalen Gyrus, im linken mittleren temporalen Gyrus und im rechten superioren frontalen Gyrus, also in Strukturen, die mit diskriminativen, emotionalen und kognitiven Aspekten kortikaler Informationsverarbeitung verbunden sind, eine verminderte Dichte der grauen Substanz.

### **Schmerzgedächtnis**

Choi et al. (2007) berichten über 2 Patienten mit seit langem bestehenden chronischen Schmerzen, einer davon mit chronischen Rückenschmerzen, die im Rahmen einer retrograden Amnesie auch ihre Schmerzen verloren. In einem Editorial dazu gehen Klein et al. (2007) auf das Schmerzgedächtnis ein. Prinzipiell ist zwischen deklarativem oder explizitem und nicht deklarativem oder implizitem Gedächtnis zu unterscheiden. Das deklarative Gedächtnis erfordert eine Kapazität für bewusste Erinnerungen an autobiographische und nicht autobiographische Ereignisse und hängt von der Integrität bestimmter Gedächtnis speichernder Hirnregionen wie dem medialem Temporallappen und dem Hippocampus ab. Das nicht deklarative Gedächtnis befindet sich unter dem Spiegel der bewussten Wahrnehmung und hat keinen bestimmten Speicherbereich im Gehirn (Milner et al., 1998) und spielt sich innerhalb eines das Verhalten bestimmenden Stimulus – Reizantwort – Regelkreises ab. Für das Schmerzgedächtnis bedeutet das, dass es sich in allen subkortikalen und kortikalen Strukturen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, abspielen kann (Apkarian et al., 2005). Interessanterweise konnten Oosterman et al. (2011) nachweisen, dass chronischer Schmerz zu einem schlechteren Gedächtnis führt.

Zieglängsberger et al. (2005) weisen darauf hin, dass das Schmerzgedächtnis von einer Vielzahl von Komponenten gebildet wird, die von Nerventerminals freigesetzt werden oder nichtsynaptisch von benachbarten Neuronen, Gliazellen, dem Immunsystem oder dem Kreislaufsystem stammen und an der Integration und Aufrechterhaltung der somatosensorischen Information in der Schmerzmatrix teilnehmen.

### **HPA**

An der Schmerzverarbeitung ist auch die Hypothalamus – Hypophysen – Nebennierenrinden – Achse (HPA) beteiligt. Bei entzündlichen Prozessen freigesetzte Zytokine aktivieren die HPA (Bateman et al., 1989, Geiss et al., 1997), was zu einer gesteigerten Freisetzung von Glucokortikoiden aus der Nebennierenrinde führt (Munck et al., 1984, Chrousos & Gold, 1992). Kortisol, das wichtigste Glucokortikoid des Menschen, spielt als Endprodukt der HPA – Achse (Kudielka & Kirschbaum, 2003) eine zentrale Rolle bei der Regulation von entzündlichen Antworten auf Verletzung und Infektion (Miller et al., 2002).

Stress führt ebenso zu einer Aktivierung der HPA – Achse (Selye, 1936), was zu einer erhöhten Kortisolsekretion führt. Unter anhaltendem Stress kommt es zu einer Veränderung der HPA – Reaktion mit einer verminderten Morgenspitze und in niedrigeren Spiegel von freiem Kortisol (Pruessner et al., 1999, Gunnarsson et al., 2004, Anderzen & Arnetz, 2005). Da die Verarbeitung

chronischen Schmerzes für das Individuum Stress darstellt, besteht konsequenterweise eine Verbindung von chronischem Schmerz und einer eingeschränkten Reaktion der HPA – Achse (Chikanza et al., 1992, Griep et al., 1993, Heim et al., 2000, Gaab et al., 2000, Kuel et al., 2010). Reduzierte Glucocortikoidspiegel können die Sekretion von Entzündungsmediatoren enthemmen und so die Sensibilisierung peripherer oder zentraler nozizeptiver Neuronen fördern (Sommer et al., 2008). Eine eingeschränkte HPA – Funktion wurde von Geiss et al. (2005) an Patienten mit radikulären Schmerzen gezeigt, auch andere Autoren beschrieben Verbindungen zwischen einer Dysfunktion der HPA – Achse und bestimmten Typen von Rückenschmerzen (Geiss et al., 1997, Griep et al., 1998, Heim et al., 1998, Lentjes et al., 1997).

Bortsov et al. (2013) untersuchten, inwieweit Polymorphismen des Gens für FK506 - bindenden Protein 51, einem Mitbegleiter (co-chaperon) des Glucosteroidrezeptors posttraumatischen Schmerz nach Verkehrsunfällen und Vergewaltigungen beeinflussen und fanden signifikante Assoziationen verschiedener Polymorphismen zur Schmerzstärke.

Johansson et al. (2008) fanden, dass Patienten mit Bandscheibenprolapsus und einer geringen Kortisolvariabilität im Tagesverlauf in der physischen Funktion stärker eingeschränkt waren, geringere Möglichkeiten der Schmerzbeeinflussung empfanden und stärker zum Katastrophisieren neigten als die Patienten mit einer hohen Variabilität im Tagesverlauf des Kortisolspiegels.

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

Alba-Delgado,C.

Mico,J.A., Sanchez-Blazques,P., Berrocoso,E.

Analgesic antidepressants promote the responsiveness of locus coeruleus neurons to noxious stimulation for neuropathic pain

Pain 153 (2012)1438 - 49

Apkarian,A.V.

Mutso,A.A., Centeno,M.V., Kan,L., Wu,M., Levinstein,M., Banisadr,G., Gobeske,K.T., Miller,R.J., Radulovic,J., Hen,R., Kessler,J.A.

Role of adult hippocampal neurogenesis in persistent pain

Pain 157 (2016)418 – 28

Ayoub,L.J.

Barnett,A., Leboucher,A., Golosky,M., McAndrews,M.P., Seminowicz,D.A., Moayedi,M.

The medial temporal lobe in nociception: a meta-analytic and functional connectivity study

Pain 160 (2019)1245 - 60

Baliki,M.N.

Petre,B., Torbey,S., Herrmann,K.M., Huang,I., Schnitzer,T.J., Fields,H.L., Apkarian,A.V.

- Corticostriatal connectivity predicts transition to chronic back pain.  
 Nat Neurosci 15 (2012)1117 – 9
- Becker,S. Diers,M.  
 Chronischer Schmerz. Wahrnehmung, Belohnung und neurale Verarbeitung  
 Schmerz 30 (2016)395 - 406
- Berridge,K.C. Kringelbach,M.L.  
 Neuroscience of effect: brain mechanisms of pleasure and displeasure  
 Curr Opin Neurobiol 23 (2013)294 – 303 (zit. Leknes & Bastian, 2014)
- Berrocso,E. Bridging the gaps: Special commentary. Gabapentin, a double-agent acting on cognition in pain?  
 Pain 155 (2014)1909 - 10
- Biurrun Manresa,J.A. Neziri,A.Y., Curatolo,M., Arendt-Nielsen,L., Andersen,O.K.  
 Reflex receptive fields ae enlarged in patients with musculoskeletal low back and neck pain  
 Pain 154 (2013)1318 – 24
- Boissoneault,J. Penza,C.W., George,S.Z., Robinson,M.E., Bishop,M.D.  
 Comparison of brain structure between pain-susceptible and asymptomatic individuals following experimental induction of low back pain  
 Spine J 20 (2020)292 - 99
- Borsook,D. Opioidergic tone and pain susceptibility: interactions between reward systems and opioid receptors (Commentary)  
 Pain 158 (2017)185 - 6
- Borsook,D. Edwards,R., Elman,I., Becerra,L., Levine,J.  
 Pain and analgesia: the value of salience circuits  
 Prog Neurobiol 104 (2013)93 – 105

- Bortsov,A.V. Smith,J.E., Diatchenko,L., Soward,A.C., Ulirsch,J.C., Rossi,C., Swor,R.A., Hauda,W.E. und weitere 10 Autoren
- Polymorphisms in the glucocorticoid receptor co-chaperone FKBP5 predict persistent musculoskeletal pain after traumatic stress exposure
- Pain 154 (2013)1419 - 26
- Bravo,L. Alba-Delgado,C., Torres-Sanches,S., Mico,J.A., Neto,F.L., Berrocoso,E.
- Social stress exacerbates the aversion to painful experiences in rats exposed to chronic pain: the role of the locus coeruleus
- Pain 154 (2013)2014 - 23
- Brown,C.A. Matthews,J., Fairclough,M., McMahon,A., Barnett,E., Al-Kaysi,A., El-Deredy,W., Jones,A.K.P.
- Striatal opioid receptor availability is related to acute and chronic pain perception in arthritis: does opioid adaptation increase resilience to chronic pain?
- Pain 156 (2015)2267 - 75
- Brumovsky,P.R. Dorsal root ganglion neurons and tyrosine hydroxylase – an intriguing association with implications for sensations and pain
- Pain 157 (2016)314 - 20
- Bums,J.W. Bruehl,S., France,C.R., Schuster,E., Orłowska,D., Buvanendran,A., Chont,M., Gupta,R.K.
- Psychological factors predict opioid analgesia through endogenous opioid function
- Pain 158 (2017)391 - 9
- Cardoso-Cruz,H. Sousa,M., Viera,J.B., Lima,D., Galhardo,V.
- Prefrontal cortex and mediodorsal thalamus reduced connectivity is associated with spatial working memory impairment in rats with inflammatory pain
- Pain 154 (2013)2397 - 2406
- Chang,P.C. Centeno,M.V., Procissi,D., Baria,A., Apkarian,A.V.

- Brain activity for tactile allodynia: a longitudinal awake rat functional resonance imaging study tracking emergence of neuropathic pain
- Pain 158 (2017)488 - 98
- Chang,P.C. Pollema-Mays,S.L., Centeno,M.V., Procissi,D., Contini,M., Baria,A.T., Martina,M., Apkarian,A.V.
- Role of nucleus accumbens in neuropathic pain: Linked multi-scale evidence in the rat transitioning to neuropathic pain
- Pain 155 (2014)1128 - 39
- Chang,Y.T. Chen,W.H., Shih,H.C., Min,M.Y., Shyu,B.C., Chen,C.C.
- Anterior nucleus of paraventricular thalamus mediates chronic mechanical hyperalgesia
- Pain 160 (2019)1208 - 23
- Cleary,D.R. Heinricher,M.M.
- Adaptations in responsiveness of brainstem pain-modulating neurons in acute compared with chronic inflammation
- Pain 153 (2013)845 - 55
- Coombes,S.A. Misra,G.
- Pain and motor processing in the human cerebellum
- Pain 157 (2016)117 - 27
- Egle,U.T. Egloff,N., von Känel,R.
- Stressinduzierte Hyperalgesie (SIH) als Folge von emotionaler Deprivation und psychischer Traumatisierung in der Kindheit. Kosequenzen für die Schmerztherapie
- Schmerz 30 (2016)526 - 36
- Ellerbrock,I. Wiehler,A., Arndt,M., May,A.
- Nocebo context modulates long-term habituation to heat pain and influences functional connectivity of the operculum
- Pain 156 (2015)2222 - 33
- Emerson,N.M. Zaidan,F., Lobanov,O.V., Hadsel,M.S., Martucci,K.T., Quevedo,A.S., Starr,C.J., Nahman-Averbuch,H., Weissman-Fogel,I., Granovsky,Y, Yarnitzky,D., Coghill,R.C.

- Pain sensitivity is inversely correlated to regional grey matter density in the brain  
Pain 155 (2014)566 - 73
- Fields,H.L. Pain and the primary somatosensory cortex (Commentary)  
Pain 153 (2012)742 – 3
- Fritz,H.C. McAuley,J.H., Wittfeld,K., Hegenscheid,K., Schmidt,C.O,  
Langner,D., Lotze,M.  
Chronic back pain is associated with decreased perfrontaland anterior insular gray matter. Results from a population-based cohort study  
J Pain (2015a) doi: 10.1016/j.jpain.2015.10.003
- Garcia-Larrea,L. Peyron,R.  
Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review  
Pain 153 (2013)S29 - 43
- Geha,P. de Araujo,L., Green,B., Small,D.M.  
Decreased food pleasure and disrupted satiety signals in chronic low back pain  
Pain 155 (2014)712 - 22
- Goossens,N. Janssens,L., Brumage,S.  
Changes in the organisation of the secondary somatosensory cortex while processing lumbar proprioception and the relationship with sensorimotor control in low back pain  
Clin J Pain 35 (2019)394 - 406
- Hathway,G. Vega-Avelaira,D., Fitzgerald,M.  
A critical period in the supraspinal control of pain: Opioid-dependent changes in brainstem rostroventral medulla functions in preadolescence  
Pain 153 (2012)775 - 83
- Hemington,K.S. Wu,Q., Kucyl,A., Inman,R.D., Davis,K.D.,  
Abnormal cross-network functional connectivity in chronic pain and its association with clinical symptoms

- Brain Struct Funct 221 (2016)4203 – 19 Ikeda,H.  
Mochizuki,K., Murase,K.
- Astrocytes are involved in long-term facilitation of neuronal excitation in the anterior cingulate cortex of mice with inflammatory pain
- Pain 154 (2013)2836 - 43
- Jepma,M. Multiple potential mechanism for context effects of pain (commentary)
- Pain 154 (2013)629 - 31
- Jiang,Y. Oathes,D., Hush,J., Darnall,B., Charvat,M., Mackey,S., Etkin,A.
- Perturbed connectivity of the amygdala and its subregions with the central and default mode networks in chronic pain
- Pain 157 (2016)1970 - 8
- Kameda,T. Fukui,S., Tominaga,R., Sekiguchi,M., Iwashita,N., Ito,K., Tanaka-Mizuno,S., Konno,S.I.
- Brain metabolic changes in the anterior cingulate cortex of chronic low back pain patients and correlations between metabolites and psychological state
- Clin J Pain 34 (2018)657 - 63
- Kaneko,H. Zhang,S., Sekiguchi,M., Nikaido,T., Makita,K., Kurata,J., Konno,S.I.
- Dysfunction of nucleus accumbens is associated with psychiatric problems in patients with chronic low back pain. A functional magnetic resonance imaging study
- Spine 42 (2017)844 - 53
- Kim,J. Loggia,M.L., Edwards,R.R., Wasan,A.J., Gollub,R.I., Napadow,V.
- Sustained deep tissue pain alters functional brain connectivity
- Pain 154 (2013a)1343 - 51
- Kong,J. Jense,K., Loiotile,R.,Cheetharn,A., Wey,H.Y., Tan,Y., Rosen,B., Smoller,J.W., Kaptchuk,T.J., Gollub,R.L.
- Functional connectivity of the frontoparietal network predicts cognitive modulation of pain
- Pain 154 (2013)459 - 67

- Kucyi,A. Salomons,T.V., Davis,K.D.  
Cognitive behavioral training reverses the effect of pain exposure on brain network activity  
Pain 157 (2016)1895 - 1904
- Lasko,L. Huang,X., Voorbach,M.J., Levis,L.G.R., Stavropoulos,J., Carriker,J., Seifert,T.R., Baker,S.J., Upadhyay,J.  
Multimodal assessment of nervous and immun system responses following sciatic nerve injury  
Pain 154 (2013)2782 – 93
- Lee,M.C. Ploner,M., Wiech,K., Bingel,U., Wanigasekera,V., Brooks,J., menon,D.K., Tracey,I.  
Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception  
Pain 154 (2013)124 - 34
- Leite-Almeida,H. Cerqueira,J.J., Wei,H., Ribeiro-Costa,N., Anjos-Martins,H., Sousa,N., Pertovaara,A., Almeida,A.  
Differential effects of left/right neuropathy on rats' anxiety and cognitive behavior  
Pain 153 (2012)2218 - 25
- Leknes,S. Bastian,B.  
Commentary : How does pain affect eating and food pleasure ?  
Pain 155 (2014)652 - 3
- Letzen,J.E. Robinson,M.E.  
Negative mood influences default mode network functional connectivity in patients with chronic low back pain: implications for functional neuroimaging biomarkers  
Pain 158 (2017)48 - 57
- Li,M.J. Liu,L.Y., Chen,L., Cai,J., Wan,Y., Xing,G.G.  
Chronic stress exacerbates neuropathic pain via the integration of stress-affect-related information with nociceptive information in the central nucleus of the amygdala

- Pain 158 (2017)717 - 39
- Lobanov,O.V. Zeidan,F., McHaffie,J.G., Kraft,R.A., Coghill,R.C.
- From cue to meaning: Brain mechanisms supporting the construction of expectations of pain
- Pain 155 (2014)129 - 36
- Loggia,M.L. Kim,J., Gollub,R.L., Vangel,M.G., Kirsch,I., Kong,J., Wasan,A.D., Napadow,V.
- Default mode network connectivity encodes clinical pain: An arterial spin labeling study
- Pain 154 (2013)24 - 33
- Lotze,M. Maladaptive Plastizität bei chronischen und neuropathischen Schmerzen
- Schmerz 30 (2016)127 - 33
- Luo,Y. Yan,C., Huang,T., Fan,M., Liu,L., Zhao,Z., Ni,K., Jiang,H., Huang,X., Lu,Z., Wu,W., Zhang,M., Fan,X.
- Altered neural correlates of emotion associated pain processing in persistent somatoform pain disorder: an fMRI study
- Pain Pract 16 (2016)969 – 79
- Malek,N. Mrugala,M., Makuch,W., Kolosowska,N., Przewlocka,B., Binkowski,M., Czaja,M., Morera,E., di Marzo,V., Starowicz,K.
- A multi-target approach for pain treatment: dual inhibition of fatty acid amide hydrolase and TRPV1 in a rat model of osteoarthritis
- Pain 156 (2015)890 - 903
- Mansour,A.R. Baliki,M.N., Huang,L., Torbey,S., Herrmann,K.M., Schnitzer,T.J., Apkarian,A.V.
- Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain
- Pain 154 (2013)2160 - 8
- Marcuzzi,A. Dean,C.M., Wrigley,P.J., Hush,J.M.
- Early changes in somatosensory function in spinal pain: a systematic review and meta-analysis

- Pain 156 (2015)203 - 14
- Martikainen,I.K. Pecifia,M., Love,T.M., Nuechterlein,E.B., Cummiford,C.M., Green,C.R., Harris,C.E., Stohler,C.S., Zubieta,J.K.
- Alterations in endogenous opioid functional measures in chronic back pain
- J Neurosci 33 (2013)14729 – 37
- Martins,I. Carvalho,P., de Vries,M.G., Teixeira-Pinto,A., Wilson,S.P., Westerink,B.H.C., Tavares,I.
- GABA acting on GABA<sub>b</sub> receptors located in a medullary pain facilitatory area enhances nociceptive behaviors evoked by intraplantar formalin injection
- Pain 156 (2015)1555 - 65
- Martuscello,R.T. Spengler,R.N., Bonoiu,A.C., Davidson,B.A., Helinski,J., Ding,H., Mahajan,S., Kumar,R., Bergey,E.J., Knight,P.B., Prasad,P.N., Ignatowski,T.A.
- Increasing TNF-levels solely in the rat hippocampus predices persistent pain-like symptoms
- Pain 153 (2012)1871 - 82
- Masse-Alarie,H. Flamond,V.H., Moffet,H. et al.,
- Corticomotor control of deep abdominal muscles in chronic low back pain and anticipatory postural adjustment
- Exp Brain Res 218 (2012)99 – 109
- Masse-Alarie,H. Flamond,V.H., Moffet,H., Schneider,C.
- Peripheral neurostimulation and specific motor-training of deep abdominal muscles improve postuomotor control in chronic low back pain
- Clin J Pain 29 (2013)814 - 23
- Meier,M.L: Hotz-Boendermaker,S., Boendermaker,B., Luechinger,R., Humphreys,B.K.
- WFC 2013 award winning paper: Neural responses of posterior to anterior movement on lumbar vertebrae: A functional magnetic resonance imaging study
- J Manipulative Physiol Ther 37 (2014)32 - 41
- Moayedi,M. Commentary: All roads lead to the insula

- Pain 155 (2014)1920 - 1
- Moseley,G.L. Flor,H.  
Targeting cortical reorganisation in the treatment of chronic pain: a review  
Neurorehabil Neural Repair 26 (2012)646 – 52
- Nash,P. Wiley,K., Brown,J., Shinaman,R., Ludlow,D., Sawyer.A.M., Glover,G., Mackey,S.  
Functional magnetic resonance imaging identifies somatotopic organization of nociception in the human spinal cord  
Pain 153 (2013)776 – 81
- Nees,F. Becker,S., Millenet,S., Banaschewski,T., Poustka,L., Bokde,A., Bromberg,U., Büchel,C. und weitere 15 Autoren  
Brain substrates of reward processing and the mu-opioid receptor: a pathway into pain?  
Pain 158 (2017)212 - 9
- Neugebauer,V. Amygdala pain mechanisms  
Handb Exp Pharmacol 227 (2015)261 - 84
- Niddam,D.M. Wang,S.J., Tsai,S.Y.  
Pain sensitivity and the primary sensorimotor cortices: a multimodal neuroimaging study  
Pain 162 (2021) 846 – 55  
[doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002074](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002074)
- Okine,B.N. Madasu,M.K., McGowan,F., Prendergast,C., Gaspar,J.C., Harhen,B., Roche,M., Finn,D.P.  
N-palmitoylethanolamide in the anterior cingulate cortex attenuates inflammatory pain behaviour indirectly via a CB<sub>1</sub> receptor-mediated mechanism  
Pain 157 (2016)2687 - 96
- Osborne,N.R. Cheng,J.C., Rogachov,A., Kim,J.A., Hemington,K.S., Bosma,R.L., Inman,R.D., Davis,K.D.  
Abnormal subgenual anterior cingulate circuitry is unique to women but not men with chronic pain

- Pain 162 (2021)97 - 108
- Pais-Vieira,M. Aguiar,P., Lima,D., Galhardo,V.  
Inflammatory pain disrupts the orbitofrontal neuronal activity and risk-assessment performance in a rodent decision-making task  
Pain 153 (2012)1625 - 35
- Pan,Z.Z. A life switch in pain. (Commentary)  
Pain 153 (2012)738 - 9
- Popovic,A. Kuhn,M., Pezawas,L.  
Chronische Schmerzen aus psychiatrischer Sicht.  
Neurobiologie und Therapie  
Manuelle Med 51 (2013)47 - 52
- Putz,C. Schulz,B., Schoeler,S., Magerl, W., Gabriel,B., Gabriel,H.H., Miltner,W.H.  
Somatosensory abnormalities for painful and innocuous stimuli at the back and at a site distinct from the region of pain in chronic back pain patients  
PloS One 8 (2013)e58885
- Rea,K. Olango,W.M., Okine,B.N., Madasu,M.K., McGuire,I.C., Coyle,K., Harhen,B., Roche,M., Finn,D.P.  
Impaired endocannabinoid signalling underpins genotype-dependent hyper-responsivity to noxious stimuli  
Pain 155 (2014)69 – 79
- Roussel,N.A. Nijs,J., Meeus,M., Mylius,V., Fayt,C., Oostendorp,R.  
Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain. Fact or myth?  
Clin J Pain 29 (2013)625 - 38
- Ruscheweyh,R. Kühnel,M., Filippopoulos,F., Blum,B., Eggert,T., Straube,A.  
Altered experimental pain perception after cerebral infarction  
Pain 155 (2014)1303 - 12

- Sasso,O. Moreno-Sanz,G., Martucci,C., Realini,N., Dionisi,M., Mengatto,L., Duranti,A., Tarozzo,G. und weitere 5 Autoren  
Antinociceptive effects of the N-acetyethanolamine acid amidase inhibitor ARN077 in rodent pain models  
Pain 154 (2013)350 -60
- Sawada,A. Niiyama,Y., Ataka,K., Nagaishi,K., Yamakage,M., Fujimiya,M.  
Suppression of bone marrow-derived microglia in the amygdale improves anxiety-like behaviour induced by chronic partial sciatic nerve ligation in mice  
Pain 155 (2014)1762 - 72
- Schabrun,S.M. Elgueta-Cancino,E.L., Hodges,P.W.  
Smudging of the motor cortex is related to the severity of low back pain  
Spine 42 (2017)1172 - 8
- Schleip,R. Jäger,H.  
Faszien und ihre Bedeutung für die Interozeption  
Osteopath Med 15 (2014)3: 25 - 30
- Schupp,W. Boisseree,W.  
Neuroanatomische Grundlagen des kranio-mandibulären Systems. Die Basalganglien  
Manuelle Med 54 (2016)205 - 11
- Scioli-Salter,E.R. Forman,D.E., Otis,J.D., Gregor,K., Valovski,I., Rasmussen,A.M.  
The shared neuroanatomy and neurobiology of comorbid chronic pain and PTSD  
Clin J Pain 31 (2015)363 - 74
- Seifert,F. Decision making in the chronic pain patient (and rodent): Contribution of the orbitofronral cortex (commentary)  
Pain 153 (2012)1553 - 4
- Stankewitz,A. Valet,M., Schulz,E., Wöller,A., Sprenger,T., Vogel,D., Zimmer,C., Mühlau,M., Tölle,T.R.

- Pain sensitizers exhibit grey matter changes after repetitive pain exposure: A longitudinal voxel-based morphometry study
- Pain 154 (2013)1732 - 7
- Suto,T. Eisenach,J.T., Hayashida,K.I.
- Peripheral nerve injury and gabapentin, but not their combination, impair attentional behavior via direct effects on noradrenergic signaling in the brain
- Pain 155 (2014)1935 - 42
- Taylor,A.M.W. Becker,S., Schweinhardt,P., Cahill,C.
- Mesolimbic dopamine signaling in acute and chronic pain: implication for motivation, analgesia and addiction
- Pain 157 (2016)1194 - 8
- Taylor,R.K. N-acyl ethanolamine acid amidase (NAAA), a new path to unleash PPAR-mediated analgesia (Commentary)
- Pain 154 (2013)326 - 7
- Topham,L. Gregoire,S., Kang,H.M., Salmon-Divon,M., Lax,E., Millecamps,M., Szyf,M., Stone,L.
- The transition from acute to chronic pain: dynamic epigenetic reprogramming of the mouse prefrontal cortex up to 1 year after nerve injury
- Pain 161 (2020)2394 - 2409
- Tu,Y. Jung,M., Gollub,R.L., Napadow,V., Gerber,J., Ortiz,A., Lang,C., Mawla,I., Shen,W., Chan,S.T. und weitere 4 Autoren
- Abnormal medial prefrontal cortex functional connectivity and its association with clinical symptoms in chronic low back pain
- Pain 160 (2019)1308 - 18
- Uhelski,M.L. Davis,M.A., Fuchs,P.N.
- Pain affect in the absence of pain sensation: Evidence of asomaesthesia following somatosensory cortex lesions in the rat
- Pain 153 (2012)885 - 92
- van Damme,S. Becker,S., van der Linden,D.

- Tired of pain? Toward a better understanding of fatigue in chronic pain  
Pain 159 (2018)7 - 10
- Vierck,C.J. Whitsel,B.I., Favorov,O.V., Brown,A.W., Tommerdahl,M.  
Role of primary sensorimotoric cortex in the coding of pain  
Pain 154 (2013)334 - 44
- Wand,B.M. Keeves,J., Bourgoin,C., George,P.J., Smith,A.J., O'Connell,N.E., Moseley,G.L.  
Mislocation of sensory information in people with chronic low back pain. A preliminary investigation  
Clin J Pain 29 (2013)737 - 43
- Watson,C.J. Insular balance of glutamatergic and GABAergic signaling modulates pain processing  
Pain 157 (2016)2194 – 207
- Wiech,K. Jbadhi,S., Lin,C.S., Andersson,J., Tracey,I.  
Differential structural and resting state connectivity between insular subdivisions and other pain-related brain regions  
Pain 155 (2014)2047 - 55
- Wohleb,E.S. Powell,N.D., Godbout,J.P., Sheridan,J.F.  
Stress induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior  
J Neurosci 33 (2013)13820 – 33
- Zeidan,F. Coghill,R.C.  
Commentary: Functional connection between self-referential thought and chronic pain: a dysfunctional relationship  
Pain 154 (2013)3 - 4
- Zeidan,F. Lobanov,O.V., Kraft,R.A., Coghill,R.C.  
Brain mechanisms supporting violated expectations of pain  
Pain 156 (2015)1772 - 85
- Zhang,G.F. Zhou,Z.Q., Guo,J., Su,M.Z., Yu,B.C., Zhou,F., Han,B.Y., Jia,M. und weiter 4 Autoren

Histone deacetylase 3 in hippocampus contributes to memory impairment after chronic constriction injury of the sciatic nerve in mice

Pain 162 (2021)382 – 95  
doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002056

Zhang,S.

Jin,X., You,Z., Wang,S., Lim,G., Yang,Y., McCabe,M., Li,N., Marota,J., Chen,L., Mao,J.

Persistent nociception induces anxiety-like behaviour in rodents: role of endogenous neuropeptide S

Pain 155 (2014)1504 - 15

Zunhammer,M.

Schweizer,L.M., Witte,V., Harris,R.E., Binger,U., Schmidt-Wicke,T.

Combined glutamate and glutamine levels in pain-processing brain regions are associated with individual pain sensitivity

Pain 157 (2016)2248 - 56

#### **2.2.4..1.4. Sexualhormone und Schmerz**

Es gibt keinen Zweifel, dass es bei der Schmerzempfindung Unterschiede zwischen den Geschlechtern gibt. Pogatzki-Zahn (2013) weist darauf hin, dass neben Unterschieden in der Inzidenz von Schmerzen bei beiden Geschlechtern (Frauen haben in einer Vielzahl von klinischen Schmerzbildern höhere Prävalenzraten) auch bei der Reaktion auf schmerzhaft Reize und in der Modulation der Schmerzwahrnehmung Unterschiede zwischen Männern und Frauen bestehen.

Untersuchungen von Veldhuijzen et al. (2013) konnten zeigen, dass die schmerzbedingte Hirnaktivierung sich im Verlauf des Menstruationszyklus signifikant ändert, auch wenn die empfundene Schmerzintensität und das Maß, wie unangenehm der Schmerz empfunden wird, konstant bleiben. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die Schmerzverarbeitung (cognitive pain) oder allgemeiner die Systeme der Körperwahrnehmung stärker vom Stadium des Menstruationszyklus beeinflusst werden.

Hellström & Anderberg (2003) fanden, dass bei Patientinnen mit chronischen Rückenschmerzen stärkere Schmerzen in den menstruellen und prämenstruellen Phasen des Zyklus auftreten als in der mittleren menstruellen und in der ovulatorischen Phase.

Buchanan et al. (2009) konnten zeigen, dass Progesteron über Wirkungen am GABA-Rezeptor hypnotische, anxiolytische und antikonvulsive Effekte hat. Schopper et al. (2013) weisen darauf hin, dass Progesteron im Tiermodell am zerebralen GABA-Rezeptor inhibitorisch über eine direkte Steigerung der Chloridleitfähigkeit wirkt (Herzog, 2007). Nach Finocchi & Ferrari (2011) kann die Ausschüttung von Östrogenen exzitatorisch wirken, dass sie die Expression von NMDA-Rezeptoren und die Bildung neuer synaptischer Verbindungen fördern. Östradiole haben nach Herzog (2007) eine hemmende Wirkung auf inhibitorische GABAerge Interneurone.

