

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Physiologie des Schmerzes:
Implikationen für therapeutische
Ansätze**

Seidel S, Sycha T

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2011; 12 (2), 136-140

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

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

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



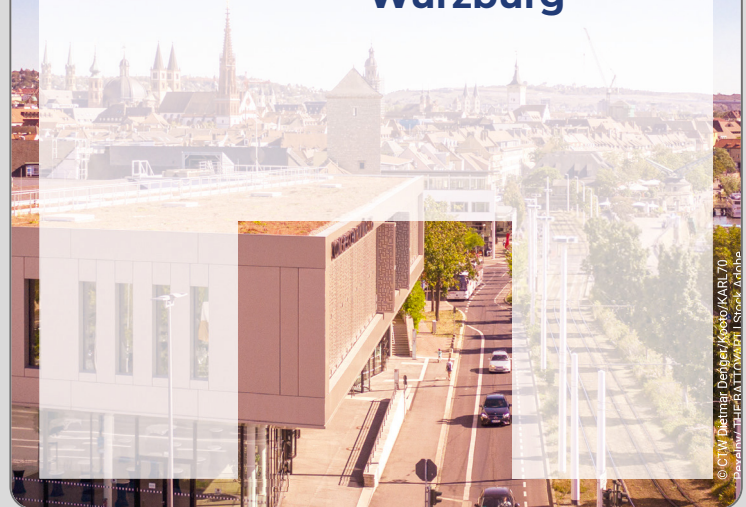
Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deimer Deque/Kosch/KARL70
Bewerbung/BATT/Newton | Stock Adobe

Physiologie des Schmerzes: Implikationen für therapeutische Ansätze

S. Seidel, T. Sycha

Kurzfassung: Schmerz ist als eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung definiert, die mit akuter oder potenzieller Gewebeschädigung assoziiert oder in Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.

Die Reizung von Nozizeptoren bildet ein Aktionspotenzial, das die Schmerzsignale über die A δ - und C-Fasern zu den Hinterhornneuronen leitet (= Transduktion). Auf Rückenmarksebene wird Schmerz von aufsteigenden und absteigenden Bahnsystemen moduliert und ins Gehirn fortgeleitet (= Translation). Supraspinale Strukturen ermöglichen uns die bewusste sensorische, emotionale und kognitive Wahrnehmung von Schmerz (= Perzeption).

Basierend auf diesen neurophysiologischen Prinzipien sind Analgetika in der Lage, über die

Reduktion von proinflammatorischen Substanzen, die Blockade von Natrium-/Kaliumkanälen und die Modulierung von absteigenden noradrenergen/serotonergen Bahnen ihre therapeutische Wirkung zu entfalten.

Schlüsselwörter: Schmerz, Analgetika, Hyperalgesie

Abstract: Physiology of Pain: Implications for Analgesia. Pain is defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.

The stimulation of nociceptors induces an action potential, which directs pain signals via

A δ - and C-fibers towards dorsal root neurons (= transduction). On the spinal level, ascending and descending fiber tracts modulate the pain and conduct the signal to the brain (= translation). Supraspinal structures allow us to experience pain on a somatosensory, emotional, and cognitive level (= perception).

Based on these neurophysiologic principles, analgesics are able to exert their therapeutic effects via various mechanisms including reduction of proinflammatory substances, blockage of sodium/calcium channels, and modulation of noradrenergic/serotonergic descending pathways. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (2): 136–40.**

Key words: pain, analgesics, hyperalgesia

■ Einleitung

Schmerz ist als eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung definiert, die mit akuter oder potenzieller Gewebeschädigung assoziiert ist oder in Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird [1].

