

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Krankheitsmechanismen  
neuropathischer Schmerzen: ein  
Ausblick**

Baron R, Stengel M, Maag R

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2006; 7 (2), 9-15

Homepage:

**www.kup.at/**

**JNeuroINeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

# 76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen  
Gesellschaft für Neurochirurgie



**2025**  
1.–4. Juni  
**HANNOVER**

[www.dgnc-kongress.de](http://www.dgnc-kongress.de)

Im Spannungsfeld zwischen  
Forschung und Patientenversorgung

**PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!**



Deutsche  
Gesellschaft für  
Epileptologie



# 64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

**10.–13. Juni 2026**  
**Würzburg**



# Krankheitsmechanismen neuropathischer Schmerzen: ein Ausblick\*

M. Stengel, R. Maag, R. Baron

Neuropathische Schmerzen, d. h. Schmerzen nach einer Schädigung des peripheren oder zentralen Nervensystems, stellen sich klinisch charakteristischerweise durch brennende Spontanschmerzen, einschließende Schmerzattacken und evozierte Schmerzen dar. Eine Vielzahl unterschiedlicher Pathomechanismen, die zu einer geänderten peripheren, spinalen und supraspinalen Signalverarbeitung führen, ist für die Schmerzentstehung im peripheren und zentralen Nervensystem verantwortlich. Dennoch sind die zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten des neuropathischen Schmerzes immer noch unzureichend. Daher wurde ein „mechanismenbasiertes Konzept“ entwickelt, in dem versucht wird, Schmerzen anhand der zugrundeliegenden Pathomechanismen zu analysieren und einzuordnen. Das neu gewonnene Wissen über die Mechanismen, die zur Schmerzentstehung beitragen, und die dazu passenden Symptome sollen in Zukunft eine Einteilung der Schmerzpatienten nach den zugrundeliegenden Pathomechanismen ermöglichen. So könnte man Schmerzpatienten, bei Kenntnis der jeweiligen zugrundeliegenden Mechanismen, mit Medikamenten behandeln, die selektiv an den geschädigten Systemen angreifen, und so einen individuellen Therapieplan für diese Patienten ausarbeiten. Dieser Artikel soll zunächst die Grundlagen für die neue „mechanismenbasierte“ Klassifikation vermitteln und den Leser darüber hinaus dazu anregen, neuropathischen Schmerz als klinische Entität zu sehen und nicht nur als eine Erfassung einzelner Krankheitsstadien.

**Schlüsselwörter:** neuropathischer Schmerz, Pathomechanismen, neuroplastische Veränderungen, mechanismen- und symptombasierte Klassifikation, pharmakologische Therapie

**Mechanisms of Neuropathic Pain.** Neuropathic pain syndromes, i. e., pain after a lesion of the peripheral or central nervous system, are clinically characterised by spontaneous pain (ongoing, paroxysms) and evoked types of pain (hyperalgesia, allodynia). A variety of distinct pathophysiological mechanisms in the peripheral and central nervous system operate in concert: In some patients the nerve lesion triggers molecular changes in nociceptive neurons that become abnormally sensitive and develop pathological spontaneous activity. These phenomena may lead to heat hyperalgesia, cold hyperalgesia and sympathetically maintained pain. Moreover, inflammatory reactions of the damaged nerve trunk induce nociceptor ectopic activity causing spontaneous pain. The hyperactivity in nociceptors in turn induces secondary changes (hyperexcitability) in processing neurons in the spinal cord and brain. This central sensitisation causes input from mechanoreceptive A-fibers to be perceived as pain (mechanical allodynia). Neuroplastic changes in the central pain modulatory systems (inhibitory or facilitatory) may lead to further hyperexcitability. Other patients have severe spontaneous pain in combination with profound sensory loss but no hyperalgesia or allodynia. The pain is due to spontaneous activity in deafferented central neurons.

The treatment of neuropathic pain is still unsatisfactorily. Therefore, a new hypothetical concept was proposed in which pain is analysed on the basis of underlying mechanisms. The increased knowledge of pain-generating mechanisms and their translation into symptoms and signs may in the future allow a dissection of the mechanisms that operate in each patient. If a precise clinical phenotypic characterisation of the neuropathic pain patient is combined with a selection of drugs acting on those particular mechanisms, it should ultimately be possible to design optimal treatments for the individual patient.

This review will discuss the conceptual framework of the novel mechanism-based classification and will encourage the reader to see neuropathic pain as a clinical entity rather than a compilation of a single disease states. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2006; 7 (2): 9–15.

**Key words:** neuropathic pain, pathophysiological mechanisms, neuroplastic changes, mechanism- and symptom-based assessment, rational pharmacological treatment

Traditionell wurde Ärzten beigebracht, Patienten auf der Basis der Lokalisation einer Schädigung und der zugrunde liegenden Pathologie zu untersuchen und zu klassifizieren. Ein Vorgehen, das sich für das Verständnis der Pathophysiologie vieler Krankheiten, z. B. der bakteriellen Meningitis oder der Osteoarthritis als sehr wertvoll erwiesen hat. Bei den meisten dieser Erkrankungen ist Schmerz nur ein Begleitsymptom, das nach geeigneter Therapie sistiert. Es gibt allerdings auch andere Erkrankungen, die nicht kausal therapiert werden können und bei denen der Schmerz zur vordringlichen Beschwerde wird und nicht nur ein Zusatzsymptom darstellt, wie z. B. bei der postherpetischen Neuralgie (PHN).

Bei chronischen Schmerzzuständen – besonders bei neuropathischen Schmerzen, welche durch Schädigungen des sensorischen Nervensystems entstehen – ist eine Klassifi-

kation der Erkrankungen nach anatomischen Gesichtspunkten oftmals nicht ausreichend. Obwohl es große Unterschiede in der Ätiologie dieser Erkrankungen gibt, zeigen sie doch häufig gemeinsame klinische Phänomene, z. B. tritt eine schmerzhafte Berührungsempfindlichkeit (Allodynie) sowohl bei Patienten mit PHN als auch bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (PNP) auf. Andererseits können unterschiedliche Symptome bei ein und derselben Krankheit vorliegen, z. B. einschließende Schmerzattacken und evozierte Schmerzen, z. B. bei der PHN. Zusätzlich überschreiten neuropathische Schmerzen häufig ein bestimmtes anatomisches Ausbreitungsgebiet (z. B. das der Wurzel oder des peripheren Nerven), sodaß die ursprüngliche Klassifikation, die ausschließlich auf der anatomischen Lokalisation der Krankheit beruht, für diese Krankheitsbilder nicht geeignet erscheint.