Casulari et al. (1987) beschrieben erstmals, dass die Anzahl von zentralen mu-Opiodrezeptoren bei weiblichen Ratten zyklusabhängig schwankt, diese Ergebnisse sind nach Schopper et al. (2013) allerdings nicht direkt auf den Menschen zu übertragen.

Kaergaard et al. (2000) vermuten, dass Testosteron eine antinozizeptive Wirkung aufweist. Die Bedeutung des Testosterons bei Frauen ist aber noch nicht völlig geklärt (Pogatzki-Zahn, 2013). Untersuchungen von Vincent et al. (2013) deuten darauf hin, dass hier die hormonalen Einflüsse auf die Aktivierung der rostralen ventralen Medulla (RVM) als Teil des absteigenden schmerzhemmenden Systems eine Rolle spielen, allerdings aktiviert Testosteron die RVM bei Frauen nur, wenn die Östrogenspiegel sehr niedrig sind. Testosteron aktiviert allerdings andere Teile dieses Systems, nämlich die Amygdala und das periaqueductale Grau (PAG). Die Befunde von Vincent et al. (2013) weisen darauf hin, dass bei Frauen weniger die Spiegel von Östrogen als von Progesteron eine Rolle spielen, da durch erhöhte Progesteronspiegel die Aktivierung der Amygdala gehemmt wird.

De Kruijf et al. (2016) fanden bei Frauen mit Androstenedon- oder Östradiolspiegeln im unteren Drittel mehr chronische muskuloskelettale Schmerzen, Männer mit chronischen Schmerzen wiesen erniedrigte Östradiolspiegel auf. Lagen die Spiegel von 17-Hydroxyprogesteron bei Frauen im unteren Drittel, war dies mit 38 % mehr neu einsetzendem Schmerz verbunden. Alle diese Assoziationen fanden sich unabhängig von Alter, BMI, Gesundheits- und lebensstilfaktoren und dem Vorliegen von Arthrosen.

In einer Übersichtsarbeit zu Geschlechtsunterschieden bei Schmerzen führen Schopper et al. (2013) aus, dass Untersuchungen mit funktioneller zerebraler Bildgebung weitere Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede geben. Mehrere Studien wiesen demnach nach, dass bei männlichen und weiblichen Probanden nach Schmerzreizen unterschiedliche Hirnregionen verschieden aktiviert werden (IASP,2008). Smith et al. (2006a) konnten an gesunden Probanden mittels PET (Positronenemissionstomographie) zeigen, dass sich die Aktivierung des mu-Opioidsystems nach definiertem Schmerzreiz in Abhängigkeit von Östrogenspiegel ändert. Weibliche Probanden mit hohem Östrogenspiegel zeigen das gleiche Aktivierungsmuster wie Männer, in einer Phase mit niedrigem Östrogenspiegel sinkt dagegen die Aktivität im endogenen Opioidsystem.

In einem Review zu Geschlechtsunterschieden in der Schmerzsensibilität kommen Hashmi & Davis (2014) zu der Schlussfolgerung, dass Frauen auch bei niedrigeren Schmerzschwellen über Mechanismen verfügen, damit besser umzugehen. Zu diesen Mechanismen scheint eine stärkere deszendierende Schmerzhemmung zu gehören (Hashmi & Davis, 2014)

Meints et al. (2018) fanden, dass die Druckschmerzschwelle zur Erzeugung eines tiefen Muskelschmerzes bei Frauen niedriger liegt als bei Männern, gleichzeitig wurde mechanischer punktueller Schmerz von Frauen als schmerzhafter wahrgenommen.

Es gibt allerdings auch Hinweise darauf, dass eine unterschiedliche Schmerzempfindlichkeit zwischen den Geschlechtern nicht nur an Sexualhormonen liegt. So konnten Mapplebeck et al. (2018) bei Ratten die Existenz sexuell dimorpher mikroglialer P2X<sub>4</sub> – Rezeptoren im Rückenmark nachweisen, eine Stimulation dieser Rezeptoren führte nur bei Männchen zu einer Hypersensitivität.

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

de Kruijf, M.

Stolk, L., Zillikens, C., de Rijke, Y. B., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Hofman, A., Huygen, F. J. P. M., Uitterlinden, A. G., van Meurs, J. B. J.

- Lower sex hormone levels are associated with more chronic musculoskeletal pain in community-dwelling elderly women  
Pain 157 (2016)1425 - 31
- Hashmi,J. Davis,K.D.  
Deconstructing sex differences in pain sensitivity  
Pain 155 (2014)10 -3
- Mapplebeck,J.C.S. Dalgarno,R., Tu,Y.S., Moriarty,O., Beggs,S., Kwok,C.H.T., Halievski,K., Assi,S., Mogil,J.S., Trang,T., Salter,M.W.  
Microglial P2X<sub>4</sub>R- evoked pain hypersensitivity is sexually dimorphic in rats  
Pain 159 (2018)1752 - 63
- Meints,S.M. Wang,V., Edwards,R.R.  
Sex and race differences in pain sensitization among patients with chronic low back pain  
J Pain 19 (2018) in press, available online 17.07.2018
- Pogatzki-Zahn,E. Hormones and pain – a “rebirth”. (Commentary)  
Pain 154 (2013)495 - 6
- Schopper,M. Fleckenstein,J., Irnich,D.  
Geschlechtsspezifische Aspekte bei akuten und chronischen Schmerzen. Implikationen für Diagnose und Therapie  
Schmerz 27 (2013)456 - 66
- Veldhuijzen,D.S. Keaser,M.L., Traub,D.S., Zhuo,J., Gullapalli,R.P., Greenspan,J.D.  
The role of circulating sex hormones in menstrual cycle-dependent modulation of pain-related brain activation  
Pain 154 (2013)548 – 59
- Vincent,K. Warnaby,C., Stagg,C.J., Moore,J., Kennedy,S., Tracey,I.  
Brain imaging reveals that engagement of descending inhibitory pain pathways in healthy women in low endogenous estradiol state varies with testosterone  
Pain 154 (2013)515 - 24

### **2.2.4.2. Deszendierende Hemmung/Aktivierung**

Die Schmerzwahrnehmung resultiert aus einer Interaktion nozizeptiver und antinozizeptiver Mechanismen. Einerseits führen schmerzhaft stimuli zur Wachheit, in dem sie eine Bedrohung signalisieren und einen Fluchttrieb erzeugen, andererseits bewerten kognitive Prozesse die reale Situation und leiten endogene schmerzhemmende Mechanismen ein, wenn in einer bestimmten Situation bestimmte schmerzhaft Reize nicht vermieden werden können, um ein höherwertiges Ziel zu erreichen (Bingel et al., 2007). Nach Eccleston & Crombez (1999) wird die Balance beider Mechanismen durch die Neuheit eines schmerzhaften Ereignisses und seine Bedrohlichkeit beeinflusst. Das bedeutet, dass eine endogene Schmerzhemmung dann stattfindet, wenn eine kontinuierliche schmerzhaft Stimulation erfolgt, die aktuell nicht vermeiden werden kann (Bingel et al., 2007) oder wenn einer Belohnung eine höhere Priorität als dem Schmerz eingeräumt wird (Becker & Diers, 2016).

McPhee & Graven-Nielsen (2019) konnten bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Rückenschmerzen zeigen, dass in Schmerzphasen pronozizeptive Mechanismen verstärkt werden und in schmerzfreen Phasen antinozizeptive Mechanismen vermindert sind. In einer folgenden Publikation (McPhee et al., 2020) konnten die Autoren zeigen, dass bei chronischen Rückenschmerzen eine eingeschränkte Schmerzhemmung durch CPM (s.u.) und eine gesteigerte Schmerzleitung durch temporale Summation aufweisen.

Zum Verhältnis Chronischer Schmerz und Belohnungssystem siehe den guten Überblick von Becker & Diers, 2016.

Deszendierende modulierende Schaltkreise integrieren supraspinale kortikale und subkortikale Informationen und Veränderungen der Stärke deszendierender Mechanismen weisen auf die Bedeutung des kortikalen Einflusses auf die nozizeptive Signalleitung des Rückenmarks (Apkarian & Robinson, 2010). Zentrale inhibitorische Mechanismen können die Schmerzleitung aus dem Hinterhorn hemmen. Unter normalen Bedingungen steht das Rückenmark unter einer tonischen deszendierenden Hemmung, was eine Anhebung der Erregungsschwelle bewirkt und so zu einer Reduktion der Erregbarkeit der Rückenmarkszellen führt (Weiss & Miltner, 2007). Diese Mechanismen können durch Opioide über die Aktivierung von  $\mu$ -HT 2- und  $\delta$ -HT 1B/1D-Rezeptoren aktiviert werden (Lo et al., 2004).

**Funktionelle Anatomie:** Das periaqueductale Grau (PAG), das gemeinsam mit der rostralen ventromedialen Medulla als die zentrale Schaltstelle absteigender inhibitorischer Systeme gilt (Reynolds, 1969, Basbaum & Fields, 1978, 1984, Tracey et al., 2002, 2010), sendet Projektionen sowohl zur rostralen ventralen Medulla (RVM) als auch zum dorsolateralen Pons (Beitz, 1982, Cameron et al., 1995). Es erhält Signale vom Frontalkortex (Valet et al., 2004, Hou et al., 2008), Hypothalamus (Beitz, 1982), dem anterioren Inselkortex (Hardy & Leichnetz, 1982) und den Amygdalae (Gray & Magnuson, 1992).

Das kaudale PAG leitet die Informationen weiter zum Nucleus raphe magnus, der diese wiederum zu den schmerzübertragenden Neuronen des Hinterhorns und der Trigeminusganglien weiterleitet (Giesecke et al., 2006, Weiss & Miltner, 2007). Zur rostralen ventromedialen Medulla gehören der Nucleus raphe magnus und die lateral anschließenden Nuclei reticularis gigantocellularis pars alpha und paragigantocellularis lateralis (Haghighparast, 2007). Die Schmerzverarbeitung in der ventralen Medulla wird von den drei benachbarten Hirnstammnuclei, d.h. dem kaudalen Nucleus cuneiforme, dem PAG und von tiefen Schichten des superiores Colliculus kontrolliert (Zemlan & Behbehani, 1984). Der Nucleus cuneiforme spielt eine wichtige Rolle bei der für die Schmerzleitung relevanten

sensorisch-motorischen Integration, insbesondere bei der Atemfrequenz und der motorischen Aktivität (Zemlan & Behbehani, 1988, Bringman & Klingberg, 1989). Mohr et al. (2008) zeigten, dass die Schmerzleitung durch Kälte durch die Aktivierung des PAG via präfrontalem Kortex erfolgt.

In der rostralen ventromedialen Medulla werden Informationen u.a. aus dem rostralen anterioren Cingulum, aus Hypothalamus, Amygdala und PAG verarbeitet und an das Rückenmark weitergeleitet, wo sie die spinale Schmerzleitung je nach den aktuellen Umständen beeinflussen, woran auch das endogene Opioidsystem beteiligt ist. Solche Antinozizeption ist essentiell während Stress, Furcht, intensiver körperlicher Belastung, das gleiche Netzwerk kann aber auch die Schmerzleitung bei Entzündungen und Nervenverletzungen fördern. Obwohl diese verstärkte Schmerzleitung während der Erholungsphase protektiv sein kann und die Gewebsheilung fördert, wissen wir heute, dass ein fehlendes Abschalten dieser schmerzleitungsfördernden Prozesse zur Entstehung chronischer Schmerzen beitragen kann (Tracey, 2010).

Zhou & Gebhart (1999) fanden an der Ratte, dass deszendierende schmerzleitungsfördernde Signale über ventrale/ventrolaterale Funiculi laufen, während hemmende Signale über dorsolaterale Funiculi geleitet werden.

Bobinski et al. (2015) weisen darauf hin, dass das im Mittelhirn gelegene periaqueductale Grau (PAG) direkt zur rostralen ventromedialen Medulla (RVM) und zu dem noradrenergen Nucleus A6/A7 in der Pons projiziert. Die noradrenerge Zellgruppe A6/A7 in der Pons stärkt die Wirksamkeit alpha-2-nordrenerger Rezeptoragonisten für die Hemmung neuropathischer Schmerzen. Neben dieser schmerzmodulierenden Funktion sind medulläre Raphekerne aber auch an der deszendierenden Bewegungssteuerung beteiligt. In Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass aerobes Training eine Hyperalgesie bei Entzündungen, chronischen Muskelschmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen reduziert. Aerobes Training aktiviert sowohl RVM als auch PAG und führt zu Veränderungen im dopaminergen, nordernalinergen und serotoninergen Stoffwechsel. Bobinski et al. (2015) konnten im Nervenkonstriktionsmodell an Mäusen nachweisen, dass die analgetische Wirkung aeroben Trainings mit niedriger Intensität im Hirnstamm durch die Applikation von Serotoninantagonisten gehemmt wird, während eine Blockierung der Katecholaminsynthese keinen Effekt hatte. Ein zweiwöchiges Training führte zu einer Steigerung der Serotoninspiegel im Hirnstamm, zu einer Reduktion der Serotonintransporter und einer vermehrten Expression der Serotoninrezeptoren 1 B, 2 A und 2 B. Außerdem steigerte eine Verletzung peripherer Nerven die Spiegel von entzündlichen Zytokinen, TNF alpha und IL-1 beta im Hirnstamm.

Eine höhere **funktionelle Konnektivität** zwischen dem periaqueductalem Grau und dem insulären Kortex vor einem schmerzhaften Reiz geht mit einer geringeren Einschätzung der Schmerzintensität nach Reizapplikation einher. Dabei führt ein erhöhtes Angstniveau und eine verstärkte Aufmerksamkeit gegenüber Schmerzreizen zu einer verminderten funktionellen Konnektivität (Ploner et al., 2010). Nach Cottam et al. (2018) bietet die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand einen guten Zugang für das Verständnis neuraler Grundlagen chronischen Schmerzes, wobei die veränderte Konnektivität in drei Haupt-Netzwerken wichtig ist: dem „default mode network“ (DMN, im posterioren Cingulum), dem zentralen Ausführungsnetzwerk (linker präfrontaler Kortex) und dem „salient network“ (rechte anteriore Insula).

Janetzki et al. (2016) quantifizierten die Aktivität von **Neurotransmittern** im Gehirn mittels  $^1\text{H-MRS}$ , entgegen ihren Erwartungen fanden die Untersucher keine signifikanten Unterschiede im Glutamat/GABA – Verhältnis zwischen Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und Kontrollen, auch in der Patientengruppe fand sich eine große Varianz. Dies führen die Autoren auf signifikante

Einflussvariablen wie Ängstlichkeit als Prädiktor für eine Glutamatverringerung sowie Depressivität und Alter als Prädiktoren für reduzierte GABA im ACC zurück.

Deszendierende inhibitorische Mechanismen aus der rostralen ventralen Medulla nutzen Serotonin als Neurotransmitter, diejenigen aus der dorsolateralen Pons Noradrenalin (Fields & Basbaum, 1999). Rhudy et al. (2006) zeigten, dass sich die Mechanismen der emotionalen Modulation der Nozizeption auf spinale und supraspinale Ebene unterscheiden.

An der Schmerzhemmung ist auch der ventrale Anteil des anterioren Nucleus prätectalis beteiligt, wobei cholinerge und serotoninerge Mechanismen eingesetzt werden. Die serotoninerge Reaktion auf noxische Reize werden von GABAergen Neuronen, welche wiederum durch die Freisetzung von Opioiden gehemmt werden, kontrolliert (Villareal & Prado, 2007).

Obwohl die Rolle des Systems periäqueductales Grau / rostrale ventromediale Medulla (RVM) ursprünglich in der deszendierenden Schmerzhemmung gesehen wurde, hat sich inzwischen gezeigt, dass dieses System eine **bidirektionale Kontrollfunktion** hat und an der gesteigerten Schmerzwahrnehmung in Modellen von Nervenverletzungen, Langzeitopioidgabe und akutem Opiatentzug sowie bei Entzündungen beteiligt ist (Porreca et al., 2002, Ren & Dubner, 2002, Heinricher et al., 2003). Harasawa et al. (2016) konnten zeigen, dass für die durch die direkte oder indirekte Aktivierung der RVM erzeugte Analgesie keine my-opioid – exprimierende Zellen erforderlich sind.

Auf **Rückenmarksebene** wird die funktionelle DNIC über den ipsilateralen dorsolateralen Funiculus zu wide-dynamic-range-Neuronen geleitet (Bannister et al., 2021).

In der rostralen ventromedialen Medulla werden 3 Neuronenklassen unterschieden, die eine wichtige Rolle in der Modulation nozizeptiver Reize spielen: Off – Zellen werden durch schmerzhafte Reize gehemmt, On – Zellen erhöhen die Entladungsfrequenz bei schmerzhafter Stimulation und neutrale Zellen, die nicht auf schmerzhafte Reize reagieren (Fields et al., 1983a, b, Koppert, 2005). Sowohl On- als auch Off-Zellen projizieren zum oberflächlichen dorsalen Horn des Rückenmarks (Medell, 2014).

Eine gesteigerte Aktivität von Off – Zellen ist mit einer verminderten Schmerzwahrnehmung verbunden, die Verringerung ihrer Aktivität führt zu vermehrten Schmerzreaktionen (Fields et al., 1995, Gutstein et al., 1998). In einem interessanten Tierexperiment (de Felice et al., 2011) entwickelten in zwei verschiedenen Rattenstämmen nach Ligatur eines Spinalnerven 85 % bzw 50 % der Tiere eine Allodynie, ohne im DRG oder auf Rückenmarksebene Unterschiede aufzuweisen. Die lokale Administration von Lidocain in die rostrale ventromediale Medulla, wo dadurch Off – Zellen gehemmt werden, löschte die Allodynie, wo vorhanden, erzeugte diese aber bei den Tieren, die bisher keine hatten. Die lokale Applikation eines kappa – Opioidagonisten oder die Blockade spinaler alpha2 – adrenerger Rezeptoren führte ebenfalls zu diesem Effekt. Der Rattenstamm mit nur 50 % Allodynie zeigte weniger Off-Zell – Pausen und On-Zell- Aktivierungen. Dies zeigt, dass die Entwicklung von Schmerzen nach einer Nervenläsion ultimativ von der deszendierenden Schmerzmodulation abhängt, deren Aktivierung vor dem Übergang von akuten zu chronischen Schmerzen schützt (de Felice et al., 2011).

On- Zellen werden durch Opioide gehemmt und Off – Zellen aktiviert (Fields et al., 1983a). Die Aktivierung von On - Zellen fördert die Schmerzwahrnehmung (Fields et al., 1991), die On – Zell selbst werden nach Befunden von Pacharinsak et al. (2008) durch die Aktivierung von NK-1 – Rezeptoren in der RVM aktiviert. In der RVM wirkt Glutamat für die Schmerzwahrnehmung erregend und GABA

hemmend (Heinricher et al., 1991, 1994, 1998). PAG – Neuronen erzeugen eine Schmerzhemmung durch direkte Erregung von Off – Zellen und Hemmung von On – Zellen (Morgan et al., 2008).

Interessanterweise sind On – Zellen auch während der Nahrungsaufnahme und der Urinausscheidung sowie im Schlaf gehemmt, so dass physiologisch während dieser Zeit ein Zustand entsteht, als hätte das Individuum während dieser Zeit Morphin erhalten (Mason, 2011).

Goffaux et al. (2007) konnten zeigen, dass die deszendierende Schmerzhemmung durch die **Erwartung von Schmerzen** komplett blockiert werden kann.

Giesecke et al. (2006) verglichen mit fMRT die Hirnaktivierung bei **Patienten mit chronischen Rückenschmerzen** mit der gesunder Probanden bei gleichstarken Schmerzreizen und fanden eine reduzierte Aktivierung in Regionen der Antinozizeption bei gleichzeitig verstärkter Aktivierung in Regionen der basalen Nozizeption (S1,S2) und Schmerzkognition (lateraler orbitofrontaler Kortex), woraus die Autoren schlussfolgerten, dass bei diesen Patienten eine verminderte zentrale Schmerzhemmung vorliegt.

Niddam et al. (2007) zeigten, dass die Aktivität des periäqueductalen Graus mit der Druckschmerzschwelle von Triggerpunkten korreliert ist.

### **DNIC / CPM**

Eine Form deszendierender Schmerzhemmung stellt die diffuse noxische inhibitorische Kontrolle (DNIC) dar, die durch schmerzhafte Stimuli außerhalb der schmerzenden Region entsteht (le Bars et al., 1979, Arendt-Nielsen et al., 2008), nach Schnabel & Pogatzki-Zahn (2010) bei Menschen CPM, conditioned pain modulation, genannt. Sprenger et al. (2011) nannten dieses Phänomen beim Menschen HNCS (heterotopic noxious conditioning stimulation (bzw. heterotopic noxious stimulation, HNS, (Schweinhardt, 2011)) genannt, der Ausdruck DNIC gelte für Tiermodelle, diese Bezeichnung ist aber nicht gebräuchlich. Bannister et al. (2021) legen dar, dass DNIC für narkotisierte Tiere gilt, bei denen Einflüsse durch die Umgebung ausgeschlossen sind, für wache Tiere, bei denen eine zentrale Bewertung des Schmerzes und seiner Konditionen nicht ausgeschlossen ist, wird der Ausdruck DCN (descending control of nociception) vorgeschlagen.

Schweinhardt (2011) führt dazu aus, dass bei der bei Applikationen eines heterotopen Schmerzreizes beobachteten Schmerzreduktion der Typ der deszendierenden Inhibition unterschiedlich sein kann: als Baroreflexsensibilität wird die Hypoalgesie bei Blutdruckanstiegen bezeichnet (siehe auch Meller et al., 2016), eine stressinduzierte Ausschüttung von Adrenalin und anderen Neurotransmittern kann analgetisch wirken, Ablenkung von Schmerz ist möglich und DNIC kann Ursache der analgetischen Wirkung sein. Da bei Menschen bei verschiedenen HNS-Möglichkeiten der eigentlich analgetisch wirksame Mechanismus nicht spezifiziert werden kann, sei von einer internationalen Arbeitsgruppe der Ausdruck CPM zur Beschreibung dieses Phänomens vorgeschlagen worden, wobei die Bezeichnung „inhibitorisch“ oder „nicht schmerzhaft“ hinzugefügt werden kann (Yarnitzky et al., 2010).

Bei der Untersuchung der CPM wird ein schmerzhafter Teststimulus vor und nach der Applikation eines anderen konditionierten Schmerzstimulus gesetzt. Bei einer normal funktionierenden endogenen Schmerzhemmung wird die Schmerzwahrnehmung bei dem konditionierten Schmerzstimulus reduziert. Neelapala et al. (2020) führten ein systematisches Literaturreview zur Situation bei chronischen Rückenschmerzen durch und kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen: 3 von 7 Studien fanden signifikanten Unterschiede zu gesunden Kontrollen, 4 nicht.

CPM stellt eine sehr kräftige, lang anhaltende Schmerzkontrolle dar (Lapirot et al., 2009), die immer dann aktiviert wird, wenn bei einer bereits vorliegenden schmerzhaften Stimulation, z.B. einer Verletzung, ein zusätzlicher Schmerzreiz an einer vom ursprünglichen Stimulationsort entfernt (heterotop) liegenden Stelle auftritt. Der biologische Sinn des CPM – Effektes besteht möglicherweise darin, auch bei einem bereits bestehenden Schmerzgeschehen einen neuen Schmerzreiz gut entdecken zu können. Solche „Kontrastüberhöhungsphänomene“ treten in allen Sinnessystemen immer dann auf, wenn ein neuer Reiz vor einem konstanten, tonischen Reizhintergrund gut diskriminiert werden soll (Musiol et al., 2009). Ein systematischer Review von Popescu et al. (2010) ergab, dass CPM bei männlichen Individuen stärker ausgeprägt ist als bei weiblichen.

Interessanterweise konnten Zheng et al. (2014) zeigen, dass die individuelle Schmerzempfindlichkeit und Schmerzanpassungsfähigkeit, bei der ein konstanter Schmerzreiz im Zeitverlauf schwächer empfunden wird, nicht mit der Stärke der CPM korrelieren. Allerdings konnten Holley et al. (2017) nachweisen, dass zumindest bei Kindern und Jugendlichen der Übergang von akutem zu chronischem Schmerz von einer abgeschwächten CPM begleitet wird, andere Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht und Depression.

Pathophysiologisch handelt es sich bei CPM um die Aktivierung eines spinal – bulbären Reflexbogens (Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010). Zu den afferenten und efferenten Bahnen der DNIC gehören aufsteigend der kontralaterale, zum Traktus spinoretikularis gehörende ventrolaterale Quadrant und absteigend der dorsolaterale Funiculus des Rückenmarks (le Bars, 2002). Die DNIC wird durch Läsionen des Subnucleus reticularis dorsalis in der kaudalen dorsalen Medulla reduziert, nicht jedoch durch Läsionen anderer an der Schmerzverarbeitung beteiligter Strukturen wie periaqueductales Grau (PAG), Locus coeruleus oder rostroventrale Medulla (Bouhassira et al., 1992). Andererseits sendet die rostrale ventromediale Medulla (RVM) dichte deszendierende Projektionen an oberflächliche Neuronen des Hinterhorns, die wiederum die Aktivität tiefer Hinterhornzellen im Ursprungsgebiet spinaler ascendierender nozizeptiver Bahnen modulieren. RVM – Zellen erhalten wiederum indirekt über das ebenfalls in rostralen Hirnstamm gelegene PAG spinale Informationen. Nach Villanueva (2009) zeigt die Hemmung von Lamina I – Neuronen durch DNIC dessen breitere modulatorische Funktion. Lapirot et al. (2009) konnten zeigen, dass spinoparabrachiale Neuronen der Lamina I/III des Hinterhorns, die den NK-1 – Rezeptor exprimieren, und parabrachiale Neuronen am afferenten Teil der DNIC – Schleife beteiligt sind und dass zum efferenten Teil diese Schleife indirekte Projektionen zu Hinterhorn von Medulla und Rückenmark gehören. Sprenger et al. (2010) betonen, dass der Wirkort der DNIC „wide dynamic range“ – Neurone sind, die besonders verbreitet in den Laminae I und V des Hinterhorns sind. Roeder et al. (2016) zeigten, dass einige der Fasern, die vereinzelt durch die Area parabrachialis zur RVM ziehen, CGRP exprimieren und sich dadurch von den Fasern, die zur Amygdala ziehen, unterscheiden.

EEG-Veränderungen bei Schmerzen zeigen, dass die Stimulusintensität, d.h. die Schmerzstärke, schmerzevozierte Potentiale und schmerzinduzierte Alpha- und Gamma-Wellen im EEG beeinflusst, eine Placeboanalgesie beeinflusst zwar schmerzevozierte Potentiale, nicht aber Alpa- und Gammawellen (Tiemann et al., 2015).

Moont et al. (2011) konnten durch EEG – Messungen die zeitliche Sequenz der Aktivitätsreduktion verschiedener Hirnareale bei DNIC feststellen: Als erstes wurde nach 400 bis 450 ms die Aktivität der kontralateralen posterioren Insula und der kontralateralen S1 und S2 – Areale reduziert, gefolgt von ACC nach 450 – 500 ms, dem posterioren Cingulum und der ipsilateralen Insula nach 500 – 550 ms

und der ipsilateralen S1 nach 550 – 600 ms. Diese Befunde zeigen, dass die DNIC ein subkortikaler Prozess ist.

CPM wird beim Menschen normalerweise durch die Applikation zweier schmerzhafter Stimuli in einem bestimmten zeitlichen Muster und der Messung der Schmerzreduktion für den zweiten Stimulus bestimmt, um die endogene Schmerzhemmung zu messen (King, 2014).

Beim Menschen fanden Sprenger et al. (2011) eine positive Korrelation des analgetischen Effekts der CPM (HNCS) mit der empfundenen Intensität des tonischen schmerzhaften Stimulus. Parallel zur Entwicklung des CPM verhielt sich die blutsauerstoffspiegel-abhängige (BOLD: blood oxygen level dependent) Antwort in klassischen schmerzverarbeitenden Regionen. DNIC führte zu BOLD-Anstiegen in Teilen des anterioren Cingulums, deren Kopplung mit Schlüsselregionen der deszendierenden Schmerzhemmung während DNIC verstärkt war, was wiederum zu einer endogenen Analgesie führte.

Stolzman & Bement (2016) fanden bei Jugendlichen eine Korrelation von CPM mit der (fettfreien) Magermasse, nicht mit dem Gesamtgewicht. Außerdem korrelierte die CPM mit der körperlichen Aktivität.

Chalaye et al. (2013) fanden, dass bei Gesunden die kardiovaskuläre Reaktion auf den konditionierenden Stimulus (z.B. kaltes Wasser) positiv mit der Stärke der CPM korreliert. Unter pathologischen Bedingungen wie bei der Fibromyalgie ist diese kardiovaskuläre Reaktion abgeschwächt (Chalaye et al., 2014).

Interessanterweise ist die CPM bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom reduziert, diese Patienten zeigen im Vergleich zu Kontrollpersonen erhöhte Werte von Angst, Depression und Katastrophisieren (Heymen et al., 2010). Dickenson & Baron (2011) empfehlen in einem Editorial, die Verbindung von verminderter DNIC und Angst im Tierversuch genauer zu untersuchen.

Neziri et al. (2011) fanden keine Unterschiede in der CPM zwischen Patienten mit Rücken- und Nackenschmerzen und Gesunden.

Rabey et al. (2015) fanden bei Untersuchungen zum CPM bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und bei gesunden Kontrollpersonen variable Ergebnisse, wobei die Rückenschmerzpatienten zu einem höheren Anteil pronozizeptiv mit stärkeren Schmerzen reagierten.

Mlekusch et al. (2016) untersuchten den zeitlichen Verlauf der CPM bei Patienten mit akuten und chronischen Rückenschmerzen und bei Gesunden und fanden in der Ausprägung der CPM keine Unterschiede, beide Gruppen von Rückenschmerzen wiesen aber ein schnelleres Abklingen des Effekts als bei den gesunden auf.

Gerhardt et al. (2017) stellten fest, dass die CPM bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen signifikant stärker ausgeprägt ist als bei denen mit CWP (chronic widespread pain) und Fibromyalgie, ein Versagen der CPM führt dann aber eher zu CWP als zur Fibromyalgie.

Auch Ausdauersportler weisen nach Untersuchungen von Tesarz et al. (2013) eine im Vergleich zu Kontrollen signifikant schwächere CPM auf.

Untersuchungen von Arend-Nielsen et al. (2012) konnten nachweisen, dass der Effekt der deszendierenden Schmerzhemmung durch die Opiate Buprenorphin und Fentanyl potenziert wird.