Schmerzhafte (= nozizeptive) Reize werden in Menschen und anderen Säugetieren über das so genannte Schmerzsystem [2] verarbeitet, das aus primären afferenten Nozizeptoren, aufsteigenden spinalen und trigeminalen sowie absteigenden schmerzmodulierenden Bahnen und supraspinalen (kortikalen) Strukturen besteht. Während der Verarbeitung von schmerzhaften Reizen werden zusätzliche Feedbackschleifen aktiviert, die sensorischen Input auf Ebene der Hinterhörner bzw. im Hirnstamm sowohl inhibieren als auch akzentuieren können. Diese Bahnen werden auch als „endogenes Analgesiesystem“ bezeichnet [3].

Dieses Schmerzsystem ermöglicht unterschiedliche Reaktionen auf Schmerz, die sich in 4 Komponenten unterteilen lassen [4, 5]:

1. Die sensorische Komponente beschreibt unsere Fähigkeit, die Einwirkung eines noxischen Reizes nach Ort, Intensität, Art und Dauer zu analysieren.
2. Die kognitive Komponente ermöglicht die Einordnung und Bewertung des schmerzhaften Reizes.
3. Die affektive Komponente mediiert leidvolles, aber auch gelegentlich lustvolles Erleben des Ereignisses „Schmerz“ im individuellen emotionalen Kontext.

4. Die vegetative Komponente beschreibt Reaktionen des autonomen Nervensystems auf einen Schmerzreiz (z. B. Blutdruckerhöhung, Steigerung der Herzfrequenz).

In der vorliegenden Übersicht werden einerseits die neuroanatomischen und neurophysiologischen Grundlagen der Schmerzentstehung und -verarbeitung und andererseits die daraus resultierenden – in erster Linie non-invasiven – therapeutischen Ansätze dargestellt und diskutiert.

■ Aufbau und Funktionen des nozizeptiven Systems

Primäre nozizeptive Afferenzen

Gegen Ende des 19. und zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden erstmals Hypothesen über spezifische Schmerzrezeptoren aufgestellt [6]. Mithilfe der Mikroneurographie konnten erstmals unmyelinisierte C-Fasern beim Menschen identifiziert werden [7]. Da der überwiegende Anteil der nozizeptiven Afferenzen (unmyelinisierte A δ - und C-Fasern) mechanische, thermische und chemische Reize kodiert, werden diese „polymodale Nozizeptoren“ genannt [8]. „Schlafende“ oder „stumme“ Nozizeptoren [9] besitzen im Normalzustand keine Mechanosensitivität, werden aber im Rahmen von Entzündungen für mechanische Reize sensibilisiert [10]. Sowohl endogene (z. B. Leukotriene, Prostaglandine) als auch exogene Mediatoren (z. B. Capsaicin) sind in der Lage, die Erregungsschwelle und somit die Feuerrate von primären afferenten Nozizeptoren zu erhöhen.

Nozizeptoren besitzen neben afferenten auch efferente Funktionen und sind in der Lage, sowohl im peripheren Innervationsgebiet als auch im Bereich des Hinterhorns Neuropeptide (u. a. Substanz P und „Calcitonin Gene-related Peptide“ [CGRP]) auszuschütten [11]. Diese Neuropeptide bewirken als Kotransmitter eine erhöhte Effektivität der synaptischen Übertragung und dienen somit als Neuromodulatoren [12].

Eingelangt am 21. Dezember 2009; angenommen nach Revision am 9. August 2010; Pre-Publishing Online am 2. November 2010

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Stefan Seidel, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: stefan.seidel@meduniwien.ac.at

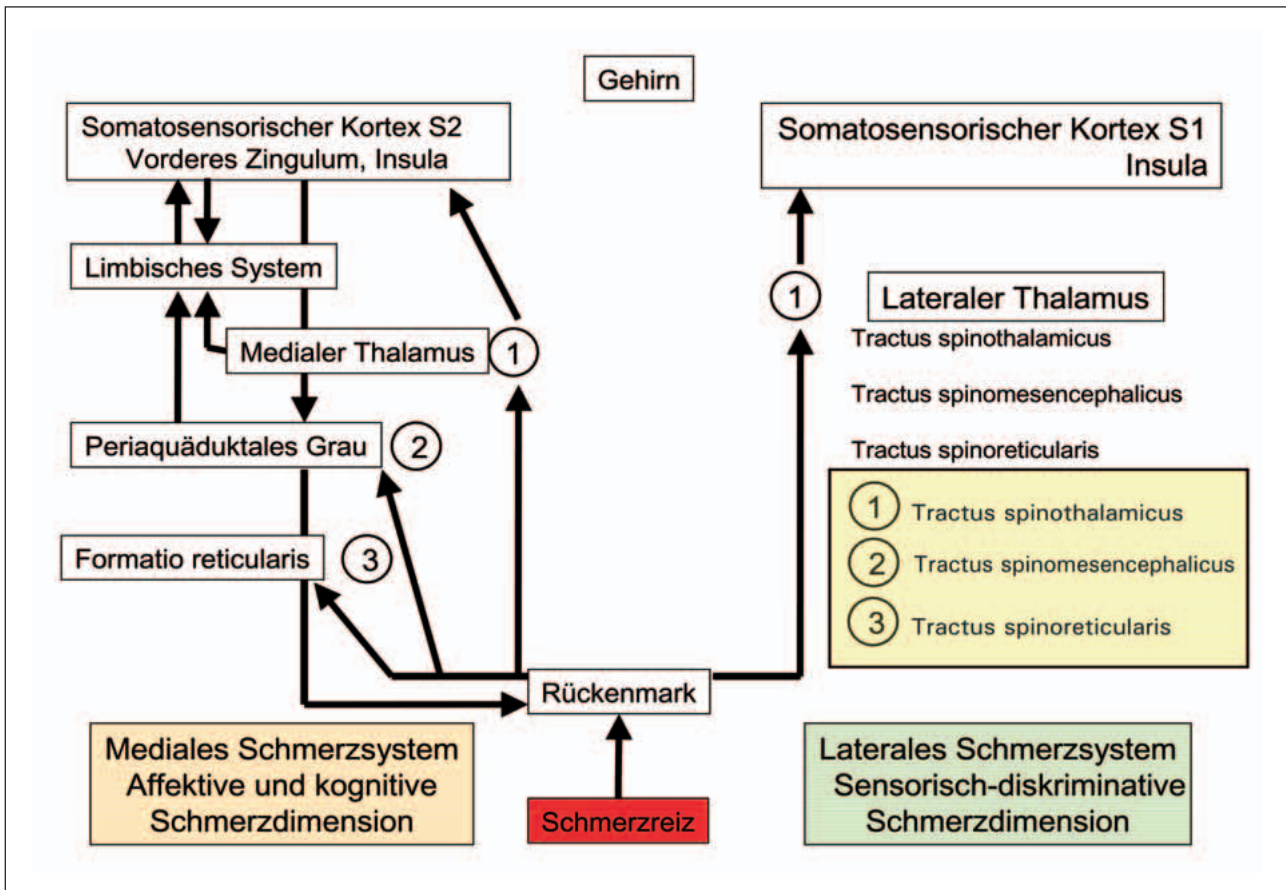


Abbildung 1: Spinokortikale Schmerzbahnen

Zentrale nozizeptive Bahnen

Nozizeptive Reize werden über unmyelinisierte A δ - und C-Fasern der peripheren Nerven hauptsächlich in die Laminae I, II, V und X nach der Einteilung von Rexed bzw. zum spinalen Trigeminskern im oberen Halsmark geleitet. Viszeralnozizeptive Reize erreichen ohne vorherige Umschaltung das Rückenmark, und Afferenzen des Nervus vagus ziehen in den Hirnstamm zum Nucleus tractus solitarii.

Die ascendierenden Axone der spinalen Projektionsneurone kreuzen durch die Commissura alba zur Gegenseite und laufen gemeinsam im kontralateralen Vorderseitenstrang zur Formatio reticