

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Physiologie des Schmerzes

Ilias W

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2011; 18 (Sonderheft

3) (Ausgabe für Österreich), 9-10

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Physiologie des Schmerzes

W. Ilias

■ Einleitung

Eine europaweite Telefonbefragung, in welcher mehr als 46.000 Personen bereit waren, zu eigenen Schmerzerfahrungen Auskunft zu geben, ergab, dass 19 % an Schmerzen in einer Dauer von 6 Monaten litten. Eine detaillierte Befragung wurde an etwa 4800 Betroffene durchgeführt und zeigte, dass 59 % dieser Auswahl zwischen 2 und 15 Jahren an Schmerzen litten. 19 % hatten ihren Beruf aufgeben müssen, weitere 13 % hatten den Beruf schmerzbedingt wechseln müssen, 61 % waren nicht in der Lage, außer Haus zu arbeiten, 60 % hatten ihren Arzt innerhalb der letzten 6 Monate 2–9× konsultiert [8]. In Ergänzung dazu sei angeführt, dass etwa 1/3 der krankheitsbedingten Frühpensionen in Österreich auf chronischen Schmerzen (überwiegend Rückenschmerzen) begründet ist [9]. Diese Daten weisen darauf hin, dass Schmerz als „Krankheit“ viel zu lange nicht zur Kenntnis genommen wurde. Erst die soziale Dimension, in Form zunehmender Krankenstände, Frühpensionen, Krankenhausaufenthalte und steigender Analgetika- bzw. Co-Analgetika- und sonstiger Therapiekosten, hat nun auch im Europäischen Parlament die Aufmerksamkeit auf das Thema „Schmerz als Krankheit“ gelenkt („Societal Impact of Pain“ [SIP]; Brüssel, EFIC 2011). Eine sinnvolle Strategie, um „Schmerz als Krankheit“ zu verhindern, lässt sich nur durch praktische Umsetzung von aus der Schmerzphysiologie abgeleiteten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bilden.

■ Schmerzphysiologie

Obwohl in dieser Form nicht mehr unbestritten, hat das „Gate Control“-Modell von Wall [10, 11] den Fortschritt der Schmerzforschung wesentlich mitbestimmt. Die Definition der dort kontrollierenden Neuronen erfolgte bald genauer. Die Erhöhung lokaler Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) wird durch die synaptische Verbindung von berührungs- und schmerzsensiblen Neuronen über so genannte Interneurone er-

möglicht. Letztere stehen wieder mit berührungssensiblen Neuronen benachbarter Segmente in Verbindung. Ein lokales Trauma führt zunächst zur Sensibilisierung der zuständigen Schmerz- und Berührungsneuronen (primäre Hyperalgesie). Bei Weiterbestehen der Reizung durch Inflammation werden über die Interneurone benachbarte Berührungsneurone sensibilisiert, wodurch nunmehr ein größeres Areal auf Berührung mit einer schmerzhaften Empfindung reagiert (sekundäre Hyperalgesie) [12]. Dieser Mechanismus kann durch Lokalanästhetika unterbunden werden – eine Erkenntnis, die nunmehr in der kombinierten Anwendung von rückenmarksnahen bzw. Nervenblockaden oder sogar lokaler Unterspritzung mit einer Allgemeinanästhesie oder Sedoanalgesie immer breitere klinische Akzeptanz findet. Dynorphin ist ein Endorphin, welches autoregulatorisch Schmerz gegenreguliert. Die Expression von Prodynorphin wird durch ein „downstream regulatory element“ (DRE) geregelt. Ein DRE kann durch einen „DRE antagonistic modulator“ (DREAM) blockiert werden; dies ist der normale Ruhezustand. Bei einer Noxe wird der intrazelluläre Kalziumspiegel erhöht; dieser verhindert eine Bindung von DREAM an DRE, wodurch Prodynorphin und danach Dynorphin entstehen und in Folge die Opioid- κ -Rezeptoraktivierung ermöglichen können. Diese wiederum unterdrückt die Freisetzung von exzitatorischen Transmittern an den zentralen Endigungen der primär afferenten Neuronen, hyperpolarisiert die Hinterhornneurone zweiter Ordnung und reduziert damit deren Erregbarkeit. Der Nettoeffekt ist eine Reduktion der spinalen Schmerzübertragung und damit ein wichtiges Gegenregulativ zur Schmerzchronifizierung [3].

Ein weiteres Gegenregulativ stellt das serotoninerge und noradrenerge Rezeptorsystem dar, welches über spezielle Neuronen schmerzhemmend eingreift [13]. Eine Erschöpfung dieses Systems durch wiederholte intensive Schmerzbelastung kann eine bleibende erhöhte Schmerzempfindlichkeit zur Folge ha-

ben. Hier ist der Einsatz von Antidepressiva indiziert. Der Mechanismus der Schmerzgedächtnisbildung (Engrammierung) wurde in vielen Details untersucht. Einen wesentlichen Beitrag zur Hyperalgesie und Engrammierung leistet dabei die vom Grazer Pharmakologen Lembert erstmals beschriebene Substanz P. Diese Substanz wirkt unter anderem auch schmerzverstärkend über so genannte NMDA-Rezeptoren.