Diese Beobachtungen führten zu der Frage, ob nicht eine neue, andere Strategie, Schmerzen nach den zugrundeliegenden Pathomechanismen [1] zu klassifizieren, besser wäre, um in Zukunft geeignetere Therapiemöglichkeiten für jeden einzelnen Patienten zu finden [2, 3]. Das bessere Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen des neuropathischen Schmerzes und die Möglichkeit neuer Therapiealternativen auf Rezeptorebene verlangen nach einem neuen Therapiekonzept. In diesem Artikel werden einige wichtige neuronale Mechanismen, die bei der Entstehung des neuropathischen Schmerzes eine Rolle spielen, diskutiert, und es wird versucht, Parallelen zwi-

\* Unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG BA 1921) und das Bildungsministerium für Forschung und Bildung (BMBF) innerhalb des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS, 01EM 0504) und Pfizer Deutschland (unrestricted educational grant).

Aus der Sektion Neurologische Schmerzforschung und Therapie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Ralf Baron, Leiter der Sektion Neurologische Schmerzforschung und Therapie, Stellvertretender Direktor der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, D-24105 Kiel, Schittenhelmstraße 10;  
E-Mail: r.baron@neurologie.uni-kiel.de

schen sensorischen Symptomen (Tab. 1), die mit klinischen Tests erfaßt werden können, und den zugrundeliegenden Pathomechanismen zu ziehen.

### Neuropathischer Schmerz – was ist das?

Neuropathische Schmerzen sind chronische Schmerzen, die nach einer Schädigung sensorischer Systeme im peripheren oder zentralen Nervensystem entstehen [4]. Dabei können ganz unterschiedliche Beschwerdebilder auftreten, die oft nicht auf eine einzige Ätiologie oder spezifische Schädigung zurückgeführt werden können. Klinisch sind neuropathische Schmerzen durch brennende Spontanschmerzen, einschießende Schmerzattacken und evozierte Schmerzen (Allodynie, Hyperalgesie) charakterisiert (Tab. 1). Chronischer neuropathischer Schmerz ist im klinischen Alltag weit verbreitet und verschlechtert die Lebensqualität betroffener Patienten stark. Die meisten dieser Schmerzsyndrome lassen sich in vier ätiologische Hauptklassen einteilen (Tab. 2): Schmerzen nach fokalen oder generalisierten peripheren Nervenschädigungen, Schmerzen nach Läsionen im zentralen Nervensystem oder Schmerzen bei komplexen neuropathischen Erkrankungen.

### Pathophysiologie des neuropathischen Schmerzes

In den letzten Jahren ist durch die Analyse von Tiermodellen und experimentellen und klinischen Untersuchungen am Menschen das Verständnis über die Pathomechanismen neuropathischer Schmerzen weiter gewachsen. Man versucht nun, diesen Pathomechanismen klinische Symptome zuzuordnen, um neue medikamentöse Therapiestrategien zu finden. Die unterschiedlichen Pathomechanismen werden im folgenden dargestellt.

#### Periphere Sensibilisierung

##### Sensibilisierung und ektope Aktivität in primär afferenten Nozizeptoren

Ein Schmerzempfinden wird physiologischerweise durch Aktivität in peripheren unmyelinisierten C-Faser- und dünn-myelinisierten A $\delta$ -Faser-Nozizeptor-Afferenzen ausgelöst. Die Nozizeptoren besitzen normalerweise keine Ruheaktivität und werden erst durch einen adäquaten nozizeptiven Stimulus erregt. Nach einer peripheren Nervenschädigung kommt es jedoch zu einer Sensibilisierung und Überempfindlichkeit dieser Neurone und einer pathologischen Ruheaktivität. Diese pathologischen Veränderungen werden begleitet von molekularen und zellulären Veränderungen der peripheren Nozizeptorafferenz.

**Tabelle 1:** Definition und Untersuchung negativer and positiver sensorischer Symptome bei neuropathischen Schmerzen

	Symptom	Definition	Untersuchung Bedside-Test	Erwartete pathologische Antwort
Negativsymptome	Hypästhesie	Reduzierte Empfindung nichtschmerzhafter Reize	Bestreichen der Haut mit Pinsel oder Watteträger	Reduzierte Wahrnehmung, Taubheit
	Pallhypästhesie	Reduzierte Empfindung eines Vibrationsreizes	Applikation der Stimmgabel über Knochen oder Gelenk	Reduzierte Wahrnehmungsschwelle
	Hypalgesie	Reduzierte Empfindung schmerzhafter Reize	Berühren der Haut mit PinPrick	Reduzierte Wahrnehmung, Taubheit
	Thermhypästhesie	Reduzierte Empfindung eines Warm- oder Kaltreizes	– Berührung der Haut mit kalten Gegenständen (z. B. 10 °C, Metallrolle, Tipptherm, Wasserglas, Acetonspray) – Berührung der Haut mit warmen Gegenständen (z. B. 45 °C, Metallrolle, Tipptherm, Wasserglas)	Reduzierte Wahrnehmung
Spontane Empfindung Spontanschmerz	Parästhesie	Nichtschmerzhafte anhaltende kribbelnde Empfindung (Ameisenlaufen)	– Intensität (0–10) – Fläche in cm <sup>2</sup>	–
	Einschießende Schmerzattacke	Elektrisierende Schocks von Sekunden Dauer	– Anzahl pro Zeit – Intensität (0–10) – Schwelle	–
	Oberflächlicher Schmerz	Schmerzhafte anhaltende Empfindung, oft brennend	– Intensität (0–10) – Fläche in cm <sup>2</sup>	–
Evozierter Schmerz	Mechanisch-dynamische Hyperalgesie/Allodynie	Normalerweise nichtschmerzhafter leichter Reiz auf der Haut löst Schmerz aus	Bestreichen der Haut mit Pinsel oder Watteträger	Scharfer, brennender oberflächlicher Schmerz in der primären betroffenen Zone mit Ausdehnung in die umliegenden gesunden Areale (sekundäre Zone)
	Mechanisch-statische Hyperalgesie	Normalerweise nichtschmerzhafter leichter statischer Druck auf der Haut löst Schmerz aus	Leichter Fingerdruck auf der Haut	Dumpfer Schmerz in der primären betroffenen Zone
	Mechanisch-punktförmige Hyperalgesie	Normalerweise leicht stechender, nichtschmerzhafter Reiz auf der Haut löst Schmerz aus	Berühren der Haut mit PinPrick, scharfem Zahnstocher oder steifem Von-Frey-Haar	Scharfer, stechender oberflächlicher Schmerz in der primären betroffenen Zone mit Ausdehnung in die umliegenden gesunden Areale (sekundäre Zone)
	Kältehyperalgesie	Normalerweise nichtschmerzhafter Kaltreiz auf der Haut löst Schmerz aus	Berührung der Haut mit kalten Gegenständen (z. B. 10 °C, Metallrolle, Tipptherm, Wasserglas, Acetonspray)	Schmerzhafte, oft paradox brennende Temperaturempfindung in der primären betroffenen Zone
	Hitzehyperalgesie	Normalerweise nichtschmerzhafter Warmreiz auf der Haut löst Schmerz aus	Berührung der Haut mit warmen Gegenständen (z. B. 45 °C, Metallrolle, Tipptherm, Wasserglas)	Schmerzhafte, brennende Temperaturempfindung in der primären betroffenen Zone

**Tabelle 2:** Klinisch-ätiologische Einteilung neuropathischer Schmerzsyndrome

<b>Fokale periphere schmerzhaftes Neuropathien</b>	<b>Generalisierte schmerzhaftes Neuropathien (Polyneuropathien)</b>
– Engpaßsyndrome	– Diabetes mellitus
– Chronische Radikulopathien	– Alkohol
– Postdissektomiesyndrom	– Amyloidose
– Posttraumatische Neuropathie (territoriales neuropathisches Schmerzsyndrom)	– Multiples Myelom
– Phantomschmerz – Stumpfschmerz	– AIDS-Neuropathie
– Akuter Herpes zoster – post-zosterische Neuralgie	– Hypothyreose
– Trigeminus-Neuralgie	– Dominant erbliche sensorische Neuropathie
– Diabetische Mononeuropathie	– Guillain-Barré-Syndrom (kurzzeitiger Muskelschmerz)
– Ischämische Neuropathie	– Morbus Fabry
– Polyarteriitis nodosa	– Bannwarth-Syndrom (Borrelien-Infektion)
– Neuralgische Schulteramyotrophie	– Vitamin-B-Mangel
<b>Komplexe neuropathische Erkrankungen</b>	– Toxisch: Chemotherapeutika, anti-retrovirale Substanzen, Cyclosporin, FK 506, Thalidomid, Phenytoin, Chloramphenicol, Metronidazol, Gold, Arsen, Thallium
– Komplexes regionales Schmerzsyndrom Typ I und II (Sympathische Reflexdystrophie, Kausalgie)	<b>Zentrale schmerzhaftes Neuropathien</b>
	– Multiple Sklerose
	– Hirninfarkt (v. a. Thalamus, Hirnstamm)
	– Querschnittsläsion
	– Parkinson-Syndrom
	– Schmerzhaftes epileptische Anfälle

zen, getriggert durch die periphere Nervenschädigung (Abb. 1A). Dabei können beispielsweise primär afferente C-Nozizeptoren durch Expression spannungsabhängiger Natriumkanäle ektope Nervenimpulse generieren. Durch die Anhäufung von Natriumkanälen kommt es zu einer Erniedrigung des Membranpotentials und damit zur Überaktivität [5]. Zwei spannungsabhängige Natriumkanäle, Na(v)1.8 und Na(v)1.9, werden selektiv in den primär afferenten Nozizeptoren exprimiert. Ein embryonaler Natriumkanal, Na(v)1.3, wird dagegen nur in geschädigten Neuronen hochreguliert. Ein charakteristisches Muster hochregulierter Natriumkanäle ist im Tiermodell an geschädigten primär afferenten Nozizeptoren nachweisbar. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine ektope Aktivität in afferenten Neuronen bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen, da bei diesen Patienten eine Therapie mit dem Natriumkanalblocker Lidocain zu einer Schmerzreduktion führt [6]. Weitere Studien sollten darauf abzielen, spezifische, isotypische Natriumkanalblocker zu finden, um einen selektiven therapeutischen Angriffspunkt zu schaffen [7].

Nach einer peripheren Nervenschädigung kommt es allerdings nicht nur zu einer Anhäufung von Natriumkanälen in den geschädigten Neuronen in der Peripherie, sondern auch in den Neuronen des Spinalganglions. Pathologische Membraneigenschaften innerhalb der Spinalganglien sind von besonderem therapeutischem Interesse, da diese außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegen und somit gut therapeutisch zu erreichen sind [8].