Im Allgemeinen reduzieren heterotope tonische Stimuli Schmerzen, die durch phasische noxische extrasegmental applizierte Stimulation entstehen (Arendt-Nielsen & Gotliebsen, 1992, Graven-Nielsen et al., 1998, 2002, Reinert et al., 2000, Bouhassira et al., 2003). Arendt-Nielsen et al. (2008) konnten zeigen, dass die gleichzeitige Anwendung von zwei tonischen Schmerzstimuli (Muskelschmerz und Kälte) eine geringere CPM auslösen, als eine einzelne Reizung, was die verminderte DNIC bei chronischen muskuloskeletalen Schmerzen erklären könnte. King et al. (2009) konnten nachweisen, dass die CPM sowohl bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom als auch mit temporomandibulären Schmerzen signifikant reduziert ist. Die Erwartung einer Hyperalgesie kann bei Menschen die CPM blockieren (Goffeaux et al., 2007).

Die durch schmerzhafte Stimuli induzierte Schmerzhemmung wird durch ein aufsteigendes Schmerzmodulationssystem induziert, das im Rückenmark beginnt und den Nucleus accumbens im ventralen Striatum einschließt, Mikroinjektionen von  $\mu$ - oder  $\delta$ - Opiatrezeptorantagonisten in den Nucleus accumbens können diese Schmerzhemmung aufheben (Gear et al., 1999, Schmidt et al., 2002a, b). Nach Tambeli et al. (2009) hemmt die vom Rückenmark ausgehende Aktivität unter basalen physiologischen Bedingungen die Nucleus accumbens – assoziierte Schmerzhemmung. Eine schmerzhafte Stimulation in der Peripherie aktiviert hemmende spinale Mechanismen, die diese aufsteigende spinale Aktivität unterdrückt, woraufhin opioiderge/dopaminerge Verbindungen im Nucleus accumbens geöffnet werden und eine Schmerzhemmung entsteht. Tambeli et al. konnten zeigen, dass dieser Prozess durch zwei spinale inhibitorische Rezeptoren, GABA-B und  $\mu$ -Opioid, aufrechterhalten wird.

Eine längere Opioidgabe kann nach Ossipow et al. (2005) durch die erhöhte Aktivität von Cholecystokinin (CCK) in der RVM zu einer deszendierenden Schmerzverstärkung unter anderem durch erhöhte spinale Dynorphinspiegel führen. Das endogene Opiatsystem wirkt zentral über  $\mu$ - und  $\delta$ - Opiatrezeptoren und kann durch CCK antagonisiert werden (Wiertelak et al., 1994). Marshall et al. (2012) konnten nachweisen, dass die Wirkung von Cholecystokinin über die Freisetzung von Prostaglandin E<sub>2</sub> auf Rückenmarksebene vermittelt wird. Das CCK – Transmittersystem wird auch als „antiopioides Neurotransmittersystem“ bezeichnet (Dickenson & Kiefer, 2006), Proglumid wirkt antagonistisch (Benedetti, 1996, Benedetti et al., 2005).

Roca-Lapirot et al. (2019) konnten im Rattenmodell zeigen, dass Infusionen von CCK in die zentrale Amygdala einen deszendierenden CCK<sub>2</sub> – Rezeptor-abhängigen Regelkreis aktiviert, der die Entladung spinaler Neurone hemmt, was auf eine zentrale emotionsabhängige Kontrolle der zentralen Schmerzleitung hinweist.

Xu et al. (2007) konnten zeigen, dass die Blockade von On – Zellen durch NMDA – Antagonisten in der rostralen ventromedialen Medulla eine Hyperalgesie durch dermale Senfölapplikation verhindert. My-Agonisten hemmen On- und aktivieren Off – Zellen, worauf ihre zentral- analgetische Wirkung zurückgeführt wird (Koppert, 2005). Haghparast et al. (2007) wiesen nach, dass die Aktivierung von NMDA – Rezeptoren im Nucleus cuneiforme den Morphineffekt potenziert; die Projektionsneurone im Nucleus cuneiforme erhalten einen tonischen glutamatergen Input. Wird dieser Input blockiert, ist das deszendierende inhibitorische System blockiert (Haghparast et al., 2007).

Aus dem Hirnstamm stammende noradrenerge und serotonerge Systeme (Noradrenalin und Serotonin) unterdrücken nozizeptive Signale primär afferenter Neurone zum Hinterhorn, diese Systeme spielen eine wichtige Rolle bei neuropathischen Schmerzen.(Millan, 2002). Die Aktivierung spinaler Adrenozeptoren und Serotoninrezeptoren hat in verschiedenen Schmerzmodellen

antinozizeptive Effekte, die intrathekale Gabe ihrer Agonisten unterdrückt im Rattenmodell des neuropathischen Schmerzes die Ausbildung einer Allodynie (Yaksh et al., 1995, Obata et al., 2001).

Nach Untersuchungen von Martinez-Lorenzana et al. (2008) ist der hypothalamische Nc. paraventricularis (PVN) an der zentralen Schmerzhemmung beteiligt. Seine Stimulation erhöht die Konzentration von Oxytocin in Liquor und im Rückenmark. Oxytocin, das sonst im ZNS nur noch vom Nc. supraquiasmaticus gebildet wird, ist Teil eines endogenen deszendierenden hemmenden Kontrollmechanismus, der bei neuropathischem Schmerz analgetisch wirkt (Condes-Lara et al., 2005, Miranda-Cardenaz et al., 2006). De la Torre et al. (2009) konnten durch Stimulation des PVN oder durch intrathekale Gabe von Oxytocin durch LTP (long term potentiation) unterhaltene mechanische Hyperalgesie unterbrechen. Oxytocin wird unter physiologischen Bedingungen während sozialer Kontakte freigesetzt und blockiert den stressbedingten Kortisolanstieg (Detillion et al., 2004).

Eine Schmerzwahrnehmung führt über eine direkte Aktivierung der **HPA – Achse (Hypothalamus – Hypophyse – Nebenniere) und des Tractus intermediolateralis** zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Craig, 1991, Janig, 1995, Zhang et al., 1999). Außerdem wird die HPA-Achse über die Stressverarbeitung im limbischen System aktiviert (Herman & Cullinan, 1997, Anton, 2009). Ein abnorm hoher Sympathikotonus führt zu peripheren Vasokonstriktion, was über die Zeit zu einer Ischämie der tiefen Gewebe und damit zur Aktivierung von Muskelnozizeptoren führt (Vierck, 2006). Einige Rückenschmerzformen scheinen mit einer Störung der HPA – Achse mit einem relativen Hypokortisolismus verbunden zu sein (Geiss et al., 2005), wobei chronischer Stress eine Rolle spielen kann (Anton, 2009). In einer aktuellen Arbeit untersuchten Sudhaus et al. (2007) die Cortisolausschüttung bei akuten und chronischen Rückenschmerzen. Im Gegensatz zu Hinweisen aus der Literatur (Griep et al., 1998, Heim et al., 2000, Ehlert et al., 2001) konnten aber weder erhöhte Cortisolwerte bei akuten noch erniedrigte Werte bei chronischen Rückenschmerzen nachgewiesen werden.

Eine Unterdrückung der Freisetzung von Glucocorticoiden könnte u.a. über die enthemmte Freisetzung von Entzündungsmediatoren durch immunkompetente Zellen und Gliazellen Erregungs- und Sensibilisierungsprozesse im nozizeptiven System fördern (Chrousos, 2000). Anton et al. (2007) konnten bei Rückenschmerzpatienten mit FBS (failed back surgery) eine reduzierte adrenocorticale Reagibilität nachweisen, die mit erhöhten Plasmaspiegeln des pro-inflammatorischen Zytokins IL – 6 einherging.

Ein interessanter Regulator der Stressverarbeitung mit Bezug auf die Schmerzentstehung wirkt peripher. Der Stressregulator FKBP51 moduliert die Sensibilität von Glukokortikoidrezeptoren auf Stresshormone. Malaru et al. (2018) konnten zeigen, dass die Hemmung von FKBP51 mechanische Hypersensitivität, neuropathischen Schmerz und auch chemotherapieinduzierten Schmerz abschwächen kann.

Nach Thieme (2012) scheint bei chronisch muskuloskeletalen Erkrankungen eine hypertone diastolische Blutdruckreaktivität in Stresssituationen als physiologischer Stimulus, der die Karotissinus-Barorezeptoren aktiviert, mit hoher Schmerzaktivität verbunden zu sein. Schmerzfremde Individuen zeigen dagegen eine starke Beziehung zwischen erhöhtem arteriellen Ruheblutdruck und geringer Schmerzwahrnehmung. Das Fehlen der inversen Beziehung bei Patienten mit chronischen Schmerzen könnte mit einer verminderten Barorezeptorensensitivität oder mit Beeinträchtigung der deszendierenden schmerzhemmenden Bahn, die normalerweise bei einer erhöhten Barorezeptorenstimulation verbunden ist, verbunden sein.

Giesecke et al. (2006) fanden bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine verminderte Aktivierung des Hirnstamms und eine vermehrte Aktivierung von S2, was als Hinweis auf eine Dysfunktion der deszendierenden Hemmsysteme interpretiert wird. Allerdings stehen diese Befunde im Widerspruch zu Ergebnissen von Debyshire et al. (2002). Roussel et al. (2013) kommen in einem Review zu der Schlussfolgerung, dass bei chronischen Rückenschmerzen die Integrität des deszendierenden schmerzhemmenden Systeme nicht gestört ist.

Baliki et al. (2006) fanden als Korrelat für den stabilen andauernden Hintergrundschmerz bei chronischen Rückenschmerzen lediglich eine Aktivität im medialen präfrontalen Kortex und der Insula, während Aktivierungen und experimenteller Schmerz keine von Gesunden unterschiedliche Aktivierungen erzeugten, weshalb die Autoren einen weiteren direkten spinocephalen Übertragungsweg vermuten. Bei visuellen Aufmerksamkeitstest zeigten Patienten mit chronischen Rückenschmerzen in der Testphase weniger Deaktivierungen als Gesunde (Baliki et al., 2008), was nach Petzke (2010) darauf hinweist, dass chronischer Schmerz einen Einfluss auf die Ruhefunktion des Gehirns hat.

Auf deszendierende Verbindungen zwischen Hirnstamm bzw. oberem Halsmark und den kaudalen Teilen des Rückenmarks gehen von Heymann et al. (2012) ein. Die Autoren schreiben, dass aus Tracerinjektionen ins Ganglion C2 bekannt ist, dass die 1-alpha-Afferenzen aus den Muskelspindeln medial am Hinterhorn entlang in Richtung der Zona intermedia auf den Nucleus cervicalis centralis (NCC) führen. Der NCC projiziert zum Kleinhirn und zum kontralateralen Thalamus, außerdem in das Vestibulariskerngebiet, mit dem er in reziproker Verbindung steht. Die Ia-Muskelspindelafferenzen aus der oberen HWS führen nicht nur an den NCC, sondern haben auch Verbindungen zu den anderen Interneuronen, die in der Zona intermedia und im Vorderhorn dieses Segments sitzen und die von diesen propriozeptiven Afferenzen offensichtlich erreicht werden (Neuhuber & Zenker, 1989). Diese Interneurone sind Ausgangspunkt für absteigende propriospinale Projektionen, die auch das Lumbosakralmark erreichen. Diese deszendierenden Projektionen beeinflussen u.a. die axiale Muskulatur der Wirbelsäule, besonders die Mm. longissimus dorsi und iliocostalis. Außerdem gibt es kortikospinale Projektionen, die durch typische Konvergenzneurone aus dem Vestibulariskerngebiet getragen werden und deszendierend wirken. Diese anatomischen Verbindungen sind nach von Heymann et al. (2012) die Grundlage für bekannte klinische Wechselwirkungen wie Kiefergelenk und funktionelle Beinlängendifferenz, kranio-mandibuläre Dysfunktion und rezidivierende Kreuzschmerzen oder Beckenringdysfunktion und rezidivierende Kopfschmerzen.

Der Schmerzhemmung auf Rückenmarksebene wird nach Ansicht von Habring et al. (2012) noch zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Nach Sandkühler (2012) sind 30 – 40 % aller Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks, d.h. sowohl der WDR- als auch der nozizeptiv-spezifischen Neurone inhibitorische Neurone.

Zur Rolle des Endocannabinoidsystems im ventralen Hippokampus bei furcht- oder stressinduzierter Analgesie siehe das vorhergehende Kapitel. Es wurden 2 Subtypen von Cannabinoidrezeptoren, CB1-Rezeptoren und CB2-Rezeptoren, charakterisiert, die analgetische Effekte haben. CB1Rs kommen auf Neuronen im gesamten ZNS vor und haben eine Reihe verschiedener Wirkungen. CB2Rs werden dagegen vorwiegend von Mikroglia und peripheren Immunzellen exprimiert und haben analgetische Effekte ohne die zentralnervösen Nebenwirkungen der CB1Rs (Guindon & Hohmann., 2008).

Wilkerson et al. (2012) konnten durch die selektive Aktivierung von CB2Rs im Hinterhorn und DRG durch eine verstärkte Bildung von IL-10 eine antiinflammatorische Wirkung erzielen.

Bei Entzündungen können endogene Opiode auch von CD4+ T-Lymphozyten freigesetzt werden (Boue et al., 2012).

Nach Bannister et al. (2015) ist die CPM bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen vermindert, wobei die deszendierende inhibierende noradrenerge Kontrolle verloren geht und die durch 5-HT<sub>3</sub> – gesteuerte Facilitation zunimmt. CPM wird durch die alpha-2-Adrenozeptor-Antagonisten Yohimbin und Atipamezol deutlich reduziert. Bannister et al. (2015) konnten DNIC durch Blockade der 5-HT<sub>3</sub> – Facilitation durch den Antagonisten Ondasetron oder durch eine gesteigerte noradrenerge Modulation durch Reboxetin (einem Noradrenalinwiederaufnahmehemmer) oder Tapentadol (einem mu-Opiodrezeptor-Agonist und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer) wiederherstellen. Ähnlich wirkt Duloxetine als Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer.

Kennedy et al. (2016) führten ein systematisches Review zur Zuverlässigkeit der CPM anhand von Befunden an erwachsenen menschlichen Probanden in der englischsprachigen Literatur durch und bemängeln einen Mangel an Verblindung, an Kontrolle von Einflussfaktoren und an Standards in der statistischen Analyse. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die CPM zuverlässig nachgewiesen wurde, wenn auch die Zuverlässigkeit stark von Stimulationsparametern und Studienmethodik abhängt.

### **Offset - Analgesie**

King (2014a) weist auf Unterschiede und Gemeinsamkeiten von CPM (conditioned pain modulation) und OA (offset analgesia) hin. Während es sich bei CPM um die Reduktion eines primär schmerzhaften Stimulus durch die Applikation eines sekundären schmerzhaften Stimulus an anderer Stelle handelt, wird die OA durch die Reduktion eines lokalen Schmerzes beispielsweise durch die Hitze einer Thermode durch die Absenkung der Hitze an dieser Thermode um ein Weniges, z.B. 1° C, erzielt, was zu einer vorübergehenden, etwa 10 sec anhaltenden Schmerzlinderung führt. Während es aber im CPM um die Deaktivierung einiger klassischerweise mit Schmerzen assoziierter Regionen im fMRT geht, kommt es dagegen bei der AP zur Aktivierung einiger mit dem PAG (periaquadauktales Grau) verbundener Regionen im Hirnstamm. Untersuchungen von Nahman-Averbuch et al. (2014), auf die sich der Kommentar von King (2014a) bezieht, deuten darauf hin, dass es sich bei CPM eher um eine spinale Hemmung der Schmerzübertragung als um eine Modulation deszendierender Systeme handelt. Im Gegensatz dazu finden sich bei der OA gesteigerte Aktivitäten im PAG und in der rostralen ventromedialen Medulla. CPM scheint im Gegensatz zur OA durch Opiate, NMDA-Antagonisten und Tapentadol beeinflussbar zu sein.

### **Deszendierende Hemmung im Alter**

Obwohl die Schmerzleitung durch A-delta-Fasern im Alter abnimmt, scheint die Schmerztoleranz im Alter unverändert oder geringer zu werden. Daten weisen darauf hin, dass sich eine Hyposensitivität gegen Stimuli niedriger Intensität und eine Hypersensitivität gegen Stimuli hoher Intensität entwickelt. Das bedeutet, dass ältere Menschen Schmerz später empfinden, aber wenn sie Schmerz haben, wird dieser schneller unerträglich (Varrassi et al., 2015). Im Alter konnte eine klare Reduktion der Kapazität des deszendierenden inhibitorischen Systems nachgewiesen werden (Edwards et al., 2003, Riley et al., 2010), gleichzeitig nimmt die zentrale Sensibilisierung zu (Molton & Terrill, 2014).

Lithfous et al. (2019) fanden bei jüngeren Probanden während einer verlängerten Schmerzstimulation einen signifikanten hemmenden Effekt für physischen Schmerz. Während ältere Probanden mit guten Ergebnissen in Tests exekutiver Fähigkeiten keine deszendierende

Schmerzhemmung mehr zeigten, war die Schmerzleitung bei älteren Probanden mit einem schlechten Abschneiden in diesen Tests sogar noch gesteigert.

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

- Bannister,K. Kucharczyk,M.W., Graven-Nielsen,T., Porreca,F.  
Introducing descending control of nociception: a measure of diffuse noxious inhibitory controls in conscious animals  
Pain 162 (2021)1957 – 9  
doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002203
- Bannister,K. Patel,R., Goncalves,L., Townson,L., Dickenson,A.H.  
Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury:restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations  
Pain 156 (2015)1803 - 11
- Bobinski,F. Ferreira,T.A.A., Cordova,M.M., Dombrowski,P.A., da Cunha,C., do Esperito Santo,C.C., Poli,A., Pires,R.G.W., Martins-Silva,C., Slika,K.A., Santos,A.R.S.  
Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice  
Pain 156 (2015)2595 - 2606
- Boue,J. Blanpied,M., Djata-Cabral,M., Pelletier,L., Vergnolle,N., Dietrich,G.  
Immune conditions associated with CD4+T effector-induced opioid release and analgesia  
Pain 153 (2012)485 - 93
- Chalaye,P. Devoize,I., Lafrenaye,S., Dallel,R., Marchand,S.  
Cardiovascular influences on conditioned pain modulation  
Pain 154 (2013)1377 – 82
- Chalaye,P. Lafrenaye,S., Goffaux,P., Marchand,S.  
The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation  
Pain 155 (2014)1064 - 9

- Cottam,W.J. Iwabuchi,S.J., Drabek,M.M., Reckziegel,D., Auer,D.P.  
Altered connectivity of the right anterior insula drives the pain connectome changes in chronic knee osteoarthritis  
Pain 159 (2018)929 - 38
- Gerhardt,A. Eich,W., Treede,R.D., Tesarz,J.  
Conditioned pain modulation in patients with nonspecific chronic local pain, chronic widespread pain, and fibromyalgia  
Pain 158 (2017)430 - 9
- Habring,M. Locher,H., Böhni,U., von Heymann,W.  
Die körpereigene Schmerzhemmung. Ständig vorhanden, aber klinisch immer noch zu wenig beachtet  
Manuelle Med 50 (2012)175 - 82
- Harasawa,I. Johansen,J.P., Fields,H.L., Porreca,F., Meng,I.D.  
Alterations in the rostral ventromedial medulla after the selective ablation of my-opioid receptor expressing neurons  
Pain 157 (2016)166 - 73
- Holley,A.L. Wilson,A.C., Palermo,T.M.  
Predictors of the transition from acute to persistent musculoskeletal pain in children and adolescents: a prospective study  
Pain 158 (2017)794 - 801
- Janetzki,L. Gussew,A., Malessa,R., Habenicht,U., Reichenbach,J.R., Strauß,B., Borys,C.  
Hirnmetabolische Veränderungen bei chronischem Rückenschmerz.Studie unter Berücksichtigung von klinischen und psychischen Parametern  
Schmerz 30 (2016)134 - 60
- Kennedy,D.L. Kemp,H.I., Ridout,D., Yarnitzky,D., Rice,A.S.C.  
Reliability of conditioned pain modulation: a systemic review  
Pain 157 (2016)2410 - 9

- King,C.D. Commentary: A possible mechanism underlying conditioned pain modulation  
Pain 155 (2014)1047 - 8
- King,C.D. Commentary: Conditioned pain modulation and offset analgesia: different avenues to inhibit pain  
Pain 155 (2014a)2444 - 5
- Lithfuos,S. Despres,O., Pebayle,T., Dufour,A.  
Modification of descending analgesia in aging. Critical role of the prefrontal cortex  
Clin J Pain 35 (2019)23 - 30
- Malaru,M. Morgan,O.B., Mao,T., Breitsamer,M., Bamber,H., Pöhlmann,M., Schmidt,M.V., Winter,G., Hausch,F., Geranton,S.M.  
The stress regulator FKBP51: a novel and promising druggable target of persistent pain states across sexes  
Pain 159 (2018)1224 - 34
- McPhee,M.E. Graven-Nielsen,T.  
Recurrent low back pain patients demonstrate facilitated pronociceptive mechanisms when in pain, and impaired antinociceptive mechanisms with and without pain  
Pain 160 (2019)2866 - 76
- McPhee,M.E. Vaegter,H.B., Graven-Nielsen,T.  
Alterations in pronociceptive and antinociceptive mechanisms in patients with low back pain: a systemic review with meta-analysis  
Pain 161 (2020)464 - 75
- Meller,T. Stiehm,F., Malinowski,R., Thieme,K.  
Baroreflexsensitivität und chronischer Schmerz. Pathogenetische Bedeutsamkeit und klinische Implikationen  
Schmerz 30 (2016)470 - 6
- Mendell,L.M: Pain classic. Special review: Constructing and deconstructing the gate theory of pain  
Pain 155 (2014)210 - 16



- Pain 157 (2016)2697 - 708
- Roussel,N.A. Nijs,J., Meeus,M., Mylius,V., Fayt,C., Oostendorp,R.  
Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain. Fact or myth?  
Clin J Pain 29 (2013)625 - 38
- Sandkühler,J. als persönliche Mitteilung von Habring et al. (2012) zitiert
- Stolzman,S. Bement,M.H.  
Lean mass predicts conditioned pain modulation in adolescents across weight status  
Eur J Pain 20 (2016)967 – 76
- Tesarz,J. Gerhardt,A, Schommer,K., Treede,R.D., Eich,W.  
Alterations in endogenous pain modulation in endurance athletes: an experimental study using quantitative sensory testing and the cold pressure task  
Pain 154 (2013)1022 - 9
- Tiemann,L. May,E.S., Postorino,M., Schulz,E., Nickel,M.M., Bingel,U., Ploner,M.  
Differential neurophysiological correlates of bottom-up and top-down modulation of pain  
Pain 156 (2015)289 – 96
- Varrassi,G. Fusco,M., Coaccioli,S., Paladini,A.  
Chronic pain and neurodegenerative processes in elderly people (editorial)  
Pain Pract 15 (2015)1 - 3
- von Heymann,W. Locher,H., Böhni,U., Habring,M.  
Neuroanatomie – Teil 2. Fakten und Hypothesen zu Faszien, Dura und Hirnstamm  
Manuelle Med 50 (2012)6 - 15
- Zheng,Z. Wang,K., Yao,D., Xue,C.C.L., Arendt-Nielsen,L.  
Adaptability to pain is associated with potency of local pain inhibition, but not conditioned pain modulation  
Pain 155 (2014)968 - 76

### **2.2.4.2. Deszendierende Hemmung/Aktivierung**

Die Schmerzwahrnehmung resultiert aus einer Interaktion nozizeptiver und antinozizeptiver Mechanismen. Einerseits führen schmerzhaft stimuli zur Wachheit, in dem sie eine Bedrohung signalisieren und einen Fluchttrieb erzeugen, andererseits bewerten kognitive Prozesse die reale Situation und leiten endogene schmerzhemmende Mechanismen ein, wenn in einer bestimmten Situation bestimmte schmerzhaft Reize nicht vermieden werden können, um ein höherwertiges Ziel zu erreichen (Bingel et al., 2007). Nach Eccleston & Crombez (1999) wird die Balance beider Mechanismen durch die Neuheit eines schmerzhaften Ereignisses und seine Bedrohlichkeit beeinflusst. Das bedeutet, dass eine endogene Schmerzhemmung dann stattfindet, wenn eine kontinuierliche schmerzhaft Stimulation erfolgt, die aktuell nicht vermeiden werden kann (Bingel et al., 2007) oder wenn einer Belohnung eine höhere Priorität als dem Schmerz eingeräumt wird (Becker & Diers, 2016).

McPhee & Graven-Nielsen (2019) konnten bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Rückenschmerzen zeigen, dass in Schmerzphasen pronozizeptive Mechanismen verstärkt werden und in schmerzfriegen Phasen antinozizeptive Mechanismen vermindert sind. In einer folgenden Publikation (McPhee et al., 2020) konnten die Autoren zeigen, dass bei chronischen Rückenschmerzen eine eingeschränkte Schmerzhemmung durch CPM (s.u.) und eine gesteigerte Schmerzleitung durch temporale Summation aufweisen.

Zum Verhältnis Chronischer Schmerz und Belohnungssystem siehe den guten Überblick von Becker & Diers, 2016.

Deszendierende modulierende Schaltkreise integrieren supraspinale kortikale und subkortikale Informationen und Veränderungen der Stärke deszendierender Mechanismen weisen auf die Bedeutung des kortikalen Einflusses auf die nozizeptive Signalleitung des Rückenmarks (Apkarian & Robinson, 2010). Zentrale inhibitorische Mechanismen können die Schmerzleitung aus dem Hinterhorn hemmen. Unter normalen Bedingungen steht das Rückenmark unter einer tonischen deszendierenden Hemmung, was eine Anhebung der Erregungsschwelle bewirkt und so zu einer Reduktion der Erregbarkeit der Rückenmarkszellen führt (Weiss & Miltner, 2007). Diese Mechanismen können durch Opiode über die Aktivierung von 5 – HT 2- und 5 – HT 1B/1D-Rezeptoren aktiviert werden (Lo et al., 2004).

**Funktionelle Anatomie:** Das periaqueductale Grau (PAG), das gemeinsam mit der rostralen ventromedialen Medulla als die zentrale Schaltstelle absteigender inhibitorischer Systeme gilt (Reynolds, 1969, Basbaum & Fields, 1978, 1984, Tracey et al., 2002, 2010), sendet Projektionen sowohl zur rostralen ventralen Medulla (RVM) als auch zum dorsolateralen Pons (Beitz, 1982, Cameron et al., 1995). Es erhält Signale vom Frontalkortex (Valet et al., 2004, Hou et al., 2008), Hypothalamus (Beitz, 1982), dem anterioren Inselkortex (Hardy & Leichnetz, 1982) und den Amygdalae (Gray & Magnuson, 1992).

Das kaudale PAG leitet die Informationen weiter zum Nucleus raphe magnus, der diese wiederum zu den schmerzübertragenden Neuronen des Hinterhorns und der Trigeminusganglien weiterleitet (Giesecke et al., 2006, Weiss & Miltner, 2007). Zur rostralen ventromedialen Medulla gehören der Nucleus raphe magnus und die lateral anschließenden Nuclei reticularis gigantocellularis pars alpha und paragigantocellularis lateralis (Haghighparast, 2007). Die Schmerzverarbeitung in der ventralen Medulla wird von den drei benachbarten Hirnstammnuclei, d.h. dem kaudalen Nucleus cuneiforme, dem PAG und von tiefen Schichten des superiores Colliculus kontrolliert (Zemlan & Behbehani, 1984). Der Nucleus cuneiforme spielt eine wichtige Rolle bei der für die Schmerzleitung relevanten

sensorisch-motorischen Integration, insbesondere bei der Atemfrequenz und der motorischen Aktivität (Zemlan & Behbehani, 1988, Bringman & Klingberg, 1989). Mohr et al. (2008) zeigten, dass die Schmerzleitung durch Kälte durch die Aktivierung des PAG via präfrontalem Kortex erfolgt.

In der rostralen ventromedialen Medulla werden Informationen u.a. aus dem rostralen anterioren Cingulum, aus Hypothalamus, Amygdala und PAG verarbeitet und an das Rückenmark weitergeleitet, wo sie die spinale Schmerzleitung je nach den aktuellen Umständen beeinflussen, woran auch das endogene Opioidsystem beteiligt ist. Solche Antinozizeption ist essentiell während Stress, Furcht, intensiver körperlicher Belastung, das gleiche Netzwerk kann aber auch die Schmerzleitung bei Entzündungen und Nervenverletzungen fördern. Obwohl diese verstärkte Schmerzleitung während der Erholungsphase protektiv sein kann und die Gewebsheilung fördert, wissen wir heute, dass ein fehlendes Abschalten dieser schmerzleitungsfördernden Prozesse zur Entstehung chronischer Schmerzen beitragen kann (Tracey, 2010).

Zhou & Gebhart (1999) fanden an der Ratte, dass deszendierende schmerzleitungsfördernde Signale über ventrale/ventrolaterale Funiculi laufen, während hemmende Signale über dorsolaterale Funiculi geleitet werden.

Bobinski et al. (2015) weisen darauf hin, dass das im Mittelhirn gelegene periaqueductale Grau (PAG) direkt zur rostralen ventromedialen Medulla (RVM) und zu dem noradrenergen Nucleus A6/A7 in der Pons projiziert. Die noradrenerge Zellgruppe A6/A7 in der Pons stärkt die Wirksamkeit alpha-2-nordrenerger Rezeptoragonisten für die Hemmung neuropathischer Schmerzen. Neben dieser schmerzmodulierenden Funktion sind medulläre Raphekerne aber auch an der deszendierenden Bewegungssteuerung beteiligt. In Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass aerobes Training eine Hyperalgesie bei Entzündungen, chronischen Muskelschmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen reduziert. Aerobes Training aktiviert sowohl RVM als auch PAG und führt zu Veränderungen im dopaminergen, nordernalinergen und serotoninergen Stoffwechsel. Bobinski et al. (2015) konnten im Nervenkonstriktionsmodell an Mäusen nachweisen, dass die analgetische Wirkung aeroben Trainings mit niedriger Intensität im Hirnstamm durch die Applikation von Serotoninantagonisten gehemmt wird, während eine Blockierung der Katecholaminsynthese keinen Effekt hatte. Ein zweiwöchiges Training führte zu einer Steigerung der Serotoninspiegel im Hirnstamm, zu einer Reduktion der Serotonintransporter und einer vermehrten Expression der Serotoninrezeptoren 1 B, 2 A und 2 B. Außerdem steigerte eine Verletzung peripherer Nerven die Spiegel von entzündlichen Zytokinen, TNF alpha und IL-1 beta im Hirnstamm.

Eine höhere **funktionelle Konnektivität** zwischen dem periaqueductalem Grau und dem insulären Kortex vor einem schmerzhaften Reiz geht mit einer geringeren Einschätzung der Schmerzintensität nach Reizapplikation einher. Dabei führt ein erhöhtes Angstniveau und eine verstärkte Aufmerksamkeit gegenüber Schmerzreizen zu einer verminderten funktionellen Konnektivität (Ploner et al., 2010). Nach Cottam et al. (2018) bietet die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand einen guten Zugang für das Verständnis neuraler Grundlagen chronischen Schmerzes, wobei die veränderte Konnektivität in drei Haupt-Netzwerken wichtig ist: dem „default mode network“ (DMN, im posterioren Cingulum), dem zentralen Ausführungsnetzwerk (linker präfrontaler Kortex) und dem „salient network“ (rechte anteriore Insula).

Janetzki et al. (2016) quantifizierten die Aktivität von **Neurotransmittern** im Gehirn mittels  $^1\text{H-MRS}$ , entgegen ihren Erwartungen fanden die Untersucher keine signifikanten Unterschiede im Glutamat/GABA – Verhältnis zwischen Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und Kontrollen, auch in der Patientengruppe fand sich eine große Varianz. Dies führen die Autoren auf signifikante

Einflussvariablen wie Ängstlichkeit als Prädiktor für eine Glutamatverringerung sowie Depressivität und Alter als Prädiktoren für reduzierte GABA im ACC zurück.

Deszendierende inhibitorische Mechanismen aus der rostralen ventralen Medulla nutzen Serotonin als Neurotransmitter, diejenigen aus der dorsolateralen Pons Noradrenalin (Fields & Basbaum, 1999). Rhudy et al. (2006) zeigten, dass sich die Mechanismen der emotionalen Modulation der Nozizeption auf spinale und supraspinale Ebene unterscheiden.

An der Schmerzhemmung ist auch der ventrale Anteil des anterioren Nucleus prätectalis beteiligt, wobei cholinerge und serotoninerge Mechanismen eingesetzt werden. Die serotoninerge Reaktion auf noxische Reize werden von GABAergen Neuronen, welche wiederum durch die Freisetzung von Opioiden gehemmt werden, kontrolliert (Villareal & Prado, 2007).

Obwohl die Rolle des Systems periäquadales Grau / rostrale ventromediale Medulla (RVM) ursprünglich in der deszendierenden Schmerzhemmung gesehen wurde, hat sich inzwischen gezeigt, dass dieses System eine **bidirektionale Kontrollfunktion** hat und an der gesteigerten Schmerzwahrnehmung in Modellen von Nervenverletzungen, Langzeitopioidgabe und akutem Opiatentzug sowie bei Entzündungen beteiligt ist (Porreca et al., 2002, Ren & Dubner, 2002, Heinricher et al., 2003). Harasawa et al. (2016) konnten zeigen, dass für die durch die direkte oder indirekte Aktivierung der RVM erzeugte Analgesie keine my-opioid – exprimierende Zellen erforderlich sind.

Auf **Rückenmarksebene** wird die funktionelle DNIC über den ipsilateralen dorsolateralen Funiculus zu wide-dynamic-range-Neuronen geleitet (Bannister et al., 2021).

In der rostralen ventromedialen Medulla werden 3 Neuronenklassen unterschieden, die eine wichtige Rolle in der Modulation nozizeptiver Reize spielen: Off – Zellen werden durch schmerzhafte Reize gehemmt, On – Zellen erhöhen die Entladungsfrequenz bei schmerzhafter Stimulation und neutrale Zellen, die nicht auf schmerzhafte Reize reagieren (Fields et al., 1983a, b, Koppert, 2005). Sowohl On- als auch Off-Zellen projizieren zum oberflächlichen dorsalen Horn des Rückenmarks (Medell, 2014).

Eine gesteigerte Aktivität von Off – Zellen ist mit einer verminderten Schmerzwahrnehmung verbunden, die Verringerung ihrer Aktivität führt zu vermehrten Schmerzreaktionen (Fields et al., 1995, Gutstein et al., 1998). In einem interessanten Tierexperiment (de Felice et al., 2011) entwickelten in zwei verschiedenen Rattenstämmen nach Ligatur eines Spinalnerven 85 % bzw 50 % der Tiere eine Allodynie, ohne im DRG oder auf Rückenmarksebene Unterschiede aufzuweisen. Die lokale Administration von Lidocain in die rostrale ventromediale Medulla, wo dadurch Off – Zellen gehemmt werden, löschte die Allodynie, wo vorhanden, erzeugte diese aber bei den Tieren, die bisher keine hatten. Die lokale Applikation eines kappa – Opioidagonisten oder die Blockade spinaler alpha2 – adrenerger Rezeptoren führte ebenfalls zu diesem Effekt. Der Rattenstamm mit nur 50 % Allodynie zeigte weniger Off-Zell – Pausen und On-Zell- Aktivierungen. Dies zeigt, dass die Entwicklung von Schmerzen nach einer Nervenläsion ultimativ von der deszendierenden Schmerzmodulation abhängt, deren Aktivierung vor dem Übergang von akuten zu chronischen Schmerzen schützt (de Felice et al., 2011).

On- Zellen werden durch Opioide gehemmt und Off – Zellen aktiviert (Fields et al., 1983a). Die Aktivierung von On - Zellen fördert die Schmerzwahrnehmung (Fields et al., 1991), die On – Zell selbst werden nach Befunden von Pacharinsak et al. (2008) durch die Aktivierung von NK-1 – Rezeptoren in der RVM aktiviert. In der RVM wirkt Glutamat für die Schmerzwahrnehmung erregend und GABA

hemmend (Heinricher et al., 1991, 1994, 1998). PAG – Neuronen erzeugen eine Schmerzhemmung durch direkte Erregung von Off – Zellen und Hemmung von On – Zellen (Morgan et al., 2008).

Interessanterweise sind On – Zellen auch während der Nahrungsaufnahme und der Urinausscheidung sowie im Schlaf gehemmt, so dass physiologisch während dieser Zeit ein Zustand entsteht, als hätte das Individuum während dieser Zeit Morphin erhalten (Mason, 2011).

Goffaux et al. (2007) konnten zeigen, dass die deszendierende Schmerzhemmung durch die **Erwartung von Schmerzen** komplett blockiert werden kann.

Giesecke et al. (2006) verglichen mit fMRT die Hirnaktivierung bei **Patienten mit chronischen Rückenschmerzen** mit der gesunder Probanden bei gleichstarken Schmerzreizen und fanden eine reduzierte Aktivierung in Regionen der Antinozizeption bei gleichzeitig verstärkter Aktivierung in Regionen der basalen Nozizeption (S1,S2) und Schmerzkognition (lateraler orbitofrontaler Kortex), woraus die Autoren schlussfolgerten, dass bei diesen Patienten eine verminderte zentrale Schmerzhemmung vorliegt.

Niddam et al. (2007) zeigten, dass die Aktivität des periäqueductalen Graus mit der Druckschmerzschwelle von Triggerpunkten korreliert ist.

### **DNIC / CPM**

Eine Form deszendierender Schmerzhemmung stellt die diffuse noxische inhibitorische Kontrolle (DNIC) dar, die durch schmerzhafte Stimuli außerhalb der schmerzenden Region entsteht (le Bars et al., 1979, Arendt-Nielsen et al., 2008), nach Schnabel & Pogatzki-Zahn (2010) bei Menschen CPM, conditioned pain modulation, genannt. Sprenger et al. (2011) nannten dieses Phänomen beim Menschen HNCS (heterotopic noxious conditioning stimulation (bzw. heterotopic noxious stimulation, HNS, (Schweinhardt, 2011)) genannt, der Ausdruck DNIC gelte für Tiermodelle, diese Bezeichnung ist aber nicht gebräuchlich. Bannister et al. (2021) legen dar, dass DNIC für narkotisierte Tiere gilt, bei denen Einflüsse durch die Umgebung ausgeschlossen sind, für wache Tiere, bei denen eine zentrale Bewertung des Schmerzes und seiner Konditionen nicht ausgeschlossen ist, wird der Ausdruck DCN (descending control of nociception) vorgeschlagen.

Schweinhardt (2011) führt dazu aus, dass bei der bei Applikationen eines heterotopen Schmerzreizes beobachteten Schmerzreduktion der Typ der deszendierenden Inhibition unterschiedlich sein kann: als Baroreflexsensibilität wird die Hypoalgesie bei Blutdruckanstiegen bezeichnet (siehe auch Meller et al., 2016), eine stressinduzierte Ausschüttung von Adrenalin und anderen Neurotransmittern kann analgetisch wirken, Ablenkung von Schmerz ist möglich und DNIC kann Ursache der analgetischen Wirkung sein. Da bei Menschen bei verschiedenen HNS-Möglichkeiten der eigentlich analgetisch wirksame Mechanismus nicht spezifiziert werden kann, sei von einer internationalen Arbeitsgruppe der Ausdruck CPM zur Beschreibung dieses Phänomens vorgeschlagen worden, wobei die Bezeichnung „inhibitorisch“ oder „nicht schmerzhaft“ hinzugefügt werden kann (Yarnitzky et al., 2010).

Bei der Untersuchung der CPM wird ein schmerzhafter Teststimulus vor und nach der Applikation eines anderen konditionierten Schmerzstimulus gesetzt. Bei einer normal funktionierenden endogenen Schmerzhemmung wird die Schmerzwahrnehmung bei dem konditionierten Schmerzstimulus reduziert. Neelapala et al. (2020) führten ein systematisches Literaturreview zur Situation bei chronischen Rückenschmerzen durch und kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen: 3 von 7 Studien fanden signifikanten Unterschiede zu gesunden Kontrollen, 4 nicht.

CPM stellt eine sehr kräftige, lang anhaltende Schmerzkontrolle dar (Lapirot et al., 2009), die immer dann aktiviert wird, wenn bei einer bereits vorliegenden schmerzhaften Stimulation, z.B. einer Verletzung, ein zusätzlicher Schmerzreiz an einer vom ursprünglichen Stimulationsort entfernt (heterotop) liegenden Stelle auftritt. Der biologische Sinn des CPM – Effektes besteht möglicherweise darin, auch bei einem bereits bestehenden Schmerzgeschehen einen neuen Schmerzreiz gut entdecken zu können. Solche „Kontrastüberhöhungsphänomene“ treten in allen Sinnessystemen immer dann auf, wenn ein neuer Reiz vor einem konstanten, tonischen Reizhintergrund gut diskriminiert werden soll (Musiol et al., 2009). Ein systematischer Review von Popescu et al. (2010) ergab, dass CPM bei männlichen Individuen stärker ausgeprägt ist als bei weiblichen.

Interessanterweise konnten Zheng et al. (2014) zeigen, dass die individuelle Schmerzempfindlichkeit und Schmerzanpassungsfähigkeit, bei der ein konstanter Schmerzreiz im Zeitverlauf schwächer empfunden wird, nicht mit der Stärke der CPM korrelieren. Allerdings konnten Holley et al. (2017) nachweisen, dass zumindest bei Kindern und Jugendlichen der Übergang von akutem zu chronischem Schmerz von einer abgeschwächten CPM begleitet wird, andere Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht und Depression.

Pathophysiologisch handelt es sich bei CPM um die Aktivierung eines spinal – bulbären Reflexbogens (Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010). Zu den afferenten und efferenten Bahnen der DNIC gehören aufsteigend der kontralaterale, zum Traktus spinoretikularis gehörende ventrolaterale Quadrant und absteigend der dorsolaterale Funiculus des Rückenmarks (le Bars, 2002). Die DNIC wird durch Läsionen des Subnucleus reticularis dorsalis in der kaudalen dorsalen Medulla reduziert, nicht jedoch durch Läsionen anderer an der Schmerzverarbeitung beteiligter Strukturen wie periaqueductales Grau (PAG), Locus coeruleus oder rostroventrale Medulla (Bouhassira et al., 1992). Andererseits sendet die rostrale ventromediale Medulla (RVM) dichte deszendierende Projektionen an oberflächliche Neuronen des Hinterhorns, die wiederum die Aktivität tiefer Hinterhornzellen im Ursprungsgebiet spinaler ascendierender nozizeptiver Bahnen modulieren. RVM – Zellen erhalten wiederum indirekt über das ebenfalls in rostralen Hirnstamm gelegene PAG spinale Informationen. Nach Villanueva (2009) zeigt die Hemmung von Lamina I – Neuronen durch DNIC dessen breitere modulatorische Funktion. Lapirot et al. (2009) konnten zeigen, dass spinoparabrachiale Neuronen der Lamina I/III des Hinterhorns, die den NK-1 – Rezeptor exprimieren, und parabrachiale Neuronen am afferenten Teil der DNIC – Schleife beteiligt sind und dass zum efferenten Teil diese Schleife indirekte Projektionen zu Hinterhorn von Medulla und Rückenmark gehören. Sprenger et al. (2010) betonen, dass der Wirkort der DNIC „wide dynamic range“ – Neurone sind, die besonders verbreitet in den Laminae I und V des Hinterhorns sind. Roeder et al. (2016) zeigten, dass einige der Fasern, die vereinzelt durch die Area parabrachialis zur RVM ziehen, CGRP exprimieren und sich dadurch von den Fasern, die zur Amygdala ziehen, unterscheiden.

EEG-Veränderungen bei Schmerzen zeigen, dass die Stimulusintensität, d.h. die Schmerzstärke, schmerzevozierte Potentiale und schmerzinduzierte Alpha- und Gamma-Wellen im EEG beeinflusst, eine Placeboanalgesie beeinflusst zwar schmerzevozierte Potentiale, nicht aber Alpa- und Gammawellen (Tiemann et al., 2015).

Moont et al. (2011) konnten durch EEG – Messungen die zeitliche Sequenz der Aktivitätsreduktion verschiedener Hirnareale bei DNIC feststellen: Als erstes wurde nach 400 bis 450 ms die Aktivität der kontralateralen posterioren Insula und der kontralateralen S1 und S2 – Areale reduziert, gefolgt von ACC nach 450 – 500 ms, dem posterioren Cingulum und der ipsilateralen Insula nach 500 – 550 ms

und der ipsilateralen S1 nach 550 – 600 ms. Diese Befunde zeigen, dass die DNIC ein subkortikaler Prozess ist.

CPM wird beim Menschen normalerweise durch die Applikation zweier schmerzhafter Stimuli in einem bestimmten zeitlichen Muster und der Messung der Schmerzreduktion für den zweiten Stimulus bestimmt, um die endogene Schmerzhemmung zu messen (King, 2014).

Beim Menschen fanden Sprenger et al. (2011) eine positive Korrelation des analgetischen Effekts der CPM (HNCS) mit der empfundenen Intensität des tonischen schmerzhaften Stimulus. Parallel zur Entwicklung des CPM verhielt sich die blutsauerstoffspiegel-abhängige (BOLD: blood oxygen level dependent) Antwort in klassischen schmerzverarbeitenden Regionen. DNIC führte zu BOLD-Anstiegen in Teilen des anterioren Cingulums, deren Kopplung mit Schlüsselregionen der deszendierenden Schmerzhemmung während DNIC verstärkt war, was wiederum zu einer endogenen Analgesie führte.

Stolzman & Bement (2016) fanden bei Jugendlichen eine Korrelation von CPM mit der (fettfreien) Magermasse, nicht mit dem Gesamtgewicht. Außerdem korrelierte die CPM mit der körperlichen Aktivität.

Chalaye et al. (2013) fanden, dass bei Gesunden die kardiovaskuläre Reaktion auf den konditionierenden Stimulus (z.B. kaltes Wasser) positiv mit der Stärke der CPM korreliert. Unter pathologischen Bedingungen wie bei der Fibromyalgie ist diese kardiovaskuläre Reaktion abgeschwächt (Chalaye et al., 2014).

Interessanterweise ist die CPM bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom reduziert, diese Patienten zeigen im Vergleich zu Kontrollpersonen erhöhte Werte von Angst, Depression und Katastrophisieren (Heymen et al., 2010). Dickenson & Baron (2011) empfehlen in einem Editorial, die Verbindung von verminderter DNIC und Angst im Tierversuch genauer zu untersuchen.

Neziri et al. (2011) fanden keine Unterschiede in der CPM zwischen Patienten mit Rücken- und Nackenschmerzen und Gesunden.

Rabey et al. (2015) fanden bei Untersuchungen zum CPM bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und bei gesunden Kontrollpersonen variable Ergebnisse, wobei die Rückenschmerzpatienten zu einem höheren Anteil pronozizeptiv mit stärkeren Schmerzen reagierten.

Mlekusch et al. (2016) untersuchten den zeitlichen Verlauf der CPM bei Patienten mit akuten und chronischen Rückenschmerzen und bei Gesunden und fanden in der Ausprägung der CPM keine Unterschiede, beide Gruppen von Rückenschmerzen wiesen aber ein schnelleres Abklingen des Effekts als bei den gesunden auf.

Gerhardt et al. (2017) stellten fest, dass die CPM bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen signifikant stärker ausgeprägt ist als bei denen mit CWP (chronic widespread pain) und Fibromyalgie, ein Versagen der CPM führt dann aber eher zu CWP als zur Fibromyalgie.

Auch Ausdauersportler weisen nach Untersuchungen von Tesarz et al. (2013) eine im Vergleich zu Kontrollen signifikant schwächere CPM auf.

Untersuchungen von Arend-Nielsen et al. (2012) konnten nachweisen, dass der Effekt der deszendierenden Schmerzhemmung durch die Opiate Buprenorphin und Fentanyl potenziert wird.

Im Allgemeinen reduzieren heterotope tonische Stimuli Schmerzen, die durch phasische noxische extrasegmental applizierte Stimulation entstehen (Arendt-Nielsen & Gotliebsen, 1992, Graven-Nielsen et al., 1998, 2002, Reinert et al., 2000, Bouhassira et al., 2003). Arendt-Nielsen et al. (2008) konnten zeigen, dass die gleichzeitige Anwendung von zwei tonischen Schmerzstimuli (Muskelschmerz und Kälte) eine geringere CPM auslösen, als eine einzelne Reizung, was die verminderte DNIC bei chronischen muskuloskeletalen Schmerzen erklären könnte. King et al. (2009) konnten nachweisen, dass die CPM sowohl bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom als auch mit temporomandibulären Schmerzen signifikant reduziert ist. Die Erwartung einer Hyperalgesie kann bei Menschen die CPM blockieren (Goffeaux et al., 2007).

Die durch schmerzhafte Stimuli induzierte Schmerzhemmung wird durch ein aufsteigendes Schmerzmodulationssystem induziert, das im Rückenmark beginnt und den Nucleus accumbens im ventralen Striatum einschließt, Mikroinjektionen von  $\mu$ - oder  $\delta$ - Opiatrezeptorantagonisten in den Nucleus accumbens können diese Schmerzhemmung aufheben (Gear et al., 1999, Schmidt et al., 2002a, b). Nach Tambeli et al. (2009) hemmt die vom Rückenmark ausgehende Aktivität unter basalen physiologischen Bedingungen die Nucleus accumbens – assoziierte Schmerzhemmung. Eine schmerzhafte Stimulation in der Peripherie aktiviert hemmende spinale Mechanismen, die diese aufsteigende spinale Aktivität unterdrückt, woraufhin opioiderge/dopaminerge Verbindungen im Nucleus accumbens geöffnet werden und eine Schmerzhemmung entsteht. Tambeli et al. konnten zeigen, dass dieser Prozess durch zwei spinale inhibitorische Rezeptoren, GABA-B und  $\mu$ -Opioid, aufrechterhalten wird.

Eine längere Opioidgabe kann nach Ossipow et al. (2005) durch die erhöhte Aktivität von Cholecystokinin (CCK) in der RVM zu einer deszendierenden Schmerzverstärkung unter anderem durch erhöhte spinale Dynorphinspiegel führen. Das endogene Opiatsystem wirkt zentral über  $\mu$ - und  $\delta$ - Opiatrezeptoren und kann durch CCK antagonisiert werden (Wiertelak et al., 1994). Marshall et al. (2012) konnten nachweisen, dass die Wirkung von Cholecystokinin über die Freisetzung von Prostaglandin E<sub>2</sub> auf Rückenmarksebene vermittelt wird. Das CCK – Transmittersystem wird auch als „antiopioides Neurotransmittersystem“ bezeichnet (Dickenson & Kiefer, 2006), Proglumid wirkt antagonistisch (Benedetti, 1996, Benedetti et al., 2005).

Roca-Lapirot et al. (2019) konnten im Rattenmodell zeigen, dass Infusionen von CCK in die zentrale Amygdala einen deszendierenden CCK<sub>2</sub> – Rezeptor-abhängigen Regelkreis aktiviert, der die Entladung spinaler Neurone hemmt, was auf eine zentrale emotionsabhängige Kontrolle der zentralen Schmerzleitung hinweist.

Xu et al. (2007) konnten zeigen, dass die Blockade von On – Zellen durch NMDA – Antagonisten in der rostralen ventromedialen Medulla eine Hyperalgesie durch dermale Senfölapplikation verhindert. My-Agonisten hemmen On- und aktivieren Off – Zellen, worauf ihre zentral- analgetische Wirkung zurückgeführt wird (Koppert, 2005). Haghparast et al. (2007) wiesen nach, dass die Aktivierung von NMDA – Rezeptoren im Nucleus cuneiforme den Morphineffekt potenziert; die Projektionsneurone im Nucleus cuneiforme erhalten einen tonischen glutamatergen Input. Wird dieser Input blockiert, ist das deszendierende inhibitorische System blockiert (Haghparast et al., 2007).

Aus dem Hirnstamm stammende noradrenerge und serotonerge Systeme (Noradrenalin und Serotonin) unterdrücken nozizeptive Signale primär afferenter Neurone zum Hinterhorn, diese Systeme spielen eine wichtige Rolle bei neuropathischen Schmerzen.(Millan, 2002). Die Aktivierung spinaler Adrenozeptoren und Serotoninrezeptoren hat in verschiedenen Schmerzmodellen

antinozizeptive Effekte, die intrathekale Gabe ihrer Agonisten unterdrückt im Rattenmodell des neuropathischen Schmerzes die Ausbildung einer Allodynie (Yaksh et al., 1995, Obata et al., 2001).

Nach Untersuchungen von Martinez-Lorenzana et al. (2008) ist der hypothalamische Nc. paraventricularis (PVN) an der zentralen Schmerzhemmung beteiligt. Seine Stimulation erhöht die Konzentration von Oxytocin in Liquor und im Rückenmark. Oxytocin, das sonst im ZNS nur noch vom Nc. supraquiasmaticus gebildet wird, ist Teil eines endogenen deszendierenden hemmenden Kontrollmechanismus, der bei neuropathischem Schmerz analgetisch wirkt (Condes-Lara et al., 2005, Miranda-Cardenaz et al., 2006). De la Torre et al. (2009) konnten durch Stimulation des PVN oder durch intrathekale Gabe von Oxytocin durch LTP (long term potentiation) unterhaltene mechanische Hyperalgesie unterbrechen. Oxytocin wird unter physiologischen Bedingungen während sozialer Kontakte freigesetzt und blockiert den stressbedingten Kortisolanstieg (Detillion et al., 2004).

Eine Schmerzwahrnehmung führt über eine direkte Aktivierung der **HPA – Achse (Hypothalamus – Hypophyse – Nebenniere) und des Tractus intermediolateralis** zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Craig, 1991, Janig, 1995, Zhang et al., 1999). Außerdem wird die HPA-Achse über die Stressverarbeitung im limbischen System aktiviert (Herman & Cullinan, 1997, Anton, 2009). Ein abnorm hoher Sympathikotonus führt zu peripheren Vasokonstriktion, was über die Zeit zu einer Ischämie der tiefen Gewebe und damit zur Aktivierung von Muskelnozizeptoren führt (Vierck, 2006). Einige Rückenschmerzformen scheinen mit einer Störung der HPA – Achse mit einem relativen Hypokortisolismus verbunden zu sein (Geiss et al., 2005), wobei chronischer Stress eine Rolle spielen kann (Anton, 2009). In einer aktuellen Arbeit untersuchten Sudhaus et al. (2007) die Cortisolausschüttung bei akuten und chronischen Rückenschmerzen. Im Gegensatz zu Hinweisen aus der Literatur (Griep et al., 1998, Heim et al., 2000, Ehlert et al., 2001) konnten aber weder erhöhte Cortisolwerte bei akuten noch erniedrigte Werte bei chronischen Rückenschmerzen nachgewiesen werden.

Eine Unterdrückung der Freisetzung von Glucocorticoiden könnte u.a. über die enthemmte Freisetzung von Entzündungsmediatoren durch immunkompetente Zellen und Gliazellen Erregungs- und Sensibilisierungsprozesse im nozizeptiven System fördern (Chrousos, 2000). Anton et al. (2007) konnten bei Rückenschmerzpatienten mit FBS (failed back surgery) eine reduzierte adrenocorticale Reagibilität nachweisen, die mit erhöhten Plasmaspiegeln des pro-inflammatorischen Zytokins IL – 6 einherging.

Ein interessanter Regulator der Stressverarbeitung mit Bezug auf die Schmerzentstehung wirkt peripher. Der Stressregulator FKBP51 moduliert die Sensibilität von Glukokortikoidrezeptoren auf Stresshormone. Malaru et al. (2018) konnten zeigen, dass die Hemmung von FKBP51 mechanische Hypersensitivität, neuropathischen Schmerz und auch chemotherapieinduzierten Schmerz abschwächen kann.

Nach Thieme (2012) scheint bei chronisch muskuloskeletalen Erkrankungen eine hypertone diastolische Blutdruckreaktivität in Stresssituationen als physiologischer Stimulus, der die Karotissinus-Barorezeptoren aktiviert, mit hoher Schmerzaktivität verbunden zu sein. Schmerzfremde Individuen zeigen dagegen eine starke Beziehung zwischen erhöhtem arteriellen Ruheblutdruck und geringer Schmerzwahrnehmung. Das Fehlen der inversen Beziehung bei Patienten mit chronischen Schmerzen könnte mit einer verminderten Barorezeptorensensitivität oder mit Beeinträchtigung der deszendierenden schmerzhemmenden Bahn, die normalerweise bei einer erhöhten Barorezeptorenstimulation verbunden ist, verbunden sein.

Giesecke et al. (2006) fanden bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine verminderte Aktivierung des Hirnstamms und eine vermehrte Aktivierung von S2, was als Hinweis auf eine Dysfunktion der deszendierenden Hemmsysteme interpretiert wird. Allerdings stehen diese Befunde im Widerspruch zu Ergebnissen von Debyshire et al. (2002). Roussel et al. (2013) kommen in einem Review zu der Schlussfolgerung, dass bei chronischen Rückenschmerzen die Integrität des deszendierenden schmerzhemmenden Systeme nicht gestört ist.

Baliki et al. (2006) fanden als Korrelat für den stabilen andauernden Hintergrundschmerz bei chronischen Rückenschmerzen lediglich eine Aktivität im medialen präfrontalen Kortex und der Insula, während Aktivierungen und experimenteller Schmerz keine von Gesunden unterschiedliche Aktivierungen erzeugten, weshalb die Autoren einen weiteren direkten spinocephalen Übertragungsweg vermuten. Bei visuellen Aufmerksamkeitstest zeigten Patienten mit chronischen Rückenschmerzen in der Testphase weniger Deaktivierungen als Gesunde (Baliki et al., 2008), was nach Petzke (2010) darauf hinweist, dass chronischer Schmerz einen Einfluss auf die Ruhefunktion des Gehirns hat.

Auf deszendierende Verbindungen zwischen Hirnstamm bzw. oberem Halsmark und den kaudalen Teilen des Rückenmarks gehen von Heymann et al. (2012) ein. Die Autoren schreiben, dass aus Tracerinjektionen ins Ganglion C2 bekannt ist, dass die 1-alpha-Afferenzen aus den Muskelspindeln medial am Hinterhorn entlang in Richtung der Zona intermedia auf den Nucleus cervicalis centralis (NCC) führen. Der NCC projiziert zum Kleinhirn und zum kontralateralen Thalamus, außerdem in das Vestibulariskerngebiet, mit dem er in reziproker Verbindung steht. Die Ia-Muskelspindelafferenzen aus der oberen HWS führen nicht nur an den NCC, sondern haben auch Verbindungen zu den anderen Interneuronen, die in der Zona intermedia und im Vorderhorn dieses Segments sitzen und die von diesen propriozeptiven Afferenzen offensichtlich erreicht werden (Neuhuber & Zenker, 1989). Diese Interneurone sind Ausgangspunkt für absteigende propriospinale Projektionen, die auch das Lumbosakralmark erreichen. Diese deszendierenden Projektionen beeinflussen u.a. die axiale Muskulatur der Wirbelsäule, besonders die Mm. longissimus dorsi und iliocostalis. Außerdem gibt es kortikospinale Projektionen, die durch typische Konvergenzneurone aus dem Vestibulariskerngebiet getragen werden und deszendierend wirken. Diese anatomischen Verbindungen sind nach von Heymann et al. (2012) die Grundlage für bekannte klinische Wechselwirkungen wie Kiefergelenk und funktionelle Beinlängendifferenz, kranio-mandibuläre Dysfunktion und rezidivierende Kreuzschmerzen oder Beckenringdysfunktion und rezidivierende Kopfschmerzen.

Der Schmerzhemmung auf Rückenmarksebene wird nach Ansicht von Habring et al. (2012) noch zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Nach Sandkühler (2012) sind 30 – 40 % aller Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks, d.h. sowohl der WDR- als auch der nozizeptiv-spezifischen Neurone inhibitorische Neurone.

Zur Rolle des Endocannabinoidsystems im ventralen Hippokampus bei furcht- oder stressinduzierter Analgesie siehe das vorhergehende Kapitel. Es wurden 2 Subtypen von Cannabinoidrezeptoren, CB1-Rezeptoren und CB2-Rezeptoren, charakterisiert, die analgetische Effekte haben. CB1Rs kommen auf Neuronen im gesamten ZNS vor und haben eine Reihe verschiedener Wirkungen. CB2Rs werden dagegen vorwiegend von Mikroglia und peripheren Immunzellen exprimiert und haben analgetische Effekte ohne die zentralnervösen Nebenwirkungen der CB1Rs (Guindon & Hohmann., 2008).

Wilkerson et al. (2012) konnten durch die selektive Aktivierung von CB2Rs im Hinterhorn und DRG durch eine verstärkte Bildung von IL-10 eine antiinflammatorische Wirkung erzielen.

Bei Entzündungen können endogene Opiode auch von CD4+ T-Lymphozyten freigesetzt werden (Boue et al., 2012).

Nach Bannister et al. (2015) ist die CPM bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen vermindert, wobei die deszendierende inhibierende noradrenerge Kontrolle verloren geht und die durch 5-HT<sub>3</sub> – gesteuerte Facilitation zunimmt. CPM wird durch die alpha-2-Adrenozeptor-Antagonisten Yohimbin und Atipamezol deutlich reduziert. Bannister et al. (2015) konnten DNIC durch Blockade der 5-HT<sub>3</sub> – Facilitation durch den Antagonisten Ondasetron oder durch eine gesteigerte noradrenerge Modulation durch Reboxetin (einem Noradrenalinwiederaufnahmehemmer) oder Tapentadol (einem mu-Opiodrezeptor-Agonist und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer) wiederherstellen. Ähnlich wirkt Duloxetin als Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer.

Kennedy et al. (2016) führten ein systematisches Review zur Zuverlässigkeit der CPM anhand von Befunden an erwachsenen menschlichen Probanden in der englischsprachigen Literatur durch und bemängeln einen Mangel an Verblindung, an Kontrolle von Einflussfaktoren und an Standards in der statistischen Analyse. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die CPM zuverlässig nachgewiesen wurde, wenn auch die Zuverlässigkeit stark von Stimulationsparametern und Studienmethodik abhängt.

### **Offset - Analgesie**

King (2014a) weist auf Unterschiede und Gemeinsamkeiten von CPM (conditioned pain modulation) und OA (offset analgesia) hin. Während es sich bei CPM um die Reduktion eines primär schmerzhaften Stimulus durch die Applikation eines sekundären schmerzhaften Stimulus an anderer Stelle handelt, wird die OA durch die Reduktion eines lokalen Schmerzes beispielsweise durch die Hitze einer Thermode durch die Absenkung der Hitze an dieser Thermode um ein Weniges, z.B. 1° C, erzielt, was zu einer vorübergehenden, etwa 10 sec anhaltenden Schmerzlinderung führt. Während es aber im CPM um die Deaktivierung einiger klassischerweise mit Schmerzen assoziierter Regionen im fMRT geht, kommt es dagegen bei der AP zur Aktivierung einiger mit dem PAG (periaquadauktales Grau) verbundener Regionen im Hirnstamm. Untersuchungen von Nahman-Averbuch et al. (2014), auf die sich der Kommentar von King (2014a) bezieht, deuten darauf hin, dass es sich bei CPM eher um eine spinale Hemmung der Schmerzübertragung als um eine Modulation deszendierender Systeme handelt. Im Gegensatz dazu finden sich bei der OA gesteigerte Aktivitäten im PAG und in der rostralen ventromedialen Medulla. CPM scheint im Gegensatz zur OA durch Opiate, NMDA-Antagonisten und Tapentadol beeinflussbar zu sein.

### **Deszendierende Hemmung im Alter**

Obwohl die Schmerzleitung durch A-delta-Fasern im Alter abnimmt, scheint die Schmerztoleranz im Alter unverändert oder geringer zu werden. Daten weisen darauf hin, dass sich eine Hyposensitivität gegen Stimuli niedriger Intensität und eine Hypersensitivität gegen Stimuli hoher Intensität entwickelt. Das bedeutet, dass ältere Menschen Schmerz später empfinden, aber wenn sie Schmerz haben, wird dieser schneller unerträglich (Varrassi et al., 2015). Im Alter konnte eine klare Reduktion der Kapazität des deszendierenden inhibitorischen Systems nachgewiesen werden (Edwards et al., 2003, Riley et al., 2010), gleichzeitig nimmt die zentrale Sensibilisierung zu (Molton & Terrill, 2014).

Lithfous et al. (2019) fanden bei jüngeren Probanden während einer verlängerten Schmerzstimulation einen signifikanten hemmenden Effekt für physischen Schmerz. Während ältere Probanden mit guten Ergebnissen in Tests exekutiver Fähigkeiten keine deszendierende

Schmerzhemmung mehr zeigten, war die Schmerzleitung bei älteren Probanden mit einem schlechten Abschneiden in diesen Tests sogar noch gesteigert.

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

- Bannister,K. Kucharczyk,M.W., Graven-Nielsen,T., Porreca,F.  
Introducing descending control of nociception: a measure of diffuse noxious inhibitory controls in conscious animals  
Pain 162 (2021)1957 – 9  
doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002203
- Bannister,K. Patel,R., Goncalves,L., Townson,L., Dickenson,A.H.  
Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury:restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations  
Pain 156 (2015)1803 - 11
- Bobinski,F. Ferreira,T.A.A., Cordova,M.M., Dombrowski,P.A., da Cunha,C., do Esperito Santo,C.C., Poli,A., Pires,R.G.W., Martins-Silva,C., Slika,K.A., Santos,A.R.S.  
Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice  
Pain 156 (2015)2595 - 2606
- Boue,J. Blanpied,M., Djata-Cabral,M., Pelletier,L., Vergnolle,N., Dietrich,G.  
Immune conditions associated with CD4+T effector-induced opioid release and analgesia  
Pain 153 (2012)485 - 93
- Chalaye,P. Devoize,I., Lafrenaye,S., Dallel,R., Marchand,S.  
Cardiovascular influences on conditioned pain modulation  
Pain 154 (2013)1377 – 82
- Chalaye,P. Lafrenaye,S., Goffaux,P., Marchand,S.  
The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation  
Pain 155 (2014)1064 - 9

- Cottam,W.J. Iwabuchi,S.J., Drabek,M.M., Reckziegel,D., Auer,D.P.  
Altered connectivity of the right anterior insula drives the pain connectome changes in chronic knee osteoarthritis  
Pain 159 (2018)929 - 38
- Gerhardt,A. Eich,W., Treede,R.D., Tesarz,J.  
Conditioned pain modulation in patients with nonspecific chronic local pain, chronic widespread pain, and fibromyalgia  
Pain 158 (2017)430 - 9
- Habring,M. Locher,H., Böhni,U., von Heymann,W.  
Die körpereigene Schmerzhemmung. Ständig vorhanden, aber klinisch immer noch zu wenig beachtet  
Manuelle Med 50 (2012)175 - 82
- Harasawa,I. Johansen,J.P., Fields,H.L., Porreca,F., Meng,I.D.  
Alterations in the rostral ventromedial medulla after the selective ablation of my-opioid receptor expressing neurons  
Pain 157 (2016)166 - 73
- Holley,A.L. Wilson,A.C., Palermo,T.M.  
Predictors of the transition from acute to persistent musculoskeletal pain in children and adolescents: a prospective study  
Pain 158 (2017)794 - 801
- Janetzki,L. Gussew,A., Malessa,R., Habenicht,U., Reichenbach,J.R., Strauß,B., Borys,C.  
Hirnmetabolische Veränderungen bei chronischem Rückenschmerz.Studie unter Berücksichtigung von klinischen und psychischen Parametern  
Schmerz 30 (2016)134 - 60
- Kennedy,D.L. Kemp,H.I., Ridout,D., Yarnitzky,D., Rice,A.S.C.  
Reliability of conditioned pain modulation: a systemic review  
Pain 157 (2016)2410 - 9

- King,C.D. Commentary: A possible mechanism underlying conditioned pain modulation  
Pain 155 (2014)1047 - 8
- King,C.D. Commentary: Conditioned pain modulation and offset analgesia: different avenues to inhibit pain  
Pain 155 (2014a)2444 - 5
- Lithfuos,S. Despres,O., Pebayle,T., Dufour,A.  
Modification of descending analgesia in aging. Critical role of the prefrontal cortex  
Clin J Pain 35 (2019)23 - 30
- Malaru,M. Morgan,O.B., Mao,T., Breitsamer,M., Bamber,H., Pöhlmann,M., Schmidt,M.V., Winter,G., Hausch,F., Geranton,S.M.  
The stress regulator FKBP51: a novel and promising druggable target of persistent pain states across sexes  
Pain 159 (2018)1224 - 34
- McPhee,M.E. Graven-Nielsen,T.  
Recurrent low back pain patients demonstrate facilitated pronociceptive mechanisms when in pain, and impaired antinociceptive mechanisms with and without pain  
Pain 160 (2019)2866 - 76
- McPhee,M.E. Vaegter,H.B., Graven-Nielsen,T.  
Alterations in pronociceptive and antinociceptive mechanisms in patients with low back pain: a systemic review with meta-analysis  
Pain 161 (2020)464 - 75
- Meller,T. Stiehm,F., Malinowski,R., Thieme,K.  
Baroreflexsensitivität und chronischer Schmerz. Pathogenetische Bedeutsamkeit und klinische Implikationen  
Schmerz 30 (2016)470 - 6
- Mendell,L.M: Pain classic. Special review: Constructing and deconstructing the gate theory of pain  
Pain 155 (2014)210 - 16



- Pain 157 (2016)2697 - 708
- Roussel,N.A. Nijs,J., Meeus,M., Mylius,V., Fayt,C., Oostendorp,R.  
Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain. Fact or myth?  
Clin J Pain 29 (2013)625 - 38
- Sandkühler,J. als persönliche Mitteilung von Habring et al. (2012) zitiert
- Stolzman,S. Bement,M.H.  
Lean mass predicts conditioned pain modulation in adolescents across weight status  
Eur J Pain 20 (2016)967 – 76
- Tesarz,J. Gerhardt,A, Schommer,K., Treede,R.D., Eich,W.  
Alterations in endogenous pain modulation in endurance athletes: an experimental study using quantitative sensory testing and the cold pressure task  
Pain 154 (2013)1022 - 9
- Tiemann,L. May,E.S., Postorino,M., Schulz,E., Nickel,M.M., Bingel,U., Ploner,M.  
Differential neurophysiological correlates of bottom-up and top-down modulation of pain  
Pain 156 (2015)289 – 96
- Varrassi,G. Fusco,M., Coaccioli,S., Paladini,A.  
Chronic pain and neurodegenerative processes in elderly people (editorial)  
Pain Pract 15 (2015)1 - 3
- von Heymann,W. Locher,H., Böhni,U., Habring,M.  
Neuroanatomie – Teil 2. Fakten und Hypothesen zu Faszien, Dura und Hirnstamm  
Manuelle Med 50 (2012)6 - 15
- Zheng,Z. Wang,K., Yao,D., Xue,C.C.L., Arendt-Nielsen,L.  
Adaptability to pain is associated with potency of local pain inhibition, but not conditioned pain modulation  
Pain 155 (2014)968 - 76

### **2.2.4.3. Konzept der neurovaskulären Einheit (NVU)**

Das NVU-Konzept ist für das Verständnis des chronischen Schmerzes von Bedeutung. Es besagt, dass die Blut-Hirnschranke und die Endothelzellen des Gehirns, die sie darstellen, nicht in Isolation agieren, sondern dass sie periphere und zentralnervöse Geschehen beeinflussen und von diesen beeinflusst werden (Banks & Watkins, 2006). Die dynamischen Interaktionen von Gliazellen, Neuronen, Hirnendothelzellen, Stimulation afferenter Nerven, zirkulierenden Substanzen und Immunzellen, die zur Induktion und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen führen, werden durch das Konzept der neurovaskulären Einheit beschrieben.

Gordh et al. (2006) weisen auf drei wichtige Charakteristika in einem Modell des chronischen Schmerzes hin:

1. Aktivierung von Astrozyten
2. gesteigerte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke
3. veränderte neuronale Architektur

Während akute Schmerzen durch Neurone vom Ort der Verletzung zum Gehirn geleitet werden, konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass bei persistierendem Schmerz auch Gliazellen involviert werden (Wieseler-Frank et al., 2005). Neuronale Signale aktivieren das angeborene Immunsystem von Mikroglia und Astrozyten. Diese Zellen werden zu den Immunzellen gezählt, da sie immunkompetent sind, d.h., dass sie aktiviert werden, wenn sie von Viren oder Bakterien attackiert werden oder bei physikalischer Traumatisierung. Glia kann aber auch durch von Neuronen freigesetzte Substanzen aktiviert werden, z.B. durch Substanz P, ATP, Fractalkine, exzitatorische Aminosäuren usw. Diese Aktivierung führt zur Freisetzung verschiedener Substanzen, einschließlich von Zytokinen. Diese Aktivierung führt zu einem Mechanismus, der zu einer Art „Volumenkontrolle“ neuronal übertragenen Schmerzes. Diese Aktivierung kann allerdings auch zu einer positiven Feedback-Schleife führen, was ein chronisches Schmerzsyndrom verursacht; dieses Modell erklärt, warum Schmerz noch empfunden werden kann, lange nachdem die eigentliche Schmerzursache verschwunden ist und wieso dieser Pathway außerhalb der Neuronen nicht opiatempfindlich ist (Banks & Watkins, 2006).

Brooks et al. (2005) zeigten am Tiermodell des chronischen Schmerzes, dass es dabei zu Veränderungen an Proteinen kommt, die die interendothelialen Tight-Junctions bilden. Diese Tight-Junctions verbinden benachbarte Endothelzellen und sind das Hauptelement der Blut-Hirnschranke, deren Störung ein zusätzlicher Mechanismus für die Gliazellaktivierung ist (Huber et al., 2006). Wenn diese Schranke einmal durchbrochen ist, können Blutsustanzen, die normalerweise nicht im ZNS vorkommen, Glia aktivieren. Die Endothelzellen des Gehirns sind nach Untersuchungen von Verma et al. (2006) selbst eine Quelle von Zytokinen, die sowohl unter normalen Umständen als auch Immunstimulation sezerniert werden. Die Aktivierung der Hirnendothelzellen steigert auch deren Expression von Adhäsionsmolekülen, was wiederum zu einer verstärkten Durchlässigkeit für Immunzellen führt. Wolburg et al. (2005) zeigten, dass Immunzellen nicht einfach durch ein Leck in der Barriere strömen, sondern die Endothelzellen durch Diapedese untertunneln, einen Prozess, der eine feinabgestimmte Kommunikation der beteiligten Zellen erfordert.

Lim et al. (2014) konnten zeigen, dass die partielle Ligatur eines Nerves zu einer langanhaltenden Unterbrechung der Blut-Nerve-Schranke führt. Es kommt dabei zu einer Expression von VEGF (vascular endothelial growth factor) durch residente Makrophagen. Die intraneurale Injektion von VEGF senkt bei Öffnung der Blut-Nerve-Schranke die mechanische Schmerzschwelle. In unbehandelten Versuchstieren wird durch Serum von nervenverletzten oder mit Lipopolysacchariden behandelten Tieren eine mechanische Allodynie ausgelöst, wenn die Blut-Nerve-Schranke durch intraneurale Injektion umgangen wird. Bei unverletzten Tieren intraneural appliziertes Fibrinogen, welches auch bei Nervenverletzungen im verletzten Gewebe abgelagert wird, senkt ebenfalls die mechanische Schwelle.

Moreau et al. (2016) fanden, dass die chronische Ligatur des Ischiasnerven bei der Ratte zu einer schnell einsetzenden Störung der endoneuralen Gefäßbarriere führt, die mit einer verminderten Produktion endothelialer tight-junction – Proteine und einer frühen und anhaltenden Änderung des Hedgehog – Signalweges führt. Die Hedgehog – Familie morphogener Proteine scheint von spezieller Bedeutung für das richtige Funktionieren von Schranken zu sein, die Nerven vor mechanischen und entzündlichen Schädigungen schützen. In vitro hemmt die Aktivierung des Toll-like Rezeptor 4 Komponenten des Hedgehog-Signalweges und verändert so den Zustand der Endothelfunktion.

Ältere Literaturangaben siehe Gesamtliteraturverzeichnis

- |             |   |
|-------------|---|
| Lim, T.K.Y. | Shi, X.Q., Martin, H.C., Huang, H., Luheshi, G., Rivest, S., Zhang, J.  |
|             | Blood-nerve barrier dysfunction contributes to the generation of neuropathic pain and allows targeting of injured nerves for pain   |
|             | Pain 155 (2014) 954 - 67  |
| Moreau, N.  | Mauborgne, A., Bourgoin, S., Couraud, P.O., Romero, I.A., Weksler, B.B., Villanueva, L., Pohl, M., Boucher, Y.  |
|             | Early alterations of Hedgehog signaling pathway in vascular endothelial cells after peripheral nerve injury elicit blood-nerve barrier disruption, nerve inflammation, and neuropathic pain development |
|             | Pain 157 (2016) 827 - 39  |

#### **2.2.4.4. Schmerz und Stress**

Ist das Einwirken negativer Emotionen kurz und intensiv (z.B. körperliches Trauma), so führt dies zur Einschränkung der Schmerz Wahrnehmung („stressinduzierte Hypoalgesie“), während über längere Zeit einwirkende und individuell nicht bewältigbare psychosoziale Belastungen zu negativen Emotionen (Angst, Depression) und schließlich zu anhaltendem Disstress führen und eine Senkung der Schmerzschwelle und damit eine verstärkte Schmerz Wahrnehmung („stressinduzierte Hyperalgesie“) zur Folge haben (Übersicht bei Egle et al., 2016).

Nach Egle et al. (2016) nehmen negative Gefühle, vor allem Angst, ebenso wie antizipatorische Unsicherheit hinsichtlich der Einschätzung eines Schmerzreizes über das periaqueductale Grau

Einfluss auf das deszendierende schmerzhemmende System (s.o.). Dabei führt anhaltender Disstress wie beim posttraumatischen Stresssyndrom zu einer Verminderung von Neuropeptid Y, das in der Amygdala, im PAG und auf spinaler Ebene schmerzreduzierend wirkt (Scholi-Salter et al. (2015). Gleichzeitig kommt es zu einer Ausschüttung des schmerzverstärkenden Cholecystokinins (Lovick, 2008, Bowers et al., 2012).

Bei Angst kommt es auch zu einer Ausschüttung des Corticotropin-Releasing-Hormons im Locus coeruleus, was zu einer Stimulierung des sympathischen Systems führt (McCall et al., 2015). Nach Egle et al. (2016) ist damit eine erhöhte Neigung zur Somatisierung verbunden. Mit muskulären Verspannungen verbundene Schmerzen könnten so mit einer zwanghaft – perfektionistischen Persönlichkeitsstruktur verbunden sein (Molnar et al., 2012).

Die Verbindungen der medialen Thalamuskern mit dem rostralen und dorsalen anterioren Cingulum, der vorderen Insula, Amygdala, Hippocampus und verschiedenen Bereiche des Präfrontalkortex sind Teil des zentralen Stressverarbeitungssystems, gleichzeitig wird hier auch die Schmerzintensität festgestellt. Besonders im anterioren Cingulum werden Schmerzen emotional bewertet und durch affektive Zustände wie Angst, Depression oder Katastrophisieren beeinflusst (Vogt, 2005, Bushnell et al., 2013).

Eisenberger (2004, 2012) konnte zeigen, dass das Schmerzerlebnis durch die bei Zurückweisung und sozialer Ausgrenzung verursachte Aktivierung des dorsalen anterioren Cingulums verstärkt wird.

Anhaltende Stresssituationen bewirken ebenso wie eine negative emotionale Verfassung eine Senkung der Schmerzschwelle und damit eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit (Buhle et al., 2013, Yoshida et al., 2013, Olango & Finn, 2014). Während aber bei der Wiederholung des gleichen Schmerzreizes eine Adaptation stattfindet, ist dies bei der Wiederholung des Leistungsstress nicht der Fall (Stoeter et al., 2007). Das könnte nach Gündel et al. (2008) auf eine eingeschränkte Top – Down – Kontrolle infolge einer geringeren Aktivierung präfrontaler Bereiche zurückzuführen sein.

In diesem Zusammenhang ist auch interessant, dass nach Untersuchungen von Bruehl et al. (2018) bei chronischen Schmerzen die kardiovaskuläre Regulation eingeschränkt ist, was häufig zu einer komorbiden Hypertonie führt. Durch Stress wird dieser Effekt sicher noch verstärkt.

Ältere Literatur siehe Gesamtliteraturverzeichnis

Bowers,M.E.

Choi,D.C., Ressler,K.J.

Neuropeptide regulation of fear and anxiety: implications of cholecystokinin, endogenous opioids and neuropeptide

Physiol Behav 107 (2012)699 – 710

Bruehl,S.

Olsen,R.B., Tronstad,C., Sevre,K., Burns,J.W., Schirmer,H., Sivert Nilsen,C., Stubhaug,A., Rosseland,L.A.

Chronic pain-related changes in cardiovascular regulation and impact on comorbid hypertension in a general population : the Tromso study

- Pain 159 (2018)119 - 27
- Buhle,J.T. Kober,H., Ochsner,K.N., Mende-Siedlecki,P., Weber,J., Hughes,B.I., Kross,E., Atlas,L.Y., McRae,K., Wagner,T.D.
- Common representation of pain and negative emotion in the midbrain periaqueductal gray
- Soc Cogn Affect Neurosci 8 (2013)609 – 16
- Bushnell,M.C. Ceko,M., Low,L.A.
- Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain
- Nat Rev Neurosci 14 (2013)502 – 511
- Egle,U.T. Egloff,N., von Känel,R.
- Stressinduzierte Hyperalgesie (SIH) als Folge von emotionaler Deprivation und psychischer Traumatisierung in der Kindheit. Konsequenzen für die Schmerztherapie
- Schmerz 30 (2016)526 - 36
- Eisenberger,N.I. The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain
- Nat Rev Neurosci 13 (2012)421 – 34
- McCall,J.G. Al-Hasani,R., Söuda,E.R., Hong,D.Y., Norris,A.J., Ford,C.P., Bruchas,M.R.
- CRH engagement of the locus ceruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety
- Neuron 87 (2015)605 – 20
- Molnar,D.S. Flett,G.I., Sadawa,S.W., Colautti,J.
- Perfectionism and health functioning in women with fibromyalgia
- J Psychosom Res 73 (2012)295 – 300
- Olango,W.M. Finn,D.P.
- Neurobiology of stress-induced hyperalgesia
- Curr Top Behav Neurosci 20 (2014)251 – 80

Scholi-Salter,E.R.

Forman,D.E., Otis,J.D., Gregor,K., Valovski,I.,  
Rasmussen,A.M.

The shared neuroanatomy and neurobiology of comorbid  
chronic pain and PTSD: therapeutic implications

Clin J Pain 31 (2015)363 – 74

Yoshida,W.

Seymour,B., Koltzenburg,M., Dolan,R.J.

Uncertainty increases pain: evidence for a novel mechanism  
of pain modulation involving the periaqueductal gray

J Neurosci 33 (2013)5638 – 46

### **2.2.4.5. Schmerz und Schlaf**

Schlafstörungen sind nach Untersuchungen von Burgess et al. (2019) sowohl durch direkte als auch indirekte Wege signifikant mit der Intensität chronischer Schmerzen und mit Funktionseinschränkungen verbunden. Zu den indirekten Einflussfaktoren zählen erhöhter emotionaler Distress, ein verminderter positiver Affekt und stärkeres Katastrophisieren. Schlafstörungen erhöhen direkt die Schmerzintensität.

Tang et al. (2007) fanden bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen in 53 % ein klinisch bedeutsame Schlafstörung im Vergleich zu 3 % bei Gesunden.

Bahouq et al. (2013) berichteten über Schlafstörungen bei 64 % der Rückenschmerzpatienten.

Miettinen et al. (2021) nutzen Algorithmen des Maschinlernens bei einer Subgruppenanalyse von 360 Patienten eines tertiären Schmerzzentrums und fanden Schlafstörungen als Schlüsselfaktoren bei den kompliziertesten Schmerzzuständen.

Yabe et al. (2022) konnten eine positive Korrelation zwischen Schlafstörungen und Rückenschmerzen nachweisen.

Ältere Literatur siehe Gesamtliteraturverzeichnis

Bahouq,H.

Allali,F., Rkain,H., Hmamouchi,I.

Prevalence and severity of insomnia in chronic low back pain  
patients

Rheumatol Int 33 (2013)1277 – 81

Burgess,H.J.

Burns,J.W., Buvendran,A., Gupta,R., Chont,M., Kennedy,M.,  
Bruehl,S.

Associations between sleep disturbance and chronic pain  
intensity and function. A test of direct and indirect pathways

Clin J Pain 35 (2019)569 – 76

- Miettinen,T. Mäntyselka,P., Hagelberg,N., Mustola,S., Kalso,E., Lötsch,J.  
Machine learning suggests sleep as a core factor in chronic pain  
Pain 162 (2021)109 - 23
- Yabe,Y. Hagiwara,Y., Sekiguchi,T., Sugawara,Y., Tsuchiya,M.,  
Yoshida,S., Tsuji,I.  
Association between sleep disturbances and low back pain  
Spine 47 (2022)361 – 8  
[doi.org/10.1097/BRS.00000000000004234](https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000004234)

#### **2.2.4.6. Placebo**

Unter Placeboeffekten versteht man positive physiologische oder psychologische Veränderungen nach der Einnahme von Medikamenten ohne spezifischen Wirkstoff, Scheineingriffen oder als Folge therapeutischer Symbole im Rahmen einer medizinischen Behandlung (Bingel, 2010).

Colloca et al. (2013) weisen darauf hin, dass Placebowirkungen auf 3 Ebenen stattfinden, beteiligt sind psychologische Mechanismen, neurobiologische Regelkreise und Reaktionen auf molekularer Ebene.

##### **Neurobiologische Regelkreise und Veränderungen auf molekularer Ebene**

Aus bildgebenden Studien ist bekannt, dass der laterale orbitofrontale Kortex und der ventrolaterale präfrontale Kortex an der Verarbeitung von Erwartungen und Irrtumssignalen beteiligt sind. Eine Analyse von Petrovic et al. (2010) zeigte eine stärkere Aktivierung dieser Hirnstrukturen bei einer Placebo- als bei einer Opioidanalgesie, wobei es eine Korrelation zwischen der Aktivität des ventrolateralen präfrontalen Kortex und des ebenfalls kortikalen rostralen anterioren Cingulums gab, die wiederum mit der Stärke des Placeboeffekts korrelierte. Eine Untersuchung von Lui et al. (2010) fand bei der Erwartung einer Analgesie eine durch Versuchswiederholung gesteigerte Aktivierung eines medialen präfrontalen Fokus (BA8) von bilateralen lateralen präfrontalen Foci.

Interessanterweise wurde ein großer Fokus im rechten präfrontalen Cortex aktiviert, unabhängig, welches Bein als Stimulationsort erwartet wurde. Die Placebowirkung reduzierte gleichzeitig die Aktivität in schmerzassoziierten Regionen parietal, insulär und im Cingulum.

Den präfrontalen Hirnarealen scheint dabei eine Schlüsselrolle zuzukommen, da sowohl deren Degeneration bei der Alzheimerschen Erkrankung (Benedetti et al., 2006) als auch deren gezielte Ausschaltung (Krummenacher et al., 2010) den Placeboeffekt verhindert.

Zu den Regionen mit durch Placebo erzeugter Aktivierung kortikaler und subcorticaler Funktionskreise gehören Gebiete präfrontal, im Cingulum und im Hirnstamm (Wagner et al., 2004, Benedetti et al., 2005, Colloca et al., 2008, Porro, 2009). Dabei wird die Placebowirkung durch das von Basbaum & Fields (1984) beschriebene opioiderge deszendierende Schmerzkontrollsystem vermittelt (Benedetti, 2010).

Elektrophysiologische und funktionelle bildgebende Verfahren haben neue Einsichten in die der Placebowirkung zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen ermöglicht. Petrovic et al. (2002) zeigten sowohl unter Opiat- als auch Placebogabe eine starke Aktivierung des rostralen anterioren Cingulums mit einer verstärkten Kopplung zum periaquadauktalem Grau (PAG) und zur Amygdala. Dabei existieren aber Unterschiede zwischen einer Opioid- und einer Placebowirkung: Während Opioide direkte pharmakologische Effekte auf descendierende schmerzhemmende Systeme haben, wird die Placebowirkung durch neokortikale descendierende Mechanismen vermittelt. Ein wichtiger Unterschied scheint zu sein, dass Erwartungen bei einer Placebothherapie zu einem geringeren Maß als bei einer spezifischen Behandlung erfüllt werden, was ein stärkeres Irrtumssignal erzeugt.

Die Arbeitsgruppe um Apkarian (Hashimi et al., 2012a) konnten bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen nachweisen, dass ein 5 %iges Lidocainpflaster einem Placebopflaster in der analgetischen Wirkung gleichwertig war. Der analgetische Placeboeffekt lies sich dabei von der funktionellen Verbindung, d.h. dem Quantum der geteilten Information, zwischen dem linken medialen präfrontalem Kortex und der bilateralen Insula vorhersagen.

Stein et al. (2012) untersuchten die weiße Hirnsubstanz und konnten nachweisen, dass die Integrität, d.h. die geordnete Struktur der Trajektionen von periaquadauktalem Grau zu Schmerzkontrollregionen wie dem rostralen anterioren Cingulum und dem dorsolateralen präfrontalen Cortex die Stärke des Placeboeffektes bestimmt. Mansour et al. (2013) wiesen allerdings nach, dass Unterschiede in der fraktionellen Anisotropie der weißen Substanz darüber entscheiden, ob aus einem akuten Schmerz ein chronischer wird oder nicht.

Auch auf Rückenmarkebene finden unter Placebo Veränderungen statt. Eippert et al. (2009a) konnten mit funktionellen MRT – Untersuchungen eine signifikant reduzierte schmerzassoziierte Aktivität im ipsilateralen Hinterhorn nachweisen.

Es wird weitgehend akzeptiert, dass Placebowirkungen durch das endogene Opioidsystem vermittelt werden, da Placebowirkungen durch den Opioidrezeptorantagonisten Naloxon abgeschwächt werden (Levine et al., 1978, Benedetti, 1996, Amanzio et al., 1999, Benedetti et al., 1999, 1999a, Bantick et al., 2002). Benedetti et al. (2013) konnten nachweisen, dass der Placeboeffekt sowohl durch den Opioidantagonisten Naltrexon als auch durch den Cannabinoidantagonisten Rimonabant partiell abgeschwächt wurde, die gleichzeitige Gabe beider Antagonisten hob den Placeboeffect komplett auf. Überraschenderweise bestand eine streng inverse Beziehung zwischen beiden Systemen, d.h., dass Probanden mit starker Naltrexonwirkung schwach auf Rimonabant reagierten und umgekehrt. In einem Kommentar zu dieser Arbeit verweist Price (2013) auf die komplexen Prozesse der Verarbeitung semantischer Informationen mit Interaktionen zu Emotionen und der Schmerzbewertung (die in diesem Versuchsaufbau Schmerz als Belohnung, d.h.als Voraussetzung erwünschter Effekte darstellten) und der Aktivierung schmerzhemmender Systeme. Dies deckt sich mit Befunden von Leknes et al. (2013), die fanden, dass der gleich Schmerz je nach Umständen sogar als angenehm empfunden wurde.

Die Veränderungen der opioidergen Transmission sind nach Scott et al. (2008) mit der Modulation des dopaminergen Systems verbunden. Die Rolle des Dopamins bei der Placeboanalgesie muss allerdings noch weiter erforscht werden (Colloca et al., 2013).

Die Placebowirkung kann nach Untersuchungen von Benedetti et al. (2004) durch die Freisetzung von Cholecystokinin negativ beeinflusst werden.

In einer Untersuchung zur Modulation von Kopfschmerzen unter hypobarer Hypoxie in der Höhe konnten Benedetti et al. (2014) nachweisen, dass negative Erwartungen unter Nozebo-Bedingungen die Cyclooxygenaseaktivität steigern, die Spiegel von Prostaglandinen und Thromboxanen im Speichel waren unter Nozebo erhöht, die Gabe eines Placebos vermindert Kopfschmerz und Prostaglandinsynthese.

Tiemann et al. (2015) konnten nachweisen, dass eine Placeboanalgesie zwar Einfluss auf evozierte Potentiale hat, die Alpha- und Gammawellen im EEG aber nicht beeinflusst.

Nach Skyt et al. (2020) gehören endogene Opiode, Endocannabinoide und vasopressinerge Systeme zu den Neurotransmittersystemen, die an Placebowirkungen beteiligt sind, während für dopaminerge und oxytocinerge Systeme die Datenlage uneinheitlich ist. Das CCKerge System ist an Nocebo-Reaktionen beteiligt. Unklar ist allerdings bis dato, ob Ergebnisse von Gesunden auf Schmerzpatienten übertragbar sind.

## **Psychologie**

Aus psychologischer Sicht gelten es nach Bingel (2010) zwei Schlüsselmechanismen als etabliert, nämlich Erwartungsmechanismen und Lernvorgänge, die sich gegenseitig beeinflussen können. Colloca et al. (2013) definieren die Placebowirkung aus psychologischer Sicht als Lernphänomen, bei dem ein Mensch lernt, durch verbal hervorgerufene Erwartungen, durch bestimmte Stichworte oder in bestimmten Situationen (cued and contextual conditioning) oder durch soziales Lernen einen Nutzen für sich zu erzielen (Colloca & Benedetti, 2009, Eippert et al., 2009).

Nach Sölle et al. (2016) lassen sich Placeboeffekte über drei zentrale psychologische Mechanismen erzeugen: (1) über Instruktionen, (2) über die klassische Konditionierung und (3) über soziale Lernprozesse.

Hinsichtlich des Placeboanteils einer medikamentösen Schmerztherapie ist das Paradigma der offenen/verdeckten Medikamentengabe interessant (Amanzio et al., 2001). Hierbei werden gleiche Konzentrationen desselben Analgetikums auf zwei Arten gegeben: offen, wobei der Patient den Zeitpunkt der Medikamentengabe durch Arzt oder Schwester/Krankenpfleger mitbekommt oder verborgen, wobei der Patient die Medikamentengabe durch eine programmierte Medikamentenpumpe erhält. Der Vergleich beider Arten der Medikation erlaubt die Unterscheidung des eigentlichen pharmakodynamischen Effekts des Medikaments von dem zusätzlichen analgetischen Nutzen der psychosozialen Umstände, unter denen das Medikament appliziert wird. Unter Beachtung dieses Paradigmas benötigten postoperative Patienten, die ihr Analgetikum durch einen Arzt verabreicht bekamen, 50 % weniger Morphin (Colloca et al., 2004a).

Zu bemerkenswerten Ergebnissen kamen Colloca & Benedetti (2009), die zeigen konnten, dass sich die Placeboeffekte durch die Beobachtung des Nutzens bei einer anderen Person in ihrem Ausmaß nicht von denen unterscheiden, die durch eine eigene Konditionierung entstanden; dieser Effekt korrelierte positiv mit der individuellen Empathie des Beobachters. Gleiches gilt auch für eine Nocebo-Hyperalgesie, wobei diese wirkungsvoller war, wenn die beobachtete Person männlich war (Swider & Babel, 2013).

Auch Personen in der Nähe des Betroffenen beeinflussen den Placeboeffekt. So konnten Valentini et al. (2014) zeigen, dass die Präsentation glücklicher Gesichtsausdrücke den Placeboeffekt verstärkt, was sowohl sensorische als auch affektive Aspekte von Schmerzen betrifft.

Nach den Erwartungstheorien wird der Placeboeffekt durch die Mithilfe von Instruktionen oder kontextualen Hinweisen durch manipulierte Erwartung hinsichtlich eines Präparates oder anderer Maßnahmen vermittelt (Kirsch, 1990, Montgomery & Kirsch, 1997, Amanzio & Benedetti, 1999, Benedetti, 1999, Pollo et al., 2001).

Als weitere Erklärungsmöglichkeit einer Placebowirkung wird von Bingel (2010) die Reduktion von Angst angeführt. Morton et al. (2009) fanden, dass starker Optimismus und gering ausgeprägte Angst eine gute Placebowirkung erwarten lassen. Andererseits reduziert eine stark ausgeprägte Furcht vor Schmerzen die Placebowirkung (Lyby et al., 2011).

Wenn sich erwartete und beobachtete Informationen unterscheiden, wird ein neurales „Vorhersagefehler“-Signal erzeugt, da wiederum die Erwartungen korrigiert (Crombez & Wiech, 2011). Untersuchungen bei Rückenschmerzpatienten weisen darauf hin, dass Schmerzerwartungen nicht zu (mehr) Schmerzen führen, sondern dass es eher zu einer raschen Adaptation dieser Erwartungen kommt (Crombez et al., 1996). In einer Studie zur Auswirkung negativer Emotionen (Angst und Depression) fanden Jamison et al. (2013), dass Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und starker Depression stärkere Placebowirkungen zeigten als Patienten mit einer milden Depression.

Vögtle et al. (2013) beschäftigten sich mit dem **Nocebo**effekt und fanden, dass dieser stark mit der Ausprägung von Katastrophisierung, nicht aber mit Angst vor Schmerz oder somatosensorischer Verstärkung assoziiert ist. Außerdem konnte eine Noceboreaktion auf Druckschmerz nur durch beobachtendes Lernen und nicht durch verbale Suggestion hervorgerufen werden.

Aslaksen et al. (2015) führten ein interessantes Experiment mit einem topischen Analgetikum (Emla-Creme) durch: Eine Gruppe gesunder Probanden erhielt die Creme mit dem Hinweis auf deren analgetische Wirkung, einer Gruppe wurde eine hyperalgetische Wirkung beschrieben, zwei weitere Gruppen erhielten Placebo mit den beschriebenen Erklärungen, die fünfte Gruppe erhielt Emla ohne Erklärung und die sechste Gruppe erhielt keine Behandlung. Alle Patienten erhielten eine thermische Schmerzapplikation (48°). Die Gruppe mit Emla und erklärter analgetischer Wirkung zeigten eine signifikante Schmerzlinderung, der stärkste Schmerz wurde in den Gruppen mit erklärter hyperalgetischer Wirkung verspürt. In diesen beiden Gruppen kam es zusätzlich zu Stress und hypertonen Blutdruckwerten. Eine Noceboinformation kann somit sogar eine analgetische Medikamentenwirkung umkehren.

Ellerbrock et al. (2015) konnten nachweisen, dass es unter Nocebo zu einer anhaltenden Aktivierung des Operculums und zu einer Schmerzverstärkung kommt.

Eine Placebowirkung durch Lernprozesse lassen sich nach Bingel (2010) mit den Theorien der klassischen Konditionierung erklären (Wickramasekera, 1980, Voudouris et al., 1985, 1990, Siegel, 2002). Es gibt Beweise dafür, dass Lerneffekte sowohl unter experimentellen als auch klinischen Bedingungen eine Schlüsselrolle spielen (Montgomery & Kirsch, 1997, Price et al., 2008). Vorherige Erfahrungen über die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer Behandlung können langanhaltende Auswirkungen auf die Wirksamkeit einer späteren Behandlung haben (Colloca & Benedetti, 2006). Colloca & Benedetti (2009) konnten sogar eine erlernte Placeboanalgesie ohne vorherige eigene Erfahrung durch die Beobachtung der Wirkung einer Scheinbehandlung auf das Verhalten eines anderen Individuums nachweisen.

Jensen et al. (2012c) konnten zeigen, dass Placeboeffekte auch auftreten, wenn entsprechende Signale (contextual cues) unbewusst wahrgenommen werden

Yeung et al. (2014) fanden, dass die Placebowirkung nachläßt, wenn bei der Konditionierung jedesmal ein nichtschmerzhafter Reiz gesetzt wird. Sind während der Konditionierung nur 2/3 der Reize schmerzlos, führt das ebenso zu einer Placebowirkung, die aber dann über die Zeit nicht nachläßt.

Die Placebowirkung unterscheidet sich im klinischen und im experimentellen Setting. Charron et al. (2006) konnten nachweisen, dass die Placebowirkung bei Rückenschmerzen deutlich stärker ausgeprägt war als im Kälte-Druck-Experiment.

Der Placeboeffekt ist bei Patienten im Vergleich zu Gesunden stärker und kann längerfristig andauern (Sölle et al., 2016).

Klinger et al. (2014) weisen darauf hin, dass eine Placebowirkung auch durch höhere Kosten, stärkere Invasivität des Eingriffs und durch den Glauben des Therapeuten an die Wirksamkeit der Therapie gefördert wird.

Interessanterweise konnten Kisaalita et al. (2014) nachweisen, dass Patienten dem Einsatz von Placebos durchaus pragmatisch gegenüber eingestellt sein können, für sie gehört der Einsatz von Placebos zum therapeutischen Repertoire in der Behandlung ihres Schmerzes.

Carvalho et al. (2016) gaben Patienten mit chronischen Rückenschmerzen Pillen, die offen als Placebo bezeichnet wurden und fanden, dass die Placebo-Patienten trotz der Nichtverblindung signifikant weniger Schmerzen und eine verbesserte Funktionalität erreichten.

Untersuchungsergebnisse von Locher et al. (2017) unterstützen diese Befunde. Die Autoren untersuchten die Hitzeschmerzschwelle von Probanden ohne Vorbehandlung und mit einer Placebocreme die entweder als Placebo mit und ohne rationaler Begründung oder mit behaupteter Wirkung und fanden keine signifikanten Wirkunterschiede zwischen der „echten“ Placebogruppe und der offenen Placebogruppe mit rationaler Begründung.

Power et al. (2020) verglichen die Wirkung einer experimentellen Placebobehandlung hinsichtlich Stärke und Reproduzierbarkeit und fanden keine Unterschiede zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit chronischen Schmerzen.

### **Persönlichkeitsunterschiede und Placebo**

Pecina et al. (2012) fanden unter Placebobedingungen höhere Spiegel endogener Opiode bei denjenigen Probanden, die über stark ausgeprägte Persönlichkeitseigenschaften wie Liebenswürdigkeit (agreeableness) und Widerstandsfähigkeit (resilience) verfügten, also über Eigenschaften, die über Optimismus und die Fähigkeit, mit Stress und Widrigkeiten umzugehen, bestimmen.

Huber et al. (2013) untersuchten den Zusammenhang zwischen Placebowirkung und Hypnotisierbarkeit und fanden keine Zusammenhänge; eine stärkere Empfänglichkeit für Hypnose war nicht mit stärkerer Placebowirkung verbunden. Eine gesteigerte Hypnotisierbarkeit war nach einer Placebokonditionierung mit einer stärkeren Analgesie verbunden, wobei dieser Effekt durch verminderte funktionelle Verbindungen zum dorsolateralen präfrontalen Kortex vermittelt wurde. Der Interpretation dieser Befunde als Ausdruck einer potentiellen Dissoziation des Bewußtseins wird allerdings von Derbyshire & Oakley (2013) widersprochen, die Kommentatoren der Untersuchung halten auch eine direkte Rolle der Suggestion in dem gewählten Versuchsaufbau für möglich.

Interessant ist, dass Petersen et al. (2014a) eine deutliche Placebowirkung sowohl bei neuropathischen Schmerzattacken als auch bei neuropathischem Dauerschmerz nachweisen konnten. In dieser Studie war die erzielte Schmerzlinderung nicht nur von den Erwartungen der Patienten sondern auch von deren emotionalen Wohlbefinden während der Behandlung abhängig

In einem Review weisen Colloca et al. (2016) darauf hin, Placebos mit Analgetika zu kombinieren, um damit die Wirkdauer der Analgetikawirkung zu verlängern.

Klinger et al. (2017) empfehlen nach einer Studie an Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, Placebos einschließlich Instruktion und Konditionierung in die Schmerzbehandlung zu integrieren.

Auch genetische Voraussetzungen sind an Placebowirkungen beteiligt. So konnten Hall et al. (2012) bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom nachweisen, dass der Polymorphismus Val158Met des COMT für den Therapieerfolg wichtig ist. Patienten mit dem Met/Met – Muster zeigten den stärksten Placeboeffekt, während Val/Val-Homozygote weniger empfänglich für eine warme, fürsorgliche Art des Arztes waren und damit auch weniger auf Placebo reagierten.

Berger et al. (2021) konnten zeigen, dass eine Analyse der Sprache des Probanden eine Placebowirkung mit 79 %iger Wahrscheinlichkeit voraussagen kann. Von Bedeutung waren dabei die semantische Distanz zu Identität und Stigma, die Anzahl von mit einer Verbesserung assoziierter Wörter, die Art, wie über negative Emotionen gesprochen wird und das Ausmaß, in dem der Proband sich verschiedener Aspekte seiner Erfahrung bewusst war.

### **Placebowirkung bei Tieren**

Interessanterweise konnten Nolan et al. (2012) eine Placeboanalgesie auch an Ratten nachweisen. Die Belohnung, eine Flasche gesüßter Milch, war nur durch gleichzeitigen Hautkontakt mit einer Thermode erreichbar. Die Ratten wurden konditioniert, den Hitzeschmerz mit einer gleichzeitigen subcutanen Morphininjektion zu verbinden, die später durch Kochsüßlauge ersetzt wurde. In einem Kommentar betont Benedetti (2012) folgende 3 Aspekte. Erstens besticht der elegante Versuchsaufbau dieses Modells operanten Konditionierens mit einem afferenten Verhaltensparameter als Meßgröße. Zweitens zeigt das Verhaltensmuster die gleichen Muster wie bei Menschen, nämlich eine große interindividuelle Variabilität und eine positive Verbindung von unkonditioniertem analgetischen Morphineffekt und konditioniertem Placeboeffekt, was auf individuelle Unterschiede in Morphineffektivität oder in Lernkapazitäten hinweist. Drittens zeigte die Studie, dass der Placeboeffekt durch endogene Opiode verursacht wird, da Naloxon die Placebowirkung unterdrückte.

### **Offenes Placebo**

Kleine-Borgmann et al. (2019) konnten nachweisen, dass bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen auch eine offen als Placebo charakterisierte Therapie zu einer Reduktion von Schmerz und Behinderung führt.

### **Biodynamik**

Einen interessanten Ansatz bietet Walach (2005), indem er (bio)physikalische Gesetzmäßigkeiten auf die Beziehung Therapeut – Patient anwendet. In der aus der Quantenmechanik abgeleiteten Theorie schwacher Quanten (weak quantum theory) wird die Existenz nicht austauschbarer (noncommuting) nichtkompatibler sich ergänzender (komplementärer) Variablen oder beobachtbarer Größen (observables) postuliert, die in jedem eindeutig beschriebenen und begrenzten System existieren, welches mindestens zwei Elemente enthält, die sich wiederum komplementär zu dem System als

Ganzes behalten; diese Elemente verhalten sich dann nichtörtlich verbunden (nonlocally correlated). Aus diesen Gesetzmäßigkeiten entwickelt Walach die Theorie der allgemeinen gegenseitigen Beeinflussung (general entanglement), wobei „entanglement“ (laut Langenscheidts großem Schulwörterbuch miteinander verwirren, verstricken, verwickeln) bedeutet, dass Objekte ohne den Austausch von Energie, Materie oder Information gleiche Eigenschaften annehmen. Kurz und vereinfacht ausgedrückt bedeutet dies, dass sich Therapeut und Patient unbewusst gegenseitig beeinflussen, was die Wirksamkeit vieler komplementär- und alternativmedizinischer Verfahren (CAM) erklärt. Nach Walach (2005) existieren Metaanalysen von Studien, bei denen eine hohe Korrelation im Verhalten von Verum- und Placebogruppen nachweisbar ist, die jedoch völlig fehlt, wenn es sich um den Vergleich von Verum und Wartelistenprobanden handelt.

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

- |               |  |
|---------------|--|
| Aslaksen,P.M. | Lorentze Zwarg,M., Eilertsen,H.I.H., Gorecka,M.M., Bjorkedal,E.<br><br>Opposite effects of the same drug: reversal of topical analgesia by nocebo information<br><br>Pain 156 (2015)39 - 46  |
| Benedetti,F.  | Placebo responses in animals (Commentary)<br><br>Pain 153 (2012) 1983 - 4  |
| Benedetti,F.  | Durando,J., Vighetti,S.<br><br>Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway<br><br>Pain 155 (2014)921 - 8  |
| Benedetti,F.  | Thoen,W., Blanchard,C., Vighetti,S., Arduino,C.<br><br>Pain as a reward: changing the meaning of pain from negative co-activates opioid and cannabinoid systems<br><br>Pain 154 (2013)361 - 7  |
| Berger,S.E.   | Branco,P., Vachon-Presseau,E., Abdullah,T.B., Cecchi,G., Apkarian,A.V.<br><br>Quantitative language features identify placebo responders in chronic back pain<br><br>Pain 162 (2021)1692 – 1704<br><a href="https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002175">doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002175</a> |
| Carvalho,C.   | Caetano,J.M., Cunha,L., Rebouta,P., Kaptchuk,T.J., Kirsch,I.<br><br>Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial   |

- Pain 157 (2016)2766 - 72
- Colloca,L. Enck,P., de Grazia,D.  
Relieving pain using dose-extending placebos: a scoping review  
Pain 157 (2016)1590 - 8
- Colloca,L. Klinger,R., Flor,H., Bingel,U.  
Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms  
Pain 154 (2013)511 - 4
- Derbyshire,S.W. Oakley,D.A.  
A role for suggestion in differences in brain responses after placebo conditioning in high and low hypnotizable subjects (Commentary)  
Pain 154 (2013)1487 - 8
- Ellerbrock,I. Wiehler,A., Arndt,M., May,A.  
Nocebo context modulates long-term habituation to heat pain and influences functional connectivity of the operculum  
Pain 156 (2015)2222 - 33
- Hall,K.T. Lembo,A.J., Kirsch,I., Zogas,D.C., Douaiher,J., Jensen,K.B., Conboy,L.A., Kelley,J.M., Kokkotou,E., Kaptchuk,T.J.  
Catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome  
PLoS One 7 (2012)e48135
- Hashimi,J.A. Baria,A.T., Baliki,M.N., Huang,L., Schnitzer,T.J., Apkarian,A.V.  
Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain  
Pain 153 (2012a)2393 - 402
- Huber,A. Lui,F., Porro,C.A.  
Hypnotic susceptibility modulates brain activity related to experimental placebo analgesia  
Pain 154 (2013)1509 – 18

- Jamison,R.N. Edwards,R.R., Liu,X., Ross,E.L., Michna,E., Warnick,M., Wasan,A.D.  
Relationship of negative affect and outcome of an opioid therapy trial among low back pain patients  
Pain Pract 13 (2013)173 - 81
- Jensen,K.B. Kaptchuk,T.J., Kirsch,I., Raicek,J., Lindstrom,K.M., Berna,C., Gollub,R.L., Ingvar,M., Kong,J.  
Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses  
Proc Natl Acad Sci USA 109 (2012c)15959 – 64
- Kisaalita,N. Staud,R., Hurley,R., Robinson,M.  
Placebo use in pain management: the role of medical context, treatment efficacy, and deception in determining placebo acceptability  
Pain 155 (2014)2638 - 45
- Kleine-Borgmann,J. Schmidt,K., Hellmann,A., Bingel,U.  
Effects of open-label placebo on pain, functional disability, and spine mobility in patients with chronic back pain: a randomized controlled trial  
Pain 160 (2020)2891 - 7
- Klinger,R. Colloca,L., Bingel,U., Flor,H.  
Placebo analgesia: Clinical applications  
Pain 155 (2014)1055- 8
- Klinger,R. Kothe,R., Schmitz,J., Kamping,S., Flor,H.  
Placebo effects of a sham opioid solution: a randomized controlled study in patients with chronic low back pain  
Pain 158 (2017)1893 - 1902
- Locher,C. Frey Nascimento,A., Kirsch,I., Kossowsky,J., Meyer,A., Gaab,J.  
Is the rationale more important than deception ? A randomized controlled trial of open-label placebo analgesia  
Pain 158 (2017)2320 - 8
- Leknes,S. Berna,C., Lee,M.C., Snyder,G.D., Biele,G., Tracey,I.

- The importance of context : When relative relief renders pain pleasure  
Pain 154 (2013)402 - 10
- Mansour,A.R. Baliki,M.N., Huang,L., Torbey,S., Herrmann,K.M., Schnitzer,T.J., Apkarian,A.V.  
Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain  
Pain 154 (2013)2160 - 8
- Nolan,T.A. Price,D.D., Caudle,R.M., Murphy,N.P., Neubert,J.K.,  
Placebo-induced analgesia in an operant pain model in rats  
Pain 153 (2012)2009 - 16
- Pecina,M. Azhar,H.Love,T.M., Lu,T., Fredrickson,B.I., Stohler,C.S., Zubieta,J.K.  
Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates  
Neuropsychopharmacol (2012) doi.org/101038/npp2012.227 (zit. Colloca et al., 2013)
- Pedersen,G.L. Finnerup,,N.B., Grosen,K., Pilegaard,H.K., Tracey,I., Benedetti,F., Price,D.D., Jensen,T.S., Vase,L.  
Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions  
Pain 155 (2014a)2687 – 98
- Power,A. Brown,C.A., Sivan,M., Iken,A., Rainey,T., El-Deredy,W., Jones,A.K.P., Watson,A.  
Individuals with chronic pain have the same response to placebo analgesia as healthy controls in terms of magnitude and reproducibility  
Pain 161 (2020)2720 – 30  
doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001966
- Price,D.D. The inner experience and neurobiology of placebo analgesia. Can these perspective be integrated? (commentary)  
Pain 154 (2013)328 – 9
- Skyt,I. Lunde,S.J., Baastrup,C., Svensson,P., Jensen,T.S., Vase,L.

- Neurotransmitter systems involved in placebo and nocebo effects in healthy participants and patients with chronic pain  
Pain 161 (2020)11 - 23
- Sölle,A. Worm,M., Flor,H., Klinger,R.  
Placeboreaktion – Mechanismen und klinische Anwendungen  
Schmerz 30 (2016)386 - 94
- Stein,N. Sprenger,C., Scholz,J., Wiech,K., Bingel,U.  
White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia  
Pain 153 (2012)2210 – 7
- Tiemann,L. May,E.S., Postorino,M., Schulz,E., Nickel,M.M., Bingel,U., Ploner,M.  
Differential neurophysiological correlates of bottom-up and top-down modulation of pain  
Pain 156 (2015)289 – 96
- Swider,K. Babel,P.  
The effect of the sex in a model of nocebo hyperalgesia induced by social observational learning  
Pain 154 (2013) 1312 - 7
- Valentini,E. Martini,M., Lee,M., Aglioti,S.M., Iannetti,G.  
Seeing facial expressions enhances placebo analgesia  
Pain 155 (2014)666 - 73
- Vögtle,E. Barke,A., Kröner-Herwig,B.  
Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning  
Pain 154 (2013)1427 - 33
- Yeung,S.T.A. Colagiuri,B., Lovibond,P.F., Colloca,L.  
Partial reinforcement, extinction, and placebo analgesia  
Pain 155 (2014)1110 - 7

### **2.2.5. tonisches motorisches System**

Nach Beyer (2009) sind alle Aktivitäten, sowohl der Halte- als auch der Zielmotorik, durch phasische und tonische Anteile der Sensomotorik kombiniert. Ursprung und Bestandteil der motorischen Einheit ist das Alpha – Motoneuron, das über sein Axon, d.h. seine motorische Nervenfasern, mehrere Muskelfasern innerviert, die sich im Muskel mit den Fasern anderer motorischer Einheiten territorial überlappen. Neben den Alpha – Motoneuronen gibt es auf Rückenmarksebene noch Gamma – Motoneurone und verschiedene Gruppen von erregenden und hemmenden Interneuronen. Motorische Interneurone integrieren die verschiedenen Informationen durch Steigerung oder Verminderung der Aktivität der Alpha – Motoneurone.

Auf Rückenmarksebene kommt es durch Sensibilisierung und Konditionierung und durch langfristige Veränderungen spinaler Reflexerregung zu neuroplastischen Veränderungen. Als neuronale Plastizität wird dabei die strukturelle und funktionelle Anpassung der Nervenzellen und ihrer Verbindungen bezeichnet. Eine Sensibilisierung durch zusätzliche Hautreize an der untersuchten Extremität führt zu einer Steigerung der Erregbarkeit der Alpha – Motoneurone (Beyer, 2009). Unter Konditionierung versteht man das Erlernen von Reiz – Reaktions – Mustern (Stimulus – Response). Neuronale Lerneffekte sind im motorischen wie auch im sensorischen Bereich der Schmerzverarbeitung an die Funktion von NMDA – Rezeptoren gebunden. NMDA – Rezeptoren sind am Motoneuron relativ ubiquitär verbreitet (Durand et al., 1987). Durkovic (2001) konnte zeigen, dass spinalisierte Katzen, d. h. bei Katzen, bei denen alle Einflüsse aus Regionen oberhalb des Mesencephalon ausgeschaltet wurden, bei assoziierten Reflexen eine erhöhte NMDA – Aktivität aufweisen und die Aktivität der Interneurone in den Laminae I und II erhöht ist. Reflexveränderungen können auch langfristige Effekte sein (Carew et al., 1972). Unabhängig von supraspinalen Einflüssen ist das Rückenmark in der Lage, lang anhaltende Aktivitätssteigerungen im motorischen Bereich aufrechtzuerhalten (Beyer, 2009).

Nach Beyer (2009) werden als Orte, an denen sich die Mechanismen der spinalen Neuroplastizität abspielt, das gesamte Motoneuron mit dem Axonhügel, die Interneurone der Ia- und Ib- Afferenz, die Interneurone kortikospinaler Bahnen sowie die präsynaptische Hemmung der Ia – Afferenz postuliert. Dabei können einzelne Veränderungen an Synapsen sowohl kompensatorisch als auch reaktiv sein. Verschiedene Trainingsformen haben unterschiedliche Auswirkungen hinsichtlich neuroplastischer Veränderungen. Adkins et al. (2006) fanden beim Geschicklichkeitstraining Synaptogenese, Synapsenpotenzierung und Reorganisation im motorischen Kortex, bei Ausdauertraining Angiogenese im Motorkortex ohne Reorganisation und beim Krafttraining eine erhöhte Erregbarkeit der Motoneurone sowie Synaptogenese im Rückenmark ebenfalls ohne Reorganisation in den kortikalen Regionen.

Neuroplastische Veränderungen finden sich auch im Gehirn. So konnten Tsao et al (2011) nachweisen, dass sich bei Gesunden die Lokalisation des Gravitationszentrums der oberflächlichen Faszikeln des M. longissimus erector spinae im motorischen Kortex von dem der tiefen Fasern des M. multifidus unterscheidet, während es sich bei Rückenschmerzpatienten nach posterior verschiebt und es dann zu Überlappungen beider Regionen kommt.

Für die Aufrechterhaltung des Tonus der gegen die Erdschwerkraft gerichteten Muskulatur scheinen durch serotonerge Effekte an der Dendritenregion von Motoneuronen faziilitierte Plateaupotentiale von Bedeutung zu sein (Perrier & Delgado-Lezama (2005). Ein Plateaupotential ist eine anhaltende

Depolarisation, die nach einer synaptischen Erregungsübertragung für einige Sekunden bestehen bleibt. Die Depolarisation bleibt dabei erhalten, ohne dass weitere synaptische Erregungen hinzukommen oder dass experimentell Strom injiziert wird (Fuglevand et al., 2006). Als möglichen Mechanismus dieser Plateaupotentiale sehen Alburda et al. (2002) einen Kalziumeinstrom durch Kalziumkanäle, die durch Glutamat-, Acetylcholin-, Noradrenalin- und Serotoninrezeptoren geöffnet werden.

Für die Steuerung der tonischen Muskulatur sind afferente Informationsflüsse aus der Region des kraniozervikalen Übergangs von erheblicher Bedeutung. Das Gehirn ermittelt aus der Konvergenz verschiedenster Afferenzen am Vestibulariskernkomplex die Körperlage und die Kopfstellung. Nach Beyer (2009) sind diese vestibulospinalen Bahnen aber noch nicht elektrophysiologisch und neurochemisch charakterisiert wurden.

Der Nucleus vestibularis lateralis endet an den Interneuronen der Lamina VII und VIII, aber auch direkt an Alpha - Motoneuronen (Marsala et al., 2004). Die Fasern wirken auf den Extensorentonus der gleichen Seite. Der Tractus vestibularis medialis endet an den Interneuronen der gleichen Regionen wie der Tractus vestibulospinalis mit hemmendem Einfluss auf den Steckertonus und ist nach Beyer (2009) die einzige supraspinale Bahn mit direktem hemmendem Einfluss auf Alpha – Motoneurone. Der Tractus reticulospinalis medialis endet an den gleichen Interneuronen wie der vestibulospinale Trakt, der Tractus reticulospinalis lateralis dagegen an den Interneuronen, an denen die rubrospinale und die kortikospinale Bahn enden. Diese regulieren die motorische Aktivität, indem sie in die Muskelspannung und Körperhaltung eingreifen. Der Tractus reticulospinalis medialis aktiviert die myotatischen extensorischen Reflexe und hemmt die Flexorreflexe, der Tractus reticulospinalis lateralis hemmt dagegen die myotatischen extensorischen Reflexe. Über die reticulospinalen Bahnen aus den medialen Anteilen des Nucleus reticularis können die myotatischen (Dehnungs) Reflexe gehemmt werden, wenn die Muskelaktivität direkt von der Hirnrinde aus aktiviert wird. Retikuläre Zellen aus der Pons haben meist einen umgekehrten Einfluss (Beyer, 2009).

Die medialen absteigenden Bahnen enden an Interneuronen, welche die axiale und proximale Muskulatur innervieren, die lateralen absteigenden Bahnen an Interneuronen, die die distale Muskulatur der Extremitäten innervieren (Ghez, 1991).

Ältere Literatur siehe Gesamtliteraturverzeichnis

### **2.2.6. Körperbild**

Levenig et al. (2016) stellen in einem Überblick fest, dass das subjektive Körperbild bei Krebs, Gesichtsepithesen, psychischen Krankheiten und auch bei chronischen Rückenschmerzen seit einigen Jahren vermehrt in den Blickpunkt geraten ist, auch wenn eine Einordnung der Publikationen aufgrund der oftmals unklaren Terminologie und einer Fülle von Konzepten schwerfällt.

Es gibt Belege für ein verändertes oder gestörtes Körperbild bei Rückenschmerzen (Lotze & Moseley, 2007, Moseley, 2008, Flor, 2012, Lauche et al., 2012). Nach Levenig et al. (2016) wird vor allem bei chronischen Schmerzen davon ausgegangen, dass, ausgelöst durch die Lerngeschichte, Veränderungen im zentralen Nervensystem eine maladaptative Veränderung der Körperwahrnehmung und Wahrnehmungsgenauigkeit zur Folge haben (Moseley, 2008, Wand et al., 2011). So zeigten Studien, dass ein Teil der Rückenschmerzpatienten nicht in der Lage ist, den eigenen Rücken graphisch richtig darzustellen, da die propriozeptive Wahrnehmung als gestört gilt



Bedeutung ist (Diatchenko et al., 2006). Trost et al. (2015) fanden für das Katastrophisieren eine Vererblichkeit von 37 %, weisen aber gleichzeitig darauf hin, dass Katastrophisieren dennoch mehrheitlich von Umgebungsfaktoren wie dem sozialen Umfeld abhängt.

Chronischer Opiatgebrauch führt nach Untersuchungen von Doehring et al. (2013) zu einer verstärkten Methylierung des Gens von OPRM1, das den  $\mu$ -Opiatrezeptor kodiert, die nicht dosisabhängig ist. Außerdem wiesen die Autoren eine verstärkte Methylierung von LINE-1-Elementen nach, die im gesamten menschlichen Genom vorkommen. Während die Methylierung von OPRM1 keinen unmittelbaren Effekt auf die Transkription des  $\mu$ -Rezeptors hatte, verstärkte die Methylierung von LINE-1 chronische Schmerzen, was auf die Hemmung der Transkription noch nicht genau bekannter nozifensiver Genprodukte hinweist. Nach Doehring et al. (2013) kann dieser Effekt zur Entstehung der opioidinduzierten Hyperalgesie beitragen.

Im Entzündungsmodell an der Rattenpfote konnten Qi et al. (2013) zeigen, dass es in DRG-Neuronen zur DNS-Demethylierung und damit zur verstärkten Expression des Gens der an der Schmerzentstehung beteiligten Cystathionin-Betasynthetase kommt.

Weil man davon ausgehen kann, dass Schmerzen von zumindest einigen Genen beeinflusst werden (Mogil & Devor, 2004), kann ein Erbgang nicht anhand des Studiums von Kandidatengen bestimmt werden, es sind quantitative genetische Studien wie Geschwister- bzw. Familienstudien erforderlich (Plomin et al., 2006). Nielsen et al. (2008) zeigten darüber hinaus, dass es auch bei unterschiedlichen Schmerzreizen sowohl aus genetischer als auch aus umweltmedizinischer Sicht unterschiedliche Erscheinungen gibt. So waren in einer Geschwisterstudie zwar 60 % der Varianz der Schmerzausprägung bei Kältereizen, aber nur 26 % bei Hitzereizen genetisch bedingt.

Angst et al. (2012) erfassten in einer Zwillingsstudie Schmerzempfindlichkeit und analgetische Opiateffekte durch Messung von experimentellen Schmerzschwellen von Hitze und kaltem Druck (cold pressure pain), demographischen Faktoren, Depression, Angst und Schlafqualität. Eine signifikante Erbllichkeit konnte für die Druckschmerztoleranz und für die opiatvermittelte Anhebung der Schmerzschwellen für Hitze und Druck nachgewiesen werden, wobei genetische Effekte für 12 bis 60 % der Varianz ursächlich sind. Als Kovarianten wurden Alter, Geschlecht, Rasse, Bildung und Angst ermittelt.

Sowohl die Wahrnehmung von klinischem als auch experimentellem Schmerz werden durch genetische Varianten beeinflusst (Mogil, 1999, Zubieta et al., 2003, Diatchenko et al., 2005), wobei die relative Bedeutung der Genetik im Vergleich zu Umweltfaktoren noch unklar ist. Die Entwicklung von Rückenschmerzen ist oft mit einer Familienanamnese von chronischen Schmerzen verbunden (Matsui et al., 1997, Reis et al., 1999). Bruehl & Chung (2006) zeigten, dass die Funktion des endogenen Opioidsystems bei Rückenschmerzpatienten deutlich reduziert war, wenn eine positive Familienanamnese für chronische Schmerzen bestand. Yu et al. (2004) wiesen eine Polymorphismus des den  $\mu$ -Rezeptor kodierenden Gens OPRM1 nach. Nach Lötsch et al. (2005) kommt der 118A>G-Polymorphismus dieses Gens bei 12 % der Bevölkerung vor und führt zu einer schwächeren Opioidwirkung. Die dann erforderlichen höheren Dosierungen führen aber zu weniger Nebenwirkungen. Andererseits ergab eine Metaanalyse zu den Effekten der Variante A118>G von OPRM1 auf klinischen Schmerz, dass keine signifikanten Auswirkungen auf Opiatverbrauch, Schmerzstärke oder Nebenwirkungen (mit Ausnahme Übelkeit/Erbrechen) bestehen (Walter & Lötsch, 2009). Mogil (2009) kommt in einem Kommentar zu dieser Arbeit von Walter und Lötsch

(2009) zu der Einschätzung, dass bisher zu viel Vertrauen in die Aussagekraft der ersten paar Gene mit Verbindungen zu Schmerzen gesetzt wurde und die Pathologie solcher verbreiteter Schmerzen wie Rückenschmerz oder Fibromyalgie eher hinsichtlich ihrer Genetik eher der komplexen Situation des Typ-2-Diabetes als der vergleichsweise einfachen Lage bei der Makuladegeneration ähneln.

Bond et al. (1998) konnten zeigen, dass das Vorhandensein von wenigstens einem 304G – Allels die Bindungsfähigkeit und Wirksamkeit von beta-Endorphinen erhöht. Personen mit einem 304G – Allel weisen nach Fillingim et al. (2005) eine höhere Druckschmerzschwelle auf als 304A – homozygote Patienten, der Opiatbedarf während der Entbindung ist bei Patientinnen mit dem 304G – Allel signifikant erniedrigt (Landau et al., 2008). Bei Patienten mit chronischen Schmerzen sind die 304G – Varianten nach Janicki et al. (2006) seltener zu finden als bei Probanden ohne Schmerzen.

Nach Gordon & Hen (2004) haben Zwillingsstudien gezeigt, dass die individuelle Variabilität des Risikos, eine Angststörung zu entwickeln zu 30 – 50 % genetisch bedingt ist. Die Vererbbarkeit einer unipolaren Depression ist mit 40 – 70 % ebenfalls bemerkenswert (Lesich, 2004).

Mit den Fortschritten der Methoden der Gentyptisierung ist die Anzahl der Gene, die mit Schmerzempfindlichkeit und komplexen psychologischen Erkrankungen wie Depression, Angst, Stressbewältigung und Somatisierung assoziiert sind, exponentiell gestiegen. Dazu gehören Gene für COMT (Catechol-O-Methyltransferase; Wiesenfeld-Hallien & Duranti, 1987, Gursoy et al., 2003, Zubieta et al., 2003, Diatchenko et al., 2005, 2006c, Berthele, 2007, Lötsch & Geisslinger, 2007), ADRB2 (adrenerger Rezeptor beta-2; Diatchenko et al., 2006), Serotonin-Rezeptor 1A und 1B (Bondy et al., 1999, Pata et al., 2004), 5-HTT (Serotonin-Transporter 5; Herken et al., 2001, Caspi et al., 2003, Gordon & Hen, 2004, Szilagy et al., 2006), cAMP-response-element-Bindungsprotein 1 (Zubenko et al., 2003), Monoamin-Oxidase A (Deckert et al., 1999), GABA-Synthese-Enzym (Smoller et al., 2001), D2-Dopamin-Rezeptor (Lawford et al., 2003), Glukokortikoid-Rezeptor (Wust et al., 2004), Interleukin 1 alpha und beta (Yu et al., 2003, Solovieva et al., 2004, Virtanen et al., 2007), Interleukin 6 (Noponen-Hietala et al., 2005), TRPV1 und TRPA1 (transient receptor potential cation channel V1 und A1), Fettsäureaminohydrolase FAAH, GTP-cyclohydrolase-1 (Lötsch & Geisslinger, 2007), GTP-cyclohydrolase, GCH1 (Tegeder et al., 2008, Campbell et al., 2009, Doehring et al. 2009) und Gene für Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase und spannungsabhängige Kaliumkanäle (Estevez & Gardner, 2004).

GCH1 ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym bei der Bildung von Tetrahydrobiopterin (BH4) aus Guanosintriphosphat. BH4 ist ein essentieller Co-Faktor der 3 Isoformen der NO-Synthase, seine exzessive Aktivität ist mit der Entstehung von neuropathischem Schmerz verbunden, eine niedrige GCH1- Aktivität führt zu einer verminderten NO – Produktion und letztlich zu einer reduzierten Schmerzantwort (Tegeder et al., 2006). Das Vorliegen einer polymorphen Variante von CGH1 ist mit besseren Ergebnissen einer Bandscheibenoperation verbunden (Kim et al., 2010b).

FAAH ist das primäre katabole Enzym für Anandamid, das über den CB1 – Rezeptor als endogenes Opioid wirkt (Lichtman & Chapman, 2011).

Die Genvariationen für IL-1 und IL-6 sind dabei auch mit Bandscheibendegenerationen assoziiert (Virtanen et al., 2007). Kim et al. (2010) wiesen nach, dass bestimmte genetische Formen des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten mit dem Ansprechen von Bandscheibenprotrusionen auf konservative Therapien assoziiert sind.

Takeuchi et al. (2008) wiesen in einer Untersuchung zum Profil der Genexpression der Nervenwurzelligatur die gesteigerte Expression von 16 Genen in der Frühphase, von 56 Genen in der mittleren Phase von Tag 7 bis 14 und von 17 Genen in der gesamten Untersuchungszeit von Tag 2 bis 21 nach.

Die Hemmung der COMT führt beispielsweise im Tiermodell zu erhöhter Schmerzempfindlichkeit und zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch Aktivierung von beta-2/3-Rezeptoren (Nackley et al., 2006). Außerdem ist ein Fehler im Codon 158 des COMT-Gens auf Chromosom 22 mit veränderter Schmerzwahrnehmung, mit dem A118G – Polymorphismus des my- Opioid - Rezeptor – Gens OPRM1 auf Chromosom 6 (Rakvag et al., 2005, Reyes-Gibby et al., 2007), mit dem Risiko von Temporomandibularschmerzen (Diatchenko et al., 2005) und Fibromyalgie (Gursoy et al., 2003) sowie mit Suchtverhalten, kognitiven Funktionen und häufigen affektiven Erkrankungen (Oroszi & Goldman, 2004) sowie extrovertierten Ärgerverhalten („anger-out“, Bruehl et al., 2008) verbunden. George et al. (2008a, b) konnten eine Verbindung von COMT und biopsychischen Variablen zeigen: Die Verbindung von einem starken Katastrophisieren und einer niedrigen COMT – Aktivität führte zu den höchsten postoperativen Schmerzangaben. Andererseits konnten Hocking et al. (2010) in einer großen Geburtskontrollstudie keine Verbindung von COMT- Geno- oder Haplotypen und chronisch weit verbreitetem Körperschmerz nachweisen. Neuere Untersuchungen konnten bei Fibromyalgiepatienten eine genetische Verbindung von Katastrophisieren und COMT nachweisen: Patientinnen mit dem homozygoten met/met – Genotyp klagten an Tagen mit einem stärkeren Katastrophisieren auch über stärkere Schmerzen als Patientinnen mit anderen Genotypvarianten (Finan et al., 2011). COMT-Varianten führen außerdem zu geschlechtsspezifisch gesteigerten Schmerzempfindungen, bei denen Frauen schmerzempfindlicher wurden (Belfer et al., 2013). Forsberg et al. (2018) konnten eine genetische Prädisposition für stärkere Furcht vor Schmerzen bei Trägern des Val158Met – Alles der Catechol-O-Methyltransferase nachweisen.

Xu et al. (2006) konnten im Tiermodell den Untergang von Vorderhornzellen infolge von mechanischer Kompression des Rückenmarks durch Zufuhr des BDNF-Gens (brain-derived neurotrophic factor) über Adenoviren verhindern.

Die Gene FRZB, GDF5 und DIO2 steuern die enchondrale Ossifikation, sie werden auch mit der Entwicklung von Arthrosen in Verbindung gebracht (Bos et al., 2008). GDF5 kodiert ein Protein, das an Wachstums- und Reparaturprozessen beteiligt ist und die Fasergröße in Ligamenten erhöht; der Polymorphismus von GDF5 ist mit einer Bandscheibendegeneration assoziiert (Williams et al., 2011).

In einer Übersichtsarbeit zu dem Thema weisen Diatchenko et al. (2006) darauf hin, dass es allerdings keinen einzelnen Genort gibt, der Allele enthält, die notwendig oder ausreichend sind, eine komplexe Erkrankung oder Störung zu erzeugen.

Nach Untersuchungen von Dominguez et al. (2013) ist auch das HLA – System an der Ausprägung der Schmerzstärke beteiligt. Die Autoren konnten nachweisen, dass Träger des HLA DQB1\*03:02 – Haplotyps sich nach Operationen von Bandscheibenprolaps und Leistenhernie langsamer erholten und stärkere Schmerzen hatten.

P2X7 ist ein nichtselektiver Kationenkanal, der durch extrazelluläres ATP aktiviert wird. Kambur et al. (2018) konnten nachweisen, dass genetische Variationen dieses Kanals die Schmerzempfindlichkeit beeinflussen.

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

- Angst,M.S. Phillips,N.G., Drover,D.R., Tingle,M., Ray,A., Swan,G.E., Lazzeroni,L.C., Clark,J.D.  
Pain sensitivity and opioid analgesia: A pharmacogenomic twin study  
Pain 153 (2012)1397 - 1409
- Belfer,I. Segall,S.K., Lariviere,W.R., Smith,S.B., Dai,F., Slade,G.D., Rashid,N.U., Mogil,J.S. und weitere 6 Autoren  
Pain modality- and sex-specific effects of COMT genetic functional variants  
Pain 154 (2013)1368 – 76
- Denk,F. Huang,W., Sidders,B., Bithell,A., Crow,M., Grist,J., Sharma,S., Ziemeck,D., Rice,A.S.C., Buckley,N.J., McMahon,S.B.  
HDAC inhibitors attenuate the development of hypersensitivity in models of neuropathic pain  
Pain 154 (2013)1668 - 79
- Doehring,A. Oertel,B.G., Sittl,R., Lötsch,J.  
Chronic opioid use is associated with increased DNA methylation correlating with increase clinical pain  
Pain 154 (2013)15 - 23
- Dominguez,C.A. Kalliomäki,M., Gunnarsson,U., Moen,A., Sandblohm,G., Kockum,I., Lawant,E., Olsson,T. und weitere 6 Autoren  
The DQB1\*03:02 HLA haplotype is associated with increased risk of chronic pain after inguinal hernia surgery and lumbar disc herniation  
Pain 154 (2013)427 - 33
- Fillingim,R.B. Heritability of catastrophizing: the biopsychosocial model in action (commentary)  
Pain 156 (2015)357 - 8
- Forsberg,J.T. Gjerstad,J., Flaten,M.A., Aslaksen,P.M.  
Influence of catechol-O-methyltransferase Val158Met on fear of pain and placebo analgesia

- Pain 159 (2018)168 - 74
- Kambur,O. Kaunisto,M.A., Winsvold,B.S., Wilsgaard,T., Stubhaug,A., Zwart,J.A., Kalso,E., Nielsen,C.S.
- Genetic variation in P2RX7 and pain tolerance
- Pain 159 (2018)1064 - 72
- Lebe,M. Hasenbring,M., Schmieder,K., Jetschke,K., Harders,A., Epplen,J.T., Hoffjan,S., Kötting,J.
- Association of serotonin-1A and -2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms, functional recovery, and pain in patients 6 month after lumbar disc surgery
- Pain 154 (2013)377 - 84
- Mayer,J.E. Iatridis,J.C., Chan,D., Qureshi,S.A., Gottesman,O., Hecht,A.C.
- Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration
- Spine J 13 (2013)299 - 317
- Nielsen,C.S. Knutsen,G.B., Steingrimsdottir,O.A.
- Twin studies of pain
- Clin Genet 82 (2012)331 – 40
- Qi,F. Zhou,Y., Xiao,Y., Tao,J., Gu,J., Jiang,X., Xu,G.Y.
- Promoter demethylation of cystathionine-beta-synthetase gene contributes to inflammatory pain in rats
- Pain 154 (2013)34 - 45
- Sibille,K.T. Witek-Janusek,L., Mathews,H.L., Fillingim,R.B.
- Telomeres and epigenetics: Potential relevance to chronic pain
- Pain 153 (2012)1789 - 93
- Trost,Z.S. Sullivan,E.M., Vervoort,T., Avery,A.R., Afari,N.

### **2.3.2. Gene und Pharmakogenetik**

Nach oraler Applikation werden Analgetika durch die gastrointestinale Mukosa in den Portalkreislauf absorbiert und direkt in die Leber gebracht. Dabei sind absorbierte Medikamente einer Vielzahl metabolischer Enzyme in Mukosa und Leber ausgesetzt. Der Teil, der nicht in einem First-Pass-Metabolismus deaktiviert wird, kommt dann in den systemischen Kreislauf, woraus ein absorbiertes Analgetikum durch die Tight-Junctions der Blut-Hirn-Barriere diffundieren und an ZNS-Rezeptoren analgetische und Nebenwirkungen auslösen kann. Die Menge der durch die Blut-Hirn-Barriere aktiv transportierten Analgetika wird durch entgegenwirkende Mechanismen wie den P-Glykoprotein – Transporter reduziert.

Die pharmakogenetische Forschung hat gezeigt, dass SNP's (single-nucleotide polymorphism, eine an einer einzelnen Stelle auftretende Veränderung der DNS – Sequenz) von Genen von Enzymen des Metabolismus von Medikamenten, von Efflux – Transportern der Blut-Hirn-Schranke, von Zielstrukturen analgetischer Medikamente und von Stoffwechselwegen der Neurotransmitter das Potential haben, miteinander konkurrierend zur unterschiedlichen Bedarf in der Medikamentendosierung und zum individuell unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil der Analgetika beizutragen.(Smith & Muralidharan, 2010).

Zum Metabolismus von Analgetika gehören enzymkatalysierte Veränderungen ihrer chemischen Struktur, um die Wasserlöslichkeit zu steigern und ihrer Ausscheidung aus dem Körper zu erleichtern. Diese metabolischen Reaktionen werden in die der Phase I, „funktionalisierende“ Reaktionen wie Oxidation, Reduktion und Hydrolyse) und der Phase II zur Bildung wasserlöslicher Glucuronsäure-, Sulfat- und/oder Glutathion – Verbindungen zur Ausscheidung über die Nieren unterteilt. In einigen Fällen führt die Metabolisierung zur Bildung aktiver Metabolite wie von Morphin-6-Glucuronid aus Morphin, Morphin aus Codein und des M1-Metaboliten aus Tramadol. Aktive Metaboliten können aber auch zum Nebenwirkungsprofil von Analgetika beitragen wie beim Metabolismus von Pethidin (Meperidine), Morphin und Hydromorphon zu ihren neuroexzitatorischen Metaboliten Norpethidin, Morphin-3-Glucuronid und Hydromorphon-3-Glucuronid (Smith & Muralidharan, 2010).

Die Cytochrom P450 (CYP) Superfamilie von Enzymen katalysiert den Phase 1 – Metabolismus einer Vielzahl endogener und exogener Moleküle, wovon die sechs Isoformen CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP2E1 und CYP2A6 für den Metabolismus klinisch genutzter Medikamente von signifikanter Bedeutung sind. Für den Metabolismus von Analgetika spielt CYP2D6 eine wichtige Rolle. Funktionell führt die Präsenz einer Allelvariante in einer speziellen CYP – Isoform zu einer der 4 medikamenten-metabolisierender Phänotypen: schlechte Metabolisierer (PM- poor metaboliser), mäßige Metabolisierer (IM – intermediate metaboliser), extensive Metabolisierer (EM – extensive metaboliser) und schnelle Metabolisierer (UM – ultrarapid metaboliser), wobei die den Normalfall darstellenden EMs über wenigstens ein funktionelles Allel verfügen. Der PM – Phänotyp hat das Risiko, bereits bei normaler Dosierung schwere Nebenwirkungen oder eine Toxizität bei fehlender / geringer Wirksamkeit zu entwickeln, während UM's zur Erreichung therapeutischer Plasmakonzentrationen höhere Dosierungen brauchen. Nach Smith & Muralidharan (2010) beträgt die Häufigkeit von PM unter Kaukasiern (7 – 11 %) > afrikanische Amerikaner und Latinos > Inder > Südost- und Ostasiaten > Chinesen, Koreaner und Japaner (0 – 1,2 %). Der UM – Phänoptyp ist am

häufigsten bei schwarzen Äthiopiern und Saudiarabern (16 – 20 %) > Sizilianer, Italiener, Spanier, andere Mittelmeervölker und Türken > kaukasischen und afrikanischen Amerikanern > europäischen Kaukasiern (1 – 2 %).

Die Phase 2 des Medikamentenmetabolismus wird durch Enzyme der UGT (Uridin-diphosphoglucuronosyltransferase) – Superfamilie katalysiert, die aus 2 Hauptklassen, UGT1A und UGT2, mit insgesamt 15 Isoformen besteht und von denen UGT2B7 eine Schlüsselrolle im Metabolismus von Opioiden, NSAR und Antikonvulsiva spielt.

Efflux-Transporter in Blut-Hirn-Schranken haben sich entwickelt, um das Gehirn vor Toxinen zu schützen. Die meisten dieser Transporter gehören zur ABC-Transporter – Familie, die 2010 aus 49 Mitgliedern in den 7 Unterfamilien A bis G bestehen. Allein von dem ABC-Transporter P-Glycoprotein, der für den Transport von Antidepressiva, Steroiden, Digoxin und Zytostatika wichtig ist, sind mehr als 50 SNP's bekannt. (Smith & Muralidharan, 2010).

Viele starke Opioidanalgetika binden an den Mu – Opioidrezeptor. Von dem diesen Rezeptor codierenden Gen sind bisher mehr als 1800 Varianten bekannt. Die klinische Bedeutung des OPRM1 A118G – Genotyps wird in einer Metaanalyse allerdings wieder in Frage gestellt (Walter & Lotsch, 2009). Nach Daher et al. (2013) sind Mutationen dieses Gens mit einer verminderten Opioidwirksamkeit und einem verstärkten Suchtrisiko verbunden, in einer zentralbrasilianischen Population fand sich das G-Allel in 16 %, Die Träger dieses Allels unterschieden sich von den anderen Probanden lediglich durch einen stärkeren Tabakkonsum (Daher et al., 2013). In einem Update zeitieren Nielsen et al. (2015) 2 Arbeiten, die fanden, dass Träger 118G-Allels (GG) mehr Morphin benötigen als Träger des AA-Allels (Chou et al., 2006, Reyes-Gibby et al., 2006). Für die Kombination Tramadol – Acetaminophen (Paracetamol) fanden Liu & Wang (2012) eine im Vergleich zu AA signifikant verminderte analgetische Wirkung bei den Allel-Typen AG und GG.

Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) katalysiert den Metabolismus endogener Katecholamin-Neurotransmitter wie Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, die eine wichtige Rolle in der nozizeptiven Signaltransduktion und Analgesie spielen. Eine SNP auf Position 158 führt zu einer 3 – 4 fachen Reduktion der COMT – Aktivität, die mit einem verminderten Morphinbedarf verbunden ist. Der Mechanismus, durch den eine verminderte COMT-Aktivität mit einem verminderten Opioidbedarf verbunden ist, ist nach Smith & Muralidharan (2010) multifaktoriell und hat potentielle Effekte auf verschiedenen Ebenen der Schmerzleitung.

Lokalanästhetika und Antiarrhythmika wie Mexiletin erzielen ihre schmerzlindernde Wirkung durch die Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle in sensorischen Nerven, können aber durch ihre Wirkung auf Natriumkanäle in motorischen Nerven, im Herzen und im Gehirn auch eine Reihe unerwünschter Effekte haben. Von den bisher identifizierten 9 Natriumkanälen werden Nav1.3, 1.7, 1.8 und 1.9 hauptsächlich in sensorischen Nerven exprimiert. Mutationen des den Nav1.7 kodierenden Gens SCN9A können entweder zu völliger Schmerzempfindlichkeit oder zu einem familiären chronischen Schmerzsyndrom führen (Smith & Muralidharan, 2010).

Ältere Arbeiten siehe Gesamtliteraturverzeichnis

Daher, M.

Costa, F.M.M., Neves, F.A.R.

Genotyping the mu-opioid receptor A118G polymorphism using the real-time amplification refractory mutation system: allele frequency distribution among Brazilians  
Pain Pract 13 (2013) 614 - 20

Liu, Y.G.

Wang, W.S.

Human mu-opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen

cambination tablets (ultracet) in oxaliplatin-induced painful neuropathy  
Cancer 118 (2012)1718 – 25  
Nielsen,L.M: Olesen,A.E., Branford,R., Christrup,L.L., Sato,H., Drewes,A.M:  
Assiciation between human pain-related genotypes and  
variability in opioid analgesia: an updated review  
Pain Pract 15 (2015)580 - 94

### **2.3.3. Gene und Rückenschmerzen**

In einer Zwillingsstudie kommen MacGregor et al. (2004) zu dem Ergebnis, dass Nackenschmerzen zu 68 % und Rückenschmerzen zu 35 % genetisch bedingt sind.

In einer Studie an 509000 Individuen kamen Freidin et al. (2019) zu der Schlussfolgerung, dass an Rückenschmerzen mindestens zwei starke genetische Achsen beteiligt sind. Die eine bezieht sich auf strukturelle bzw. anatomische Faktoren wie Bandscheibenprobleme oder anthropometrische Probleme, die andere auf psychologische Komponenten der Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung. Die genetische Struktur von Rückenschmerzen ist extrem komplex und überlagert sich mit einer genetischen Prädisposition von biopsychosozialen Risikofaktoren.

Zadro et al. (2017) untersuchten das familiäre Vorkommen von Rückenschmerzen und fanden, dass die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 2 Jahren Rückenschmerzen zu entwickeln, wenn einer von zwei Zwillingen Rückenschmerzen hat, bei 20 % liegt, bei eineiigen Zwillingen sogar bei 50 %.

Kim & Schwartz (2010a) kommen in einem Review zu der Einschätzung, dass es zwingende Beweise dafür gibt, dass interindividuelle Unterschiede in der Schmerzempfindlichkeit und das Risiko, chronische Schmerzsyndrome zu entwickeln, genetisch determiniert sind. Obwohl die Liste vermutlicher Schmerzgene wächst, leiden Assoziationsstudien darunter, Ergebnisse schlecht replizieren zu können. Akkurate Ergebnisse erfordern ein rigoroses Studiendesign, große homogene Studienpopulationen und präzise Phänotypen. Die Autoren verweisen in diesem Zusammenhang darauf, dass es beispielsweise mindestens 5 verschiedene ethnische Gruppen mit soweit verschiedenen Allelvariationen gibt, die nicht in genetischen Assoziationsstudien vermischt werden dürfen: Europäer und westlich des Himalayas lebende Asiaten, Ostasiaten, südlich der Sahara lebende Afrikaner, Bewohner von Papua-Neuguinea und Melanesien und amerikanische Ureinwohner.

Genomweite Assoziationsstudien beruhen auf der Theorie „häufige Krankheiten – häufige genetische Variationen“ (Altschuler et al., 2008). Diese Theorie besagt, dass multiple häufige Polymorphismen (minor Allelfrequenz > 0,5 – 1,0 %) mit geringer Effektgröße zu häufigen Erkrankungen prädisponieren. Je geringer die Effektstärke allerdings ist, desto größer müssen Studien- und Kontrollpopulationen werden. Der nächste Schritt war die Exom-Sequenzierung, die die Aufdeckung vererblicher Erkrankungen erleichtert, aber nur etwa 1 % des Genoms abdeckt. Mit der technischen Weiterentwicklung und der Senkung der Kosten ist mit der Sequenzierung des gesamten Genoms zu rechnen (Eskola et al., 2014).

Es gibt Hinweise darauf, dass Rückenschmerzen in einigen Familien gehäuft auftreten (Postacchini et al., 1988, Varlotta et al., 1991, Battie et al., 1995, Matsui et al., 1997), Sambrook et al. (1999) identifizierten einen spezifischen genetischen Beitrag zu Rückenschmerzen. Die Vererbbarkeit von Rückenschmerzen liegt in Zwillingsstudien zwischen 51 % (Battie et al., 2007) und 74 % (Sambrook et al., 1999).

Suri et al (2021) führten eine genomweite Assoziationsstudie mit 100.811 Teilnehmern durch und verglichen deren Ergebnisse mit einer unabhängigen Probe aus der UK – Biobank. Es wurden keine Assoziationen zur Nutzung von Leistungen des Gesundheitswesens gefunden. Ein Genort war mit radikulären Schmerzen assoziiert (rs146153280:C>G, OR = 1,17), konnte aber in der Biobank nicht repliziert werden. Mit einer Spinalkanalstenose assoziiert und auch repliziert war ein anderer Locus auf Chromosom 2, der GFPT1, NFU1 und AAK1 überspannte, führende Variante rs13427243:G>A.

In einer Übersicht über mit Bandscheibendegeneration verbundenen genetischen Polymorphismen (Mayer et al., 2013) werden Polymorphismen der Gene von Vitamin-D-Rezeptor, Aggrecan, Kollagen Typ IX, Asporin, MMP3 und IL-6 als wichtige funktionelle Varianten herausgearbeitet. Rajasekaran et al. (2016) stellen allerdings die Validität bisheriger Studien zur Assoziation von genetischen Polymorphismen und Bandscheibendegeneration in Frage, da in deren Untersuchungsgut diese Assoziationen je nach Altersverteilung, Gruppengröße und Einschlusskriterien wechselten.

In einem systematischen Review fanden Erskola et al. (2013) 48 Studien mit wenigstens einer Assoziation zwischen einem genetischen Marker und Bandscheibendegeneration, meist jedoch auf einem schwachen Evidenzniveau. Eine moderate Evidenz wurde für ASPN (D-Wiederholung), COL11A1 (rs 1676486), GDF5 (rs 143383), SKT (rs 16924573), THBS2 (rs 9406328) und MMP9 (rs 17576) gefunden.

Nach Rajasekaran et al. (2013a) stehen Einrisse/Spaltbildungen der Bandscheiben in Verbindung mit SNP's von AGC1 und ADAMTS5 (hochsignifikant) und signifikant mit SNP's der Gene von NGFB, IL-1B, IL-18RAP und MMP-10. Bandscheibendegenerationen sind hochsignifikant mit einem SNP von NGFB und signifikant mit GLI-1 verbunden, während Schädigungen der Endplatten mit einem SNP von MMP-13 verbunden sind. Dagegen fanden die Autoren keine Signifikanzen für Assoziationen mit SNP's von COL-9, SKT, CHST-3, CILP, IGFR, SOXp, BMP, MMP 2-12, ADH-2, IL-1RN und COX-2.

In einer neueren Studie untersuchten Rajasekaran et al. (2016) die Zuverlässigkeit von Arbeiten zu genetischen Assoziationen zur Bandscheibendegeneration und stellt diese in Frage, da Standardisierungen der Beschreibung der Degeneration, der Auswahl von Phänotypen und das Studiedesign uneinheitlich seien.

Freidin et al. (2021) beschreiben für Personen europäischer Abstammung mit chronischen Rückenschmerzen für Männer 2 und für Frauen 7 nichtüberlappende genom-weite signifikante Loci. Bei Männern fand sich in 4 unterschiedlichen Kohorten ein spezifischer Locus auf Chromosom 10 nahe dem SPOCK2-Gen. Die durch einzelne Nukleotid-Polymorphismen erklärbare Vererbbarkeit war bei Frauen stärker vertreten. Die genetische Korrelation zwischen den Geschlechtern nahm mit zunehmendem Alter ab. Die genetische Komponente von chronischen Rückenschmerzen in der UK Biobank zeigte damit eine milde Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

Valtchinov et al. (2021) untersuchten prolabierte Bandscheiben von 414 Patienten und verglichen diese mit 925 Kontrollpersonen und fanden folgende signifikante Verbindungen zu Bandscheibendegenerationen: Alter (OR 1,130), rs143383 (OR 1,951) und rs3737821 (OR 2,701). Außerdem hatte eine neue Korrelation von Varianten, rs143383/rs763110, eine OR von 7,933.

Eine Bandscheibendegeneration wurde mit 2 Polymorphismen, TaqI und FokI, des **Vitamin D – Rezeptor**-Gens (Jones et al., 1998, Videman et al., 1998, 2001, Kawaguchi et al., 2002) und einer einzelnen Insertion/Deletion eines Nukleotids des Gens der MMP-3, der Matrixmetalloproteinase-3, verbunden (Takahashi et al., 2001). Als Polymorphismen des Vitamin-D-Rezeptors (VDR) wurden im Zusammenhang mit Bandscheibendegeneration FokI und TaqI extensiv studiert. Videman et al. (1998) fanden in einer Kohorte von 170 Männern bei Trägern des ff-Genotyps von FokI eine um 9,3 % verminderte Signalintensität und einen um 6,9 % erhöhten Degenerationsscore im Vergleich zu Trägern von FF. Dieser Zusammenhang wurde von Eser et al. (2010) bestätigt. Das t – Allel von TaqI ist mit einem 30 %igen Rückgang der mRNA im Vergleich zum normalen T – Allel verbunden, Folge ist eine verminderte Sulfation von Glucosaminglycan während der Proteoglycansynthese (Corvol et al., 1981, Beck & Silve, 2001). Interessanterweise ist die Verbindung dieser Mutation und der Degeneration der Bandscheiben bei jüngeren Erwachsenen unter 40 stärker (Kawaguchi et al., 2002, Cheung et al., 2006). Nach Mayer et al. (2013) beträgt die Prävalenz des t-Allels bei Chinesen 3,7 %, bei Japanern 13 % und 33 % bei Finnen. Yuan et al., (2010) fanden in einer chinesischen Population ein Allel, das in synergistischer Weise mit beruflicher Exposition von Verdrehen und Beugen das Risiko für eine Bandscheibendegeneration steigert.

In einer Metaanalyse kommen Xu et al (2012a) allerdings zu der Schlussfolgerung, dass es keinen signifikanten Zusammenhang eine Polymorphismus des Vitamin D- Rezeptorgens ((TaqI, FokI, ApaD) mit einer Bandscheibendegeneration gibt.

Lazary et al. (2013) konnten zeigen, dass die Kraft der Rückenmuskulatur mit dem VDR - Singel-Nucleotid-Polymorphismus (rs 3782905) und dem „G“ – Allel verbunden sind.

Eine Veränderung im **Aggrecan – Gen** wurde mit mehrsegmentalen schweren degenerativen Bandscheibenveränderungen bei Frauen assoziiert (Battie & Videman, 2006). In der ACAN – Region, die für die CS1-Domäne des Aggrecans kodiert, finden sich 16 – 33 Paar-Wiederholungen (tandem repeats); Individuen mit weniger Wiederholungen haben weniger Chondroitinsulfatketten, was den intradiskalen Druck vermindert und zu einer vorzeitigen Degeneration führen kann (Doege et al., 1997, Cs-Szabo et al., 2002, Roughley et al., 2006, 2006a). Studien von Kawaguchi et al. (1999) und Kim et al. (2011a) weisen darauf hin, dass diese Polymorphismen mit 21 Allelen besonders im Altersbereich unter 40 Jahren von Bedeutung sind, auch eine Studie aus dem Iran fand eine Verbindung von weniger Tandemwiederholungen mit einer Bandscheibendegeneration verbunden (Mashayekhi et al., 2010). Solovieva et al. (2007) fanden in einer finnischen Population vermehrte Degeneration bei 26 Allelen.

Cong et al. (2010) konnten nachweisen, dass die Bildungsrate von Aggrecan bei Gesunden signifikant höher ist als die bei Patienten mit symptomatischer Bandscheibenherniation, außerdem fanden die Autoren Verbindungen zur Verteilung des Polymorphismus des Aggrecan – Gens VNTR.

In einer Metaanalyse kommen Xu et al. (2012a) zu der Aussage, dass es einen gesicherten Zusammenhang zwischen kürzeren VNTR-Allelen und einer Bandscheibendegeneration gibt.

**Asporin**, ein nah mit Decorin und Biglycan verwandtes Proteoglycan, unterstützt und reguliert Signalmoleküle. Typischerweise besitzt es am N-Terminal 13 Aspartatsäurewiederholungen, polymorphe Varianten können 9 – 20 Aspartatwiederholungen haben (Lorenzo et al., 2001, Kizawa et al., 2005). Kizawa et al. (2005) konnte eine Verbindung zur Entstehung von Arthrosen für den Polymorphismus mit 14 Aspartatwiederholungen (D14) nachweisen, Song et al. (2008c) gelang dies in einer Metaanalyse bei Populationen aus China und Japan für die Bandscheibendgeneration. Die Autoren beobachteten bei Trägern des Allels D14 im Vergleich zu denen mit D13 mit zunehmendem Alter einen Anstieg der Spiegel von Asporin mit gleichzeitiger Reduktion von Kollagen Typ II und Aggrecan in der Bandscheibe, was auf die Hemmung von TGF beta zurückgeführt wird (Nakajima et al., 2007). **CILP** (cartilage intermediate layer protein) hemmt TGF beta und beeinflusst die Synthese von Aggrecan und Kollagen Typ II. bei einem Polymorphismus dieses Gens mit Bildung des Risikoallels C bindet und hemmt dieses TGF beta, was in einer japanischen Population mit einem erhöhtem Risiko für eine Bandscheibendegeneration verbunden war (Seki et al., 2005, Min et al., 2009,2010). Bei anderen Ethnien (Finnen, Chinesen) war dieser Effekt allerdings nicht nachweisbar (Virtanen et al., 2007a).

Die bedeutsamste genetische Veränderung des gens des **Kollagens Typ I** ist der Sp1 – Polymorphismus der Region COL1A1, wobei das T-Allel zur vermehrten Bildung von alpha1 (I) – Ketten führt, das Resultat ist eine erhöhte Knochenbrüchigkeit und eine verminderte Belastbarkeit der Bandscheiben (Pluijm et al., 2004). Klinisch wurden diese Ergebnisse von Videman et al. (2009) und Tilkeridis et al. (2005) bestätigt.

Polymorphismen im Gen COL6A1 des **Kollagens Typ VI** sind mit Verknöcherungen in den Ligg. flavum und longitudinale posterior verbunden (Kong et al., 2007).

Mutationen der Gene des **Kollagen Typ IX** beeinflussen sowohl beim Menschen als auch im Mausmodell die Bandscheibendegeneration. Sowohl die Überexpression eines mutierten alpha1 (IX) – Kollagens als auch ein inaktives COL9A3 führen zu einer beschleunigten Bandscheibendegeneration (Kimura et al., 1996, Jim et al., 2005, Boyd et al., 2008). Nach Mayer et al. (2013) gibt es 2 Polymorphismen, Trp2 und Trp3, die beim Menschen in COL9A2 bzw. COL9A3 gefunden wurden. Annunen et al. (1999) fanden bei 6 von 157 Patienten mit Radikulärsyndromen Trp2, aber bei keiner der 174 Kontrollprobanden. Diese Befunde wurden von Jim et al. (2005) bei 804 Chinesen bestätigt, das Risiko einer Bandscheibenprotrusion war bei Patienten mit Trp2 vervierfacht (Altersgruppe 30 – 39 Jahre) bzw 2,4-fach (40 – 49 Jahre), wobei 20 % der Probanden diesen Polymorphismus zeigten. In zwei finnischen Populationen wurde Trp3 bei 24 % der Patienten und 9 % der Kontrollen bzw. 12,3 % und 4,7 % gefunden (Annunen et al., 1999, Paasilta et al., 2001).. Die Expression des Trp2 – Allels von COL9A2 führt zu einem signifikant verminderten Schwellungsdruck der Bandscheiben (Aladin et al., 2007). Bagheri et al. (2016) untersuchten im Iran Gesunde und Patienten mit lumbaler Bandscheibendegeneration und fanden, dass Trp3 bei 17,5 % der Gesunden und bei 26,9 % der Patienten mit Bandscheibendegeneration zu finden war (OR 1,72). Bei Männern fand sich eine 5,8-fache Wahrscheinlichkeit, eine Bandscheibendegeneration zu entwickeln, wenn der Typ Trp3 vorlag (OR 5.82).

Im Gen COL11A2 des **Kollagen Typ XI** wurde eine Sequenzvariation identifiziert, die mit einer Verknöcherung des hinteren Längsbandes (Maeda et al., 2001) und einer lumbalen Spinalkanalstenose (Noponen-Hietala et al., 2003) assoziiert ist. Urano et al. (2008) berichten über die Verbindung von einem Polymorphismus des IGF1R (insulin-like growth factor-1 Rezeptor) – Gens mit der Degeneration von Bandscheiben, was zur Rolle dieses Rezeptors im Knorpelstoffwechsel passt.

**Thrombospondine (THBS)** spielen eine wichtige Rolle bei der Homöostase der MMP's und bei der Bandscheibendegeneration. Valdes et al. (2005) konnten diese Zusammenhänge für Polymorphismen von THBS2 und COMP, einer Untergruppe von Thrombospondinen, nachweisen.

**SPARC** (secreted protein, acidic, and rich in cysteine), auch als **Osteonectin** oder BM-40 bezeichnet, ist ein für die Gewebmodellierung und die Reaktion auf Verletzungen wichtiges Protein (Bradshaw & Sage, 2001), das sowohl in Zellen des Nucleus als auch des Anulus nachgewiesen wurde und dessen Bildung mit zunehmendem Alter und zunehmender Bandscheibendegeneration abnimmt (Gruber et al., 2004). Im Modell der SPARC- Null- Maus konnten Millecamps et al. (2011) zeigen, dass im Alter von 3 Monaten Bewegungen Beschwerden verursachten, mit zunehmendem Alter entwickelten die Tiere eine Überempfindlichkeit auf Kältestimuli im unteren Rücken und den unteren Extremitäten, die auf Morphin, nicht jedoch auf Dexamethason oder Gabapentin reversibel reagierte. In einer Folgestudie konnten Millecamps et al. (2012) nachweisen, dass SPARC-Null-Mäuse früher und ausgeprägter als Wildtypen Bandscheibendegenerationen mit axialem und ausstrahlenden Schmerzen entwickeln. **MMP-1** – die Aktivität der Metalloproteinase 1 wird durch eine Guanininsertion gesteigert (Fujimoto et al., 2002). Song et al. (2008d) fanden jedoch statt einer erwarteten vermehrten Degeneration, dass Individuen ohne die Insertion von Guanin ein 1,5-fach erhöhtes Risiko einer Bandscheibendegeneration aufweisen.

Jacobsen et al. (2013) konnten nachweisen, dass das MMP-1 re 1799750 2G – Allel mit vermehrten Rückenschmerzen, Radikulärsyndromen und einer stärkeren Behinderung nach Bandscheibenprolaps verbunden ist. **MMP-2** : Individuen mit einem CC – Genotyp haben höhere MMP-2 – Spiegel als die der Genotypen TT oder CT. Junge Träger des Genotyps CC haben ein dreifach erhöhtes Risiko schwerer Bandscheibendegeneration (Dong et al., 2009).

Eine Verbindung zwischen einem Polymorphismus der **MMP-3** und Bandscheiben-degeneration wurde von Takahashi et al. (2001) beschrieben, in einer japanischen Population hatten Träger von einer oder zwei Allelen mit 5 Adeninwiederholungen (A5) ein erhöhtes Degenerationsrisiko. Diese Befunde wurden von mehreren Forschergruppen (Valdes et al., 2005, Yuan et al., 2010, Omair et al., 2013) bestätigt.

Das seltene Allel rs17576 von **MMP-9** ist mit einer schlechten Erholung und Schmerzlinderung bei Rückenschmerzen assoziiert (Bjorland et al. (2017).

Als **TIMP** ( tissue inhibitors of metalloproteinases), wird eine Gruppe von Proteasehemmern bezeichnet, die an spezifischen MMPs oder ADAMTs ( a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) wirkt. C124T, ein SNP bei TIMP-1, ist nach Untersuchungen von Valdes et al. (2005) mit degenerativen Prozessen der LWS verbunden.

Eine Verbindung besteht zwischen der Degeneration der Bandscheibe und einem Polymorphismus des **Interleukin – 1** Genortes (Solovieva et al., 2004a,b) Ein höheres Risiko für Rückenschmerzen und eine längere Dauer von Rückenschmerzen wurden für verschiedene Polymorphismen der Gene für IL-1 alpha und beta und für den IL-1 – Rezeptorantagonisten beschrieben (Lötsch & Geisslinger, 2007). Polymorphismen im IL-1 alpha- Gen mit dem Risikoallel T zeigten in mehreren Studien ein erhöhtes Risiko für Bandscheibendegeneration (Solovieva et al., 2004a, Virtanen et al., 2007, Videman et al., 2009, Eskola et al., 2010). Mayer et al. (2013) weisen auf einen interessanten Gen – Gen – Effekt in der Interaktion von Polymorphismen in IL-1 beta und dem Trp3 Allel von COL9A3 hin, der mit einer

verstärkten Bandscheibendegeneration verbunden ist (Solovieva et al., 2006). Omair et al. (2013) fand SNPs von IL-1 A, die die Besserung von Schmerz und Behinderung beeinflussten.

Die Assoziation von Veränderungen im **IL-6 – Gen** und Bandscheibendegeneration sowie Radikulärsyndromen wurde von Noponen-Hietala et al. (2005) nachgewiesen. Dies bestätigt die Beobachtung von Geiss et al. (1997), die bei Patienten mit bleibenden Schmerzen trotz Bandscheibenoperation eine dauerhafte Erhöhung der IL-6 – Spiegel fanden. Der GGGG - Haplotyp des IL-6 – Gens zeichnet sich durch eine längere Schmerzdauer und längere Arbeitsunfähigkeitszeiten aus, während es keine Unterschiede in der Stärke von Schmerz oder Behinderung gibt (Karppinen et al., 2008a). Karppinen et al. (2008) konnten die Assoziation des gleichzeitigen Auftretens von Veränderungen im MMP-3 – Gen und im IL-1A – Gen und Modic – II – Veränderungen nachweisen. Eskola et al. (2010) konnten eine Verbindung zwischen dem GCG-Haplotyp und Bandscheibendegeneration bei dänischen Mädchen, nicht aber bei Jungen nachweisen, was aber möglicherweise an der geringen Gruppengröße liegt (Mayer et al., 2013).

**IL-18** Omair et al. (2013) fanden in einer Analyse der Verbindung individueller SNPs eine Verbindung von IL-18 rs1420100 mit schwerer Degeneration von mehr als einer Bandscheibe. Die SNPs rs 917997 und rs 1420106 beeinflussten den Behandlungserfolg hinsichtlich schmerzbezogener Behinderung.

**PARK2** (Parkinson protein 2, E3 ubiquitin protein ligase) ist ein Gen, das das Protein Parkin encodiert, welches Teil des Multiprotein-E3-Ubiquitinligasekomplexes ist. Dieser markiert unerwünschte oder geschädigte Eiweißverbindungen mit Ubiquitin, damit diese proteosomally abgebaut werden können (Kay et al., 2010). Williams et al. (2012) konnten eine Verbindung eines Polymorphismus dieses Gens mit der Bandscheibendegeneration zeigen.

**PSMB9** (Proteasome subunit beta type 9) encodiert ein Proteosom, das nicht benötigte oder beschädigte Proteine in einem ATP/Ubiquitin-abhängigen Prozess nichtlysosomal spaltet. Nach Williams et al. (2012) ist ein Polymorphismus dieses Gens mit einer verstärkten Bandscheibendegeneration verbunden.

**COX-2** : Valdes et al (2005) konnte in einer Kohorte von 750 Frauen eine Verbindung zwischen einem SNP des COX-2 – Gens und einer Bandscheibendegeneration nachweisen.

Eine Verminderung persistierender Rückenschmerzen wurde für einen Polymorphismus des die Tetrahydrobiopterinsynthese steuernden Gens der GTP-Cyclohydrolase-1 GCH1 nachgewiesen (Tegeeder et al., 2006).

**GIRK** (G-protein coupled inwardly rectifying potassium channels) bestimmen die Wirksamkeit der durch die Aktivierung von Opiatrezeptoren vermittelten Analgesie. Bruehl et al. (2013a) konnten nachweisen, dass SNPs des GIRK-Gens mit verminderter Schmerztoleranz und vermehrten Rückenschmerzen verbunden sind.

Das Allel rs1799971 von **OPRM1** ist nach Untersuchungen von Bjorland et al. (2017) mit einer besseren Erholung von Rückenschmerzen verbunden.

Baumbauer et al. (2020) konnten nachweisen, dass der COMT-rs4680-Genotyp mit dem Risiko der Entwicklung chronischer Rückenschmerzen verbunden ist.

Ältere Literatur siehe Gesamtliteraturverzeichnis

- Bagheri,M.H. Honarpisheh,A.P., Yavarian,M., Alavi,Z., Siegelman,J., Valtchinov,V.I.  
MRI phenotyping of COL9A2/Trp2 and COL9A3/Trp3 alleles in lumbar disc disease. A case control study in south-western Iranian population reveals a significant Trp3-disease association in males  
Spine 41 (2016)1661 - 7
- Baumbauer,K.M. Ramesh,D., Perry,M., Carney,K.B., Julian,T., Glidden,N., Dorsey,S.G., Strakweather,A.R., Young,E.E.  
Contribution of COMT and BDNF genotype and expression to the risk of transition from acute to chronic low back pain  
Clin J Pain 36 (2020)430 - 9
- Bjorland,S. Roe,C., Moen,A., Schistad,E., Mahmood,A., Gjenstad,J.  
Genetic predictors of recovery in low back and lumbar radicular pain  
Pain 158 (2017)1456 - 60
- Bruehl,S. Denton,J.S., Lonergan,D., Koran,M.E., Chont,M., Sobey,C., Fernando,S., Bush,W.S., Mishra,P., Thornton-Wells,T.A.  
Associations between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphisms and pain-related phenotypes  
Pain 154 (2013a)2853 - 9
- Eskola,P.J. Lemmelä,S., Kjaer,P., Solovieva,S., Männikö,M., Tommerup,N., Lind-Thompsen,A., Husgafvel-Pursiainen,K., Cheung,K.M.C., Chan,D., Samartzis,D., Karppinen,J.  
Genetic association studies in lumbar disc degeneration: a systematic review  
PLoS One 7 (2012)11:e49995
- Eskola,P.J. Männikö,M., Samartzis,D., Karppinen,J.  
Genom-wide association studies of lumbar disc degeneration – are we there yet?  
Spine J 14 (2014)479 - 82
- Freidin,M.B. Tsepilov,Y.A., Palmer,M., Karssen,L.C., Suri,P., Aulchenko,Y.S., Williams,F.M.K.  
Insight into the genetic architecture of back pain and its risk factors from a study of 509,000 individuals

- Pain 160 (2019)1361 - 73
- Freidin,M.B. Tsepilov,Y.A., Stanaway,I.B., Meng,W., Hayward,C., Smith,B.H., Khoury,S., Parisien,M. und weitere 9 Autoren
- Sex- and age-specific genetic analysis of chronic back pain
- Pain 162 (2021)1176 – 87  
doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002100
- Lazary,A. Bozsodi,A., Somhegy,A., Varga,P.P.
- Vitamin D receptor polymorphisms are associated with muscle performance
- Proceedings of the 28<sup>th</sup> annual meeting of the North America Spine Society, New Orleans, Louisiana, October 9 – 12, 2013;
- Spine J 13 (2013) Suppl 9S:22S – 23 S
- Mayer,J.E. Iatridis,J.C., Chan,D., Qureshi,S.A., Gottesman,O., Hecht,A.C.
- Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration
- Spine J 13 (2013)299 - 317
- Millemcamps,M. Tajerian,M., Naso,L., Sage,H., Stone,L.S.
- Lumbar intervertebral disc degeneration associated with axial and radiating low back pain in ageing SPARC-null mice
- Pain 153 (2012)1167 - 79
- Omair,A. HoldenM., Lie,B.A., Reikeras,O., Brox,J.L.
- Treatment outcome of chronic low back pain and radiographic lumbar disc degeneration are associated with inflammatory and matrix degrading gene variants: a prospective genetic association study
- BMC Musculoskelet Disord 14 (2013)105
- Rajasekaran,S. Kanna,R.M., Reddy,R.R., Natesan,S., Raveendran,M., Cheung,K.M.C., Chan,D., Kao,P.Y.P., Yee,A., Shetty,A.P.
- How reliable are the reported genetic associations in disc degeneration?
- Spine 41 (2016)1649 – 60
- Rajasekaran,S. Kanna,R.M., Senthil,N., Raveendran,M., Cheung,K.M.C., Chan,D., Subramaniam,S., Shetty,A.P.

Phenotype variations affect genetic association studies of degenerative disc disease: conclusions of analysis of genetic association of 58 single nucleotide polymorphisms with highly specific phenotypes for disc degeneration in 332 subjects

Spine J 13 (2013a)1309 - 20

+Suri,P.

Stanaway,I.B., Zhang,Y., Freidin,M.B., Tsepilov,Y.A., Carrell,D.S.,Williams,F.M.K., Aulchenko,YS. und weitere 5 Autoren

Genome-wide association studies of low back pain and lumbar spinal disorders using electronic health record data identify a locus associates with lumbar spinal stenosis

Pain 162 (2021)2263 – 72  
doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002221

Valtchinov,V.I.

Zhai,B.K., Hida,T., Lacson,R., Raja,A., Hatabu,H., Khorasani,R.

A case-control study of major genetic predisposition risk alleles in developing DDD in the northeast US population: effects of gene-gene interactions

Spine 46 (2021)1526 – 33 doi.org:  
10.1097/BRS.0000000000004104

Williams,F.M.

Bansal,A.T., van Meurs,J.B. et al  
Novel genetic variants associated with lumbar disc degeneration in Northern Europeans. A metaanalysis of 4600 subjects

Ann Rheum Dis 72 (2012)1141 - 8

Xu,G.

Mei,Q., Zhou,D., Wu,J., Han,L.

Vitamin D receptor gene and aggrecan gene polymorphism and the risk of intervertebral disc degeneration – a meta analysis

PLoS One 7 (2012)e50243

Zadro,J.R.

Shirley,D., Sanchez-Romera,J.F., Ordonana,J.R., Ferreira,P.H.

Does familial aggregation of chronic low back pain affect recovery? A population-based twin study

Spine 42 (2017)1295 - 1301

### 2.3.4. Epigenetik

Unter Epigenetik versteht man den Mechanismus der Interaktion von Umwelt und Genen. Im Vergleich mit dem Genom ist das Epigenom dynamisch, es unterscheidet sich in unterschiedlichen Entwicklungsstadien und Zelltypen und kann durch Umweltfaktoren und extrazellulären Stimuli beeinflusst werden. Die auffallendsten krankheitsassoziierten epigenetischen Veränderungen findet man bei Krebs (Eskola et al., 2014).

Als Epigenetik werden verschiedenartige und dynamische Prozesse bezeichnet, die die Genexpression unabhängig von der DNS-Sequenz beeinflussen und dazu dienen, Umweltsignale auf das fixierte Genom zu übertragen. Sie beinhaltet im Wesentlichen drei Prozesse. Die stabilste epigenetische Modifikation des Genoms besteht in der Methylierung der DNS. Eine andere Art der Veränderung des Genoms besteht in der Beeinflussung des Histons, eines Proteins, um das die DNS gewickelt ist und mit dem zusammen sie das Chromatin bildet. Diese Veränderungen geschehen über die Amino-Endigungen des Histonproteins und beeinflussen die Zugänglichkeit und Expression von Genen. Bei der dritten Form epigenetischer Regulation wird die Genexpression posttranskriptional durch micro-RNS beeinflusst (Sibille et al., 2012).

Die covalente Modifikation der DNS durch Methylierung stellt dabei einen kritischen epigenetischen Mechanismus dar, der die Genexpression regelt, die durch zunehmende Methylierung gehemmt und durch eine verminderte Methylierung gesteigert wird (Stone & Szyf, 2013). Während der Gestation erwerben verschiedene Gewebe spezifische Muster an DNS-Methylierung, die durch Regulation der Genomfunktion die Identität des jeweiligen Zelltyps sichern (Razin & Szyf, 1984). Lange nahm man an, dass diese gewebsspezifischen Methylierungsmuster konstant sind, da man davon ausging, dass die DNS keine Methylgruppen durch aktive Demethylierung verlieren konnte. Inzwischen ist klar, dass die Methylierung der DNS de facto ein reversibles biologisches Signal ist (Ramchandani et al., 1999). Im Unterschied zum genetischen Code wird die DNS-Methylierung durch Erfahrungen beeinflusst und ist durch pharmakologische oder andere therapeutische Interventionen potentiell reversibel.

Die Arbeitsgruppe um Stone in Montreal konnte an Mäusen zeigen, dass 6 Monate nach einer Nervenverletzung mit neuropathischen Schmerzen eine verminderte DNA – Methylierung im Frontalhirn nachweisbar wird. In einer weiteren Untersuchung dieser Gruppe (Gregoire et al., 2017) konnte durch die Applikation des Methylgruppen abgebenden S-Adenylmethionins neuropathischer Schmerz und depressives Verhalten reduziert werden kann und der Verlust der DNA-Methylierung im Frontalhirn der Mäuse aufgehoben wurde.

Zu den in letzter Zeit entdeckten Prozessen gehören epigenetisch verursachte Verminderungen der Funktion GABAerger Synapsen in schmerzverarbeitenden Regionen des Hirnstamms bei chronischer Entzündung und neuropathischem Schmerz (Zhang et al., 2011b) und bei chronischen Rückenschmerzen die durch Methylierung erfolgende epigenetische Abschaltung des Gens für das Matrixprotein SPARC, das eigentlich einen vorzeitigen Verschleiss von Bandscheiben bei Menschen und Mäusen verhindern soll (Tajerian et al., 2011). Wang et al. (2011c) konnten zeigen, dass die Methylierung der DNS im Rückenmark eine Rolle bei peripheren Nervenverletzungen spielt.

Lebe et al. (2013) analysierten die Genexpression für die Serotoninrezeptoren 5HTR1A und 5HTR2A unter dem Einfluss der Stressoren Schmerzstärke nach Bandscheibenoperation und Geschlecht und fanden, dass Frauen, die ein A-Allel des SNP (single nucleotide polymorphism) 1438A/G hatten, unter Schmerzen eine signifikant stärkere Depressivität entwickelten als diejenigen mit dem GG-Typ.

In den letzten Jahren hat die Genetik durch die Erforschung von Telomerveränderungen und **epigenetischen Prozessen** wesentliche Fortschritte gemacht (siehe Sibille et al., 2012). So konnte gezeigt werden, dass Umweltbedingungen biologische Prozesse beeinflussen. So beschleunigt chronischer Stress die Verkürzung von Telomeren (Epel, 2009). Epigenetische Reaktionen auf die

Umwelt verbinden stressige Erfahrungen mit biologischen Verläufen, was das Potential beinhaltet, dass epigenetische Prozesse das individuelle Schmerzempfinden beeinflussen. Veränderungen des Epigenoms geschehen zwar separat, beeinflussen aber das Zusammenspiel bei der Ausprägung des Genoms über die Lebensspanne und können sowohl die Verletzlichkeit als auch die Widerstandsfähigkeit unter chronischen Schmerzbedingungen verstärken (Mathews.& Janusek, 2011). Ereignisse sowohl in der äußeren (Arbeit , Bildung, soziale Beziehungen, Umwelt usw.) als auch inneren (Rasse, Geschlecht, Gesundheitszustand, Vorstellungen usw.) Umgebung können (1) zu einer beschleunigten Zellalterung beitragen, was sich in Telomerverkürzungen zeigt, und (2) epigenetische Veränderungen verursachen, die letztendlich die genomische Regulation der peripheren und zentralen Schmerzverarbeitung beeinflussen (Weaver et al., 2004, Sibille et al., 2012).

Nach Eskola et al. (2014) wurden bis 2013 noch keine epigenomweiten Assoziationsstudien für die Bandscheibendegeneration durchgeführt. Bei Arthrosepatienten wurden von Fernandez-Tajes et al. (2013) 91 unterschiedlich methylierte Genregionen gefunden.

Williams et al. (2012) fand bei einer Bandscheibendegeneration unterschiedlich methylierte Allele in der Promotorregion des PARK2 – Gens, Tajerian et al. (2011) konnten zeigen, dass der SPARK (secreted protein, rich in cysteine)- Promoter bei Menschen und Mäusen mit zunehmender Bandscheibendegeneration stärker methyliert wird.

In einer interessanten Studie an eineiigen Zwillingen konnten Gombert et al. (2017) zeigen, dass die Methylierung eines CpG-Dinucleotids in der Promoterregion von TRPA1 nicht nur mit der Schwelle für hitzeinduzierten Schmerz, sondern auch für die Druckschmerzschwelle negativ korreliert ist, wobei die Methylierungsrate bei Frauen höher als die bei Männern ist.

Mittlerweile gibt es Ansätze, epigenetische Prozesse zu nutzen oder zu beeinflussen. Die Acetylierung von Lysinresten von **Histonen** entspannt Chromatinstrukturen, stabilisiert Enzyme für die Remodellierung von Chromatin, einschließlich von Transkriptionsfaktoren (Shahbazian & Grunstein, 2007) und fördert transkriptionelle Verlängerungen (Saunders et al., 2006). Dieser Prozess wird durch das dynamische Zusammenspiel von Histon-Acetyltransferasen und Histon-Deacetylasen (HADC) kontrolliert. Histon-Deacetylasen gerieten erstmals in das Zentrum wissenschaftlichen Interesses, als ihre Bedeutung für die Onkologie entdeckt wurde; ihre Hemmung weist chemotherapeutische Effekte auf (Maeda et al., 2000a, Bolden et al., 2006). Einige Forschergruppen konnten zeigen, dass verschiedene HADC- Inhibitoren eine analgetische Wirkung bei entzündlichem Schmerz besitzen (Chiechio et al., 2009,2010, Bai et al., 2010, Zhang et al., 2011b). Denk et al. (2013) konnten eine Beteiligung von Histonen auch an neuropathischem Schmerz nachweisen.

Ältere Literatur siehe Gesamtliteraturverzeichnis

Eskola,P.J.

Männikkö,M., Samartzis,D., Karppinen,J.

Genom-wide association studies of lumbar disc degeneration – are we there yet?

Spine J 14 (2014)479 - 82

Fernandez-Tajes,S.

Soto-Hermida,A., Vazquez-Mosquera,M.E. et al

Genome-wide DNA methylation analysis of articular chondrocytes reveals a cluster of osteoarthritic patients

Gombert,S. Ann Rheum Dis 2013 mar 16 (e pub befor of print)  
Rhein,M., Eberhardt,M., Münster,T., Bleich,S., Leffler,A.,  
Frieling,H.

Epigenetic divergence in the TRPA1 promoter correlates with  
pressure pain thresholds in healthy individuals

Pain 158 (2017)698 - 704

Gregoire,S. Millecamps,M., Naso,L., do Carmo,S., Cuello,A.C., Szyf,M.,  
Stone,L.F.

Therapeutic benefits of the methyl donor S-  
adenosylmethionin on nerve injury-induced mechanical  
hypersensitivity and cognitive impairment in mice

Pain 158 (2017)802 - 10