Eine weitere Erklärung zur Hyperalgesie nach Trauma (siehe auch oben) ergab die Identifizierung spezifischer Neurone der Lamina I des Hinterhorns, welche den für die Substanz P empfänglichen Neurokinin-1-Rezeptor exprimieren. Diese spezifischen Neuronen sind offensichtlich über den Mechanismus der „long-term potentiation“ für die Engrammierung des Schmerzerlebnisses verantwortlich [2]. Am selben Modell konnte später gezeigt werden, dass das Ataranalgetikum Ketamin dieses Ereignis unterdrücken und damit sowohl bei akuten als auch bei chronischen Schmerzen erfolgreich zur Schmerzkontrolle eingesetzt werden kann.

Nicht zuletzt sind Entzündungen, die Aktivierung der hypophysär-neuroadrenalen Achse und die resultierende Neuro-Immunsmodulation ein weiterer chronifizierender Mechanismus, welcher unter anderem hilft, chronische Schmerzzustände wie interstitielle Zystitis oder Colon irritabile zu erklären. Die Konsequenz aus diesen multimodalen physiologischen Vorgängen der Schmerzentstehung ist die richtige Wahl von Medikamenten, welche, so wie Antidepressiva und Antikonvulsiva, oft nicht den Schmerzmitteln zugeordnet werden, obwohl sie alleine oder in Kombination mit Opioiden und NSAR aus der modernen Schmerztherapie nicht mehr wegzudenken sind.

■ Zusammenfassung

Die Aufdeckung von Chronifizierungsmechanismen [1–3] und die Differenzierung zwischen akutem (physiologi-

schen) und chronischem (pathologischen) Schmerz hat die Schmerzdiagnostik, -therapie und vor allem -prophylaxe in den vergangenen beiden Jahrzehnten wesentlich geprägt. Die Einblicke in die Wechselwirkungen von aufsteigender Nozizeption und absteigender Schmerzhemmung über neuronale und hormonelle Prozesse hat sinnvolle kombinierte Therapieregimes mit nicht-steroidalen Antientzündungsmitteln (NSAR), Opioiden, Non-Opioiden, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Cannabinoiden, Muskelrelaxantien, ja sogar Sedativa (Benzodiazepinen) verständlich gemacht [4]. Ebenso hat sie auch zur Entwicklung von neuen Medikamenten wie Tapentadol mit Angriffspunkten am aufsteigenden (Opioidwirkung) und absteigenden System (Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung) und zur Differenzierung der Mehrfachwirkungen etablierter Medikamente, wie der Opioid Methadon, Tramadol und Buprenorphin oder des Antihistaminikums Orphenadrin, beigetragen. Auch konnte nachge-

wiesen werden, dass ungenügende oder gar keine Analgesie im perioperativen Zeitraum zu bleibender Schmerzüberempfindlichkeit führt [5, 6]. Nicht zuletzt ist ebenso zu berücksichtigen, dass auch die Art der Operation und operationsimmanente Nervenschäden zu chronischen Schmerzzuständen führen [7]. Die klinische Umsetzung bereits vorhandener Kenntnisse und die weitere intensive Beforschung der Schmerz- und Pathophysiologie sollten es ermöglichen, insbesondere iatrogen verursachte, chronische Schmerzzustände in Zukunft weiter zu reduzieren, ja vielleicht sogar überhaupt auszuschließen.

Literatur:

1. Cheng HY, Pitcher GM, Laviolette SR, et al. DREAM is a critical transcriptional repressor for pain modulation. *Cell* 2002; 208: 31–43.
2. Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R, et al. Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science* 2003; 299: 1237–40.
3. Cheng HY, Penninger JM. When the DREAM is gone: from basic science to future perspectives in pain management and beyond. *Expert Opin Ther Targets* 2003; 7: 249–63.
4. Azad SC, Zieglerberger W. [What do we know about the state of chronic pain?]. *Schmerz* 2003; 17: 441–4.

5. Taddio A, Katz J. The effects of early pain experience in neonates on pain responses in infancy and childhood. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 245–57.
6. Lavand'homme P. Perioperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 556–61.
7. Burke S, Shorten GD. When pain after surgery doesn't go away. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 318–22.
8. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–333.
9. Ilias W. Social impact of Chronic Pain in Austria, Facts and Solution Strategies. EFIC Abstracts. 1. Aufl., EFIC, Brüssel, 2010.
10. Wall PD. The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. *Brain* 1978; 101: 1–18.
11. Melzack R. Recent concepts of pain. *J Med* 1982; 13: 147–60.
12. Treede DR, Magerl W. Modern Concepts of Pain and Hyperalgesia: Beyond the Polymodal C-Nociceptor. *NIPS* 1995; 10: 216–28.
13. Zieglerberger W, Berthele A, Tolle TR. Understanding neuropathic pain. *CNS Spectr* 2005; 10: 298–308.

Korrespondenzadresse:

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias
Abteilung für Anästhesiologie,
Intensivmedizin und Schmerztherapie
Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder Wien
A-1020 Wien, Johannes-von-Gott-
Platz 1
E-Mail: wilfried.ilias@bbwien.at*

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](#)