Schädigungen an peripheren Nerven führen ebenfalls zu einer Hochregulierung verschiedener Rezeptorproteine in der Zellmembran, von denen einige nur geringfügig unter

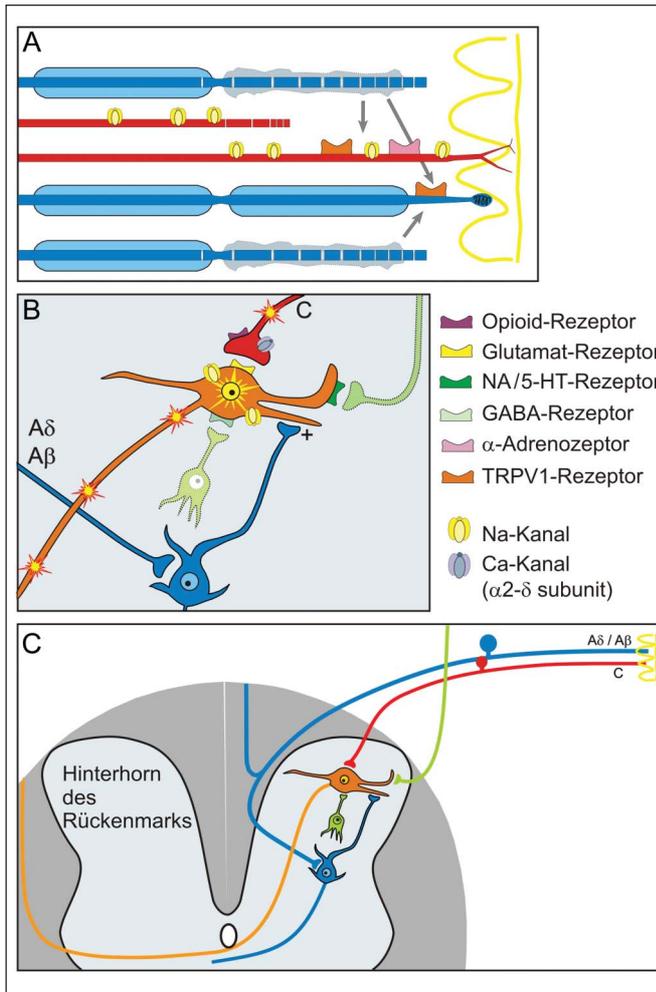
physiologischen Bedingungen exprimiert werden. Z. B. kommen Vanilloid-Rezeptoren (TRPV1; TRP – „ion channels of transient receptor potential family“) vorwiegend auf afferenten Nozizeptoren vor und können durch Capsaicin aktiviert werden. Physiologischerweise nimmt dieser Rezeptor einen Hitzeschmerz (> 43 °C) wahr [9]. Im Tiermodell kommt es nach einer partiellen Nervenschädigung oder nach einem durch Gabe von Streptozotocin hervorgerufenen Diabetes mellitus durch die Schädigung zu einer Herunterregulierung von TRPV1 auf vielen geschädigten Afferenzen, allerdings auch zu einer Expression von TRPV1 auf nichtgeschädigten C- und A-Fasern (Abb. A) [10, 11]. Neuere Studien haben gezeigt, daß es auch zu einer Hochregulierung von TRPV1-Rezeptoren in verletzten Zellen der Spinalganglia kommt [12]. Die Theorie, daß die Hochregulierung von TRPV1-Rezeptoren zu einer C-Nozizeptor-Sensibilisierung und den damit assoziierten Symptomen der Hitzehyperalgesie führt, wird durch die Tatsache untermauert, daß Mäuse, denen das Gen für den TRPV1-Rezeptor fehlt, nach einer Gewebeschädigung keine Hyperalgesie entwickeln [9, 13]. Jedoch scheint die Hochregulierung des TRPV1-Rezeptors nicht die einzige Ursache für die Ausbildung einer Hitzehyperalgesie nach einer Nervenverletzung darzustellen. Nach einer partiellen Schädigung des Nervus ischiadicus entwickelten „Wildtyp-Mäuse“ und Mäuse, denen das Gen für den TRPV1-Rezeptor fehlt, eine vergleichbare, andauernde, verstärkte Antwort auf mechanische und thermische Reize [9].

Der TRPV4-Rezeptor, der physiologischerweise durch Wärme über 30 °C aktiviert wird, spielt in der Ausbildung einer mechanischen Hyperalgesie, infolge der Gabe des Chemotherapeutikums Taxol induzierten schmerzhaften Polyneuropathie der dünn- und unmyelinisierten Fasern eine entscheidende Rolle. Die Gabe eines „antisense“ Oligodeoxynukleotids für das Gen des TRPV4-Rezeptors in den Subarachnoidalraum, welcher die Bildung des TRPV4-Rezeptors in sensorischen Neuronen vermindert, beseitigte die mechanische Hyperalgesie bei diesen Ratten [14].

Bei Patienten mit postherpetischer Neuralgie, die eine Hitzehyperalgesie entwickelt haben, wird der Schmerz durch topische Applikation des Vanilloid-Rezeptor-Agonisten Capsaicin oder durch Histamin verstärkt. Dies zeigt eine erhöhte Empfindlichkeit der Nozizeptoren für Capsaicin und Histamin in dem betreffenden Areal an [15, 16], vermutlich verursacht durch eine veränderte Rezeptorexpression. Bei Erythromelalgie-Patienten, die das klassische Bild der Nozizeptorsensibilisierung zeigen (brennende Schmerzen und Hitzehyperalgesie), haben mikroneurographische Aufzeichnungen sensibilisierte C-Nozizeptoren nachgewiesen [17].

Untersuchungen an temperatursensitiven Ionenkanälen haben einen kalt- und mentholsensitiven TRP-Kanal (TRPM8) beschrieben, der in einem Temperaturbereich von 8–28 °C aktiviert wird [18]. Dieser Rezeptor wird auf Neuronen mit kleinem Durchmesser im Spinalganglion exprimiert [19]. Eine Hochregulierung oder eine erhöhte Öffnungsfrequenz dieses Ionenkanals nach einer peripheren Nervenschädigung könnte zu einer Sensibilisierung der kältesensiblen Nozizeptoren führen und dadurch zu einer Kältehyperalgesie [20].

Eine Läsion peripherer Nerven kann die Afferenzen chemisch gegenüber noradrenergen Substanzen sensibilisieren. Dadurch kommt es zu einer pathologischen Interaktion



**Abbildung 1:**  
**A.** Schematische Darstellung peripherer Veränderungen an primär afferenten Neuronen nach einer partiellen Nervenläsion, die zu einer peripheren Sensibilisierung führen. Die beiden oberen und das untere Axon sind verletzt und degeneriert, die beiden mittleren Axone sind unverletzt und haben noch Verbindungen zu den peripheren Endorganen (z. B. der Haut). Durch die Nervenläsion kommt es zu einer Expression von Na-Kanälen auf den geschädigten Fasern. Zusätzlich werden Faktoren, wie der „nerve growth factor“ (Nervenwachstumsfaktor), der bei der Wallerschen Degeneration eine Rolle spielt, in der Umgebung der geschädigten Fasern (Pfeil) freigesetzt und führen so zu einer weiteren Expression von Kanälen und Rezeptoren (z. B. Na-Kanal, TRPV1-Rezeptor; Adrenorezeptoren) auf primär unverletzten Fasern.  
**B.** Die pathologische Ruheaktivität in afferenten C-Nozizeptoren führt zu einer zentralen Sensibilisierung sekundär afferenter Hinterhornneurone, die dadurch übersensibel reagieren (Stern im orangenen Neuron). Dadurch können durch Impulse aus niederschweligen A $\beta$ -Berührungsaferenzen (blaues Neuron, ausgelöst durch leichte Berührung oder punktuelle Stimuli) zentrale nozizeptive Neurone aktiviert werden und so zu einer Schmerzempfindung (mechanisch-dynamische oder -punktate Allodynie) führen. Mehrere prä- (Opioidrezeptoren; Ca-Kanäle) und postsynaptische (Glutamat-, NA/5-HT-, GABA-Rezeptoren, Na-Kanäle) molekulare Strukturen sind an der zentralen Sensibilisierung beteiligt. Inhibitorische Interneurone und absteigende, modulierende Kontrollsysteme (grünes Neuron) sind nach einer partiellen Nervenläsion in ihrer Funktion gestört und führen durch eine Enthemmung oder eine Förderung der Neurone im Hinterhorn zur weiteren zentralen Sensibilisierung.  
**C.** Schematische Darstellung der primär afferenten Fasern und ihrer Verbindungen zum Hinterhorn des Rückenmarks. Die schmerzleitenden C-Fasern (rot) enden an Neuronen (orange) in den äußeren Laminae, werden dort umgeschaltet und projizieren weiter im Tractus spinothalamicus. Nichtnozizeptive myelinisierte A-Fasern projizieren in weiter innen gelegene Laminae. Das zweite Neuron ist ein sog. „wide dynamic range neuron“ (WDR), d. h. es erhält direkten synaptischen Input von nozizeptiven Fasern, aber auch vielfachen synaptischen Input von myelinisierten A-Fasern (nichtscherzhafte Informationen; blaue Neurone). Dabei üben GABAerge Interneurone (grüne Neurone) physiologischerweise einen hemmenden Einfluß auf die WDR-Neurone aus. Zusätzlich werden die WDR-Neurone durch absteigende Bahnen (hellgrüne Endigungen) beeinflusst. (modifiziert nach [52])

tion zwischen sympathischen und afferenten Neuronen am Ort der Nervenläsion. Geschädigte, primär nozizeptive Neurone exprimieren noradrenerge Rezeptoren ( $\alpha_1$ - und insbesondere  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren) (Abb. 1A), sodaß aus sympathischen Fasern freigesetztes Noradrenalin die Afferenzen nachhaltig aktivieren kann. Die Vorstellung der pathologischen adrenergen Kopplung zwischen sympathischen, postganglionären Fasern und afferenten Neuronen ist der Grund für den Einsatz von Sympathikusblockaden (Grenzstrangblockaden mit Lokalanästhetika oder regionale Guanethidin-Blockaden) bei Schmerzsyndromen wie dem CRPS (complex regional pain syndrome – komplexes regionales Schmerzsyndrom) [21, 22].

Neue Medikamentengruppen, die spezifisch temperatursensitive Rezeptoren oder Adrenorezeptoren auf Schmerzneuronen blockieren, wären geradezu ideal, um spezifische Symptome, wie Temperatur- und „sympathisch unterhaltenen“ Schmerz zu reduzieren.

Weitere Studien haben gezeigt, daß nicht nur verletzte Nervenfasern Schmerz weiterleiten, sondern daß auch primär unverletzte Fasern, die in partiell geschädigten Nerven mit verletzten Nervenfasern zusammenlaufen, an der Schmerzentstehung beteiligt sein können [23]. Wachstumsfaktoren, wie z. B. der „nerve growth factor“, die bei der Wallerschen Degeneration aus den Markscheiden freigesetzt werden, können durch Ausschüttung von TNF- $\alpha$  („tumour necrosis factor“, Tumornekrosefaktor- $\alpha$ ) und durch Expression von Ionenkanälen und Rezeptoren (z. B. Na-Kanäle, TRPV1-Rezeptoren, Adrenorezeptoren,

[Abb. 1A]) zu veränderten Eigenschaften an primär unverletzten Afferenzen führen [24]. Weitere Studien sollten sich mit diesen veränderten Eigenschaften primär unverletzter Axone beschäftigen, da diese Neurone noch mit peripheren Organen verbunden sind und auf diese Weise eine entscheidende Rolle bei der Genese des neuropathischen Schmerzes darstellen könnten.

#### Entzündung bei neuropathischen Schmerzen

Nach einer Nervenläsion wandern „aktivierte Makrophagen“ aus den umliegenden Blutgefäßen in die Nerven und die Spinalganglien ein und setzen proinflammatorische Zytokine frei, vor allem TNF- $\alpha$  [25]. Diese Mediatoren induzieren eine ektope Aktivität am Ort der Verletzung, sowohl in verletzten als auch in primär unverletzten angrenzenden Nozizeptoren [26]. Patienten mit entzündlichen Neuropathien, z. B. Neuropathien bei Vaskulitiden oder bei HIV, leiden charakteristischerweise unter einem proximal lokalisierten Tiefenschmerz und paroxysmalen Schmerzattacken. In Nervenbiopsien dieser Patienten hat man eine Hochregulierung von COX2 und proinflammatorischen Zytokinen beobachtet [27]. Bei Patienten mit CRPS hat man in der Flüssigkeit, die man aus künstlich erzeugten Hautblasen der betroffenen Extremitäten gewonnen hat, signifikant höhere Werte von IL-6 und TNF- $\alpha$  als an den nicht betroffenen Extremitäten gefunden.

#### Zentrale Sensibilisierung

##### Sensibilisierung im Rückenmark

Als Folge der Überaktivität peripherer Nozizeptoren kommt es auch zu sekundären Veränderungen im Hinterhorn des

Rückenmarks. Eine periphere Nervenverletzung führt, über die gesteigerte Aktivität in pathologisch sensibilisierten C-Fasern und die folgende vermehrte Freisetzung von Glutamat und des Neuropeptids Substanz P in den synaptischen Spalt, zu einem Anstieg der Erregbarkeit von „multirezeptiven“ Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks (Abb. 1B). An diesen WDR-Neuronen (sog. „wide-dynamic range neurons“ [orange in Abb. 1C]) münden zahlreiche Synapsen, sowohl aus dem nozizeptiven als auch aus dem nichtnozizeptiven System. Die zentrale Sensibilisierung zeigt sich durch eine gesteigerte Aktivität auf schmerzhafte Stimuli, eine Ausweitung der neuronalen rezeptiven Felder und eine Ausbreitung der spinalen Übererregbarkeit auf andere Segmente.

Im Rahmen der zentralen Sensibilisierung exprimieren postsynaptische Neurone im Hinterhorn nach einer peripheren Nervenläsion eine höhere Anzahl des Na(v)1.3-Kanals [28], und mehrere intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden, vor allem der Weg über die mitogenaktivierte Proteinkinase (MAPK)42, werden dadurch aktiviert. Auch zentrale spannungsabhängige Ca-Kanäle, die präsynaptisch an den Endigungen primär afferenter Nozizeptoren lokalisiert sind, spielen bei der zentralen Sensibilisierung durch eine erleichterte Ausschüttung von Glutamat und Substanz P ebenfalls eine Rolle. Dieser Kanal wird auch bei einer peripheren Nervenschädigung exprimiert [29].

Sobald eine zentrale Sensibilisierung ausgebildet ist, können Aktionspotentiale am WDR-Neuron erheblich leichter ausgelöst werden. Dadurch erlangen myelinisierte, nichtnozizeptive Fasern, die bisher lediglich eine anatomische, jedoch keine funktionelle Verbindung mit dem WDR-Neuron hatten, einen Anschluß an das nozizeptive System, und bereits leichte Berührungsreize werden als schmerzhaft empfunden (Abb. B, C). Aufgrund der zahlreichen synaptischen Verbindungen des WDR-Neurons mit myelinisierten Nervenfasern ist das entstehende sekundäre Allodynieareal deutlich größer als das durch die periphere Nervenschädigung verursachte primäre Allodynieareal [30]. Dazu passend haben Reaktionszeitmessungen bei Patienten mit dynamischer Allodynie Nervenleitgeschwindigkeiten ergeben, die denjenigen von dick myelinisierten Fasern entsprechen. Ebenso können transkutane oder intraneurale Stimuli, die in gesunder Haut nur eine Gefühlssensation hervorrufen, in Allodyniezonen Schmerz induzieren [31]. Zusätzlich führt eine selektive Nervenblockade, bei der das Berührungsempfinden aufgehoben ist, andere Empfindungsmodalitäten aber noch vorhanden sind, zu einer Aufhebung der mechanischen Allodynie.

Neurone im Hinterhorn werden physiologischerweise durch inhibitorische GABAerge Interneurone kontrolliert (Abb. 1B, 1C). In Ratten führt eine partielle, periphere Nervenläsion zu einer selektiven Apoptose inhibitorischer GABAerger Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks [32] – ein Mechanismus, der wiederum eine zentrale Sensibilisierung fördert. Kürzlich wurde ein weiterer Mechanismus, der die intraspinale Enthemmung nach einer peripheren Nervenläsion erklären könnte, beschrieben. Es kommt zu einer transsynaptischen Reduktion der Expression des Kalium/Chlorid-Transporters KCC2 in Neuronen der Lamina I. Dadurch wird der transmembranöse Anionengradient derart verändert, daß ehemals hemmende synaptische Ströme zu erregenden werden. Dieses führt wiederum dazu, daß die GABA-Ausschüttung aus hemmenden Interneuronen paradoxerweise zu einer Erregung

in Neuronen der Lamina I führt und so die zentrale Sensibilisierung weiter unterhält [33].

Neurone des Hinterhorns stehen unter einer stark modulierenden Kontrolle absteigender Bahnen aus supraspinalen Hirnstammzentren, sowohl hemmender als auch erregender Art [34] (Abb. 1B, 1C). Eine Hypothese besagt, daß ein Funktionsverlust dieser absteigenden, hemmenden, noradrenergen und serotoninerger Bahnen zur zentralen Sensibilisierung und Schmerzchronifizierung beiträgt. Diese Hypothese wird durch die Wirksamkeit von Antidepressiva bei neuropathischen Schmerzen, die die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin in Zellen hemmen, unterstützt.

Im Tiermodell war jedoch die nach einer peripheren Nervenschädigung entstandene mechanische Allodynie von einer tonischen Aktivierung der absteigenden Bahnen abhängig, welche die Schmerzübertragung erleichtert, was darauf hindeutet, daß Strukturen der mesenzephalen Substantia reticularis, möglicherweise der Nucleus cuneiformis (NCF) oder das periäquoduktale Grau (PAG – periaqueductal grey), bei der zentralen Sensibilisierung involviert sind [35]. Interessanterweise hat man im funktionellen MRT (fMRI) darstellen können, daß bei Menschen mit Allodynie genau diese Hirnstammstrukturen aktiv waren [36]. Da in den meisten Schmerzmodellen beim Tier absteigende Bahnen gleichzeitig erregend und hemmend wirken, ist es wichtig zu verstehen, wann der eine und wann der andere Mechanismus überwiegt, da medikamentöse Therapiestrategien, die entweder die absteigende Hemmung fördern oder die absteigende Erregung schwächen, wichtige Angriffspunkte für die Zukunft darstellen.

#### *Veränderungen im Gehirn*

Die meisten Tierexperimente haben sich auf das Hinterhorn als Entstehungsort der zentralen Sensibilisierung konzentriert. Man hat jedoch bei Ratten nach einer partiellen peripheren Nervenschädigung auch sensibilisierte Neurone im Thalamus und im primären somatosensorischen Kortex gefunden [37]. Darüber hinaus haben MEG- (Magnetenzephalographie-), PET- (Positronenemissionstomographie-) und fMRI-Studien grundlegende Veränderungen in der Repräsentation und Erregbarkeit der somatosensorischen kortikalen Areale bei Patienten mit Phantomschmerzen, CRPS und zentralen Schmerzsyndromen [38–42], ebenso wie in experimentellen Schmerzmodellen [43, 44] aufzeigen können. Interessanterweise korrelieren diese Veränderungen mit der Intensität des „gefühlten“ Schmerzes und verschwinden nach einer erfolgreichen Schmerztherapie [45, 46].

### **Deafferenzierung: Überaktivität zentraler Neurone**

Obwohl die oben aufgeführten Studien einen überzeugenden Anhalt dafür geben, daß die periphere und zentrale Sensibilisierung bei der Entstehung des neuropathischen Schmerzes eine Rolle spielen, gibt es Patienten, bei denen eine schwere Deafferenzierung des schmerzhaften Hautareals besteht und die keine Allodynie ausbilden. Da bei diesen Patienten keine peripheren Einflüsse eine Rolle mehr spielen können, müßten ausschließlich zentralnervöse Veränderungen für die Schmerzentstehung verantwortlich sein. In Tierstudien führte ein kompletter Verlust der Afferenzen eines spinalen Segments dazu, daß viele Zellen des Hinterhorns begannen, spontan mit hohen Frequenzen zu feuern [47, 48]. Es gibt Hinweise darauf, daß

die Schmerzentscheidung bei Patienten mit ausgedehnten Denervierungsverletzungen durch ähnliche Mechanismen erzeugt werden könnte. Aufzeichnungen der Aktivität eines spinalen Neurons bei einem Schmerzpatienten, bei dem die Spinalganglien nach einem Trauma der Cauda equina zerstört worden waren, zeigten hochfrequente reguläre und paroxysmale Entladungen [49]. Dieser Patient klagte über einschließende brennende Schmerzen in einem seit der Läsion gefühllosen Areal (Anesthesia dolorosa).

### Quantitative sensorische Testung (QST) – ein diagnostisches Instrument bei neuropathischen Schmerzen

Das moderne theoretische Konzept einer mechanismusorientierten Therapie geht davon aus, daß jedem spezifischen Symptom nur ein einziger spezifischer Pathomechanismus zugrundeliegt [1, 50]. Es gibt allerdings auch einige Vorbehalte gegen diese Theorie. Klinische, experimentelle Studien haben gezeigt, daß spezifische Symptome durch viele ganz unterschiedliche zugrundeliegende pathophysiologischen Mechanismen entstehen können. Deshalb sollte man eher ein Symptomprofil als ein einzelnes Symptom heranziehen, um damit auf den zugrundeliegenden Pathomechanismus zu schließen. Um diese Ideen im klinischen Alltag nutzen zu können, ist es wichtig, den somatosensorischen Phänotyp der Patienten so genau wie möglich zu charakterisieren. Daher wurde 2002 der „Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS)“ gegründet, um eine Datenbank mit neuropathischen Schmerzpatienten, deren Symptome phänotypisch charakterisiert werden, aufzubauen. Ein standardisiertes Protokoll zur quantitativen sensorischen Testung (QST) wurde zur genauen Analyse des somatosensorischen Phänotyps eingeführt [51]. Es enthält 13 Testparameter (thermisch und mechanisch). Um die Ergebnisse als Minus- oder Plus-Symptome einordnen zu können, wurden alters- und geschlechtsspezifische Referenzdaten von gesunden Personen aus vielen verschiedenen Körperregionen gewonnen. Zur Zeit werden in dieser überregionalen Multicenterstudie die kompletten „sensorischen Profile“ von über 180 Gesunden und 1000 Patienten mit neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Entitäten verglichen.

### Schlußfolgerung

Unterschiedliche pathophysiologische Veränderungen in der Erregbarkeit von peripheren und zentralen Neuronen sind in der Entstehung von neuropathischen Schmerzen involviert. Die genaue phänotypische Einordnung mittels QST ist ein wichtiger Schritt, um in der Zukunft eine mechanismusorientierte Therapie mit unterschiedlichen Medikamenten durchführen zu können und somit eine optimale Behandlungsstrategie für jeden einzelnen Patienten erarbeiten zu können.

#### Literatur:

1. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003; 102: 1–8.
2. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, Lipton R, Loeser JD, Payne R, Torebjork E. Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998; 77: 227–9.
3. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM.

Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524–34.

4. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000; 16 (Suppl 2): S12–S20.
5. Lai J, Hunter JC, Porreca F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 291–7.
6. Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, Bogousslavsky J, Baron R. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003; 106: 151–8.
7. Wood JN, Boorman JP, Okuse K, Baker MD. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol* 2004; 61: 55–71.
8. Jacobs JM, Macfarlane RM, Cavanagh JB. Vascular leakage in the dorsal root ganglia of the rat, studied with horseradish peroxidase. *J Neurol Sci* 1976; 29: 95–107.
9. Catarina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitl KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306–13.
10. Hudson LJ, Bevan S, Wotherspoon G, Gentry C, Fox A, Winter J. VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 2105–14.
11. Hong S, Wiley JW. Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of vanilloid receptor 1. *J Biol Chem* 2005; 280: 618–27.
12. Ma W, Zhang Y, Bantel C, Eisenach JC. Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased alpha2C-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine. *Pain* 2005; 113: 386–94.
13. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, Harries MH, Latcham J, Clapham J, Atkinson K, Hughes SA, Rance K, Grau E, Harper AJ, Pugh PL, Rogers DC, Bingham S, Randall A, Sheardown SA. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 2000; 405: 183–7.
14. Alessandri-Haber N, Dina OA, Yeh JJ, Parada CA, Reichling DB, Levine JD. Transient receptor potential vanilloid 4 is essential in chemotherapy-induced neuropathic pain in the rat. *J Neurosci* 2004; 24: 4444–52.
15. Petersen KL, Fields HL, Brennum J, Sandroni P, Rowbotham MC. Capsaicin evoked pain and allodynia in post-herpetic neuralgia. *Pain* 2000; 88: 125–33.
16. Baron R, Schwarz K, Kleinert A, Schattschneider J, Wasner G. Histamine-induced itch converts into pain in neuropathic hyperalgesia. *Neuroreport* 2001; 12: 3475–8.
17. Orstavik K, Weidner C, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, Jorum E, Handwerker H, Torebjork E. Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain* 2003; 126 (Pt 3): 567–78.
18. Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V. ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 529–39.
19. McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002; 416: 52–8.
20. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Topical menthol – a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain* 2004; 127: 1159–71.
21. Baron R, Levine JD, Fields HL. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: Does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve* 1999; 22: 678–95.
22. Price DD, Long S, Wilsey B, Rafii A. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998; 14: 216–26.
23. Wasner G, Kleinert A, Binder A, Schattschneider J, Baron R. Post-herpetic neuralgia: Topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. *J Neurol* 2005; 252: 677–86.
24. Wu G, Ringkamp M, Hartke TV, Murinson BB, Campbell JN, Griffin JW, Meyer RA. Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighboring nerve fibers. *J Neurosci* 2001; 21: RC140.
25. Sommer C. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 623–8.
26. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 521–32.

27. Lindenlaub T, Sommer C. Cytokines in sural nerve biopsies from inflammatory and non-inflammatory neuropathies. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003; 105: 593–602.
28. Hains BC, Saab CY, Klein JP, Craner MJ, Waxman SG. Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2004; 24: 4832–9.
29. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, Yaksh TL. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001; 21: 1868–75.
30. Tal M, Bennett GJ. Extra-territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain* 1994; 57: 375–82.
31. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain* 1992; 51: 175–94. [published erratum appears in *Pain* 1993; 52: 251–3]
32. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 2002; 22: 6724–31.
33. Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sik A, De Koninck P, De Koninck Y. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 2003; 424: 938–42.
34. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46: 295–309.
35. Ossipov MH, Lai J, Malan TP Jr, Porreca F. Spinal and supraspinal mechanisms of neuropathic pain. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 909: 12–24.
36. Zambreau L, Wise RG, Brooks JC, Iannetti GD, Tracey I. A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain* 2005; 114: 397–407.
37. Guilbaud G, Benoist JM, Levante A, Gautron M, Willer JC. Primary somatosensory cortex in rats with pain-related behaviours due to a peripheral mononeuropathy after moderate ligation of one sciatic nerve: neuronal responsiveness to somatic stimulation. *Exp Brain Res* 1992; 92: 227–45.
38. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375: 482–4.
39. Pleger B, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Janssen F, Ragert P, Dinse HR, Volker B, Zenz M, Maier C. Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. *Exp Brain Res* 2004; 155: 115–9.
40. Maihofner C, Forster C, Birklein F, Neundorfer B, Handwerker HO. Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 2005; 114: 93–103.
41. Willloch F, Rosen G, Tolle TR, Oye I, Wester HJ, Berner N, Schwaiger M, Bartenstein P. Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensations using positron emission tomography. *Ann Neurol* 2000; 48: 842–9.
42. Willloch F, Schindler F, Wester HJ, Empl M, Straube A, Schwaiger M, Conrad B, Tolle TR. Central poststroke pain and reduced opioid receptor binding within pain processing circuitries: a [11C]diprenorphine PET study. *Pain* 2004; 108: 213–20.
43. Baron R, Baron Y, Disbrow E, Roberts TPL. Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study. *Neurology* 1999; 53: 548–57.
44. Baron R, Baron Y, Disbrow E, Roberts TPL. Activation of the somatosensory cortex during Aβ-fiber mediated hyperalgesia – a MSI study. *Brain Res* 2000; 871: 75–82.
45. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 2004; 63: 693–701.
46. Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, Forster AF, Dinse HR, Schwenkreis P, Nicolas V, Maier C. Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol* 2005; 57: 425–9.
47. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 209–27.
48. Lombard MC, Larabi Y. Electrophysiological study of cervical dorsal horn cells in partially deafferented rats. In: Bonica JJ (ed). *Advances in pain research and therapy*. Raven Press, New York, 1983; 147–54.
49. Loeser JD, Ward AA, White LE. Chronic deafferentation of human spinal cord neurons. *J Neurosurg* 1967; 29: 48–50.
50. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959–64.
51. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* [in press].
52. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain – a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 95–106.

**Prof. Dr. med. Ralf Baron**

Herr Professor Dr. med. Ralf Baron ist Leiter der Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie sowie stellvertretender Direktor der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel. Die Promotion erlangte er 1987 an der Christian-Albrechts-Universität Kiel, seine vorklinische Ausbildung absolvierte er von 1986 bis 1988 am Physiologischen Institut der Christian-Albrechts-Universität Kiel auf dem Gebiet der experimentellen Neurophysiologie und Neuroanatomie (Prof. W. Jänig). Von 1999 bis 2004 bekleidete der das Amt des Generalsekretärs der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS).

Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf der Erforschung pathophysiologischer Mechanismen der Schmerzentstehung und -chronifizierung sowie der Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome.



**Dr. med. Maike Stengel**

Geboren 1978 in Karlsruhe. Ausbildung: 1998–2001 Studium der Humanmedizin, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg; 2001–2005 Studium der Humanmedizin, Christian-Albrechts-Universität, Kiel; 2005 3. Staatsexamen. Seit 2005 Assistenzärztin an der Klinik für Neurologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel/Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Neuropathische Schmerzen, autonomes Nervensystem.



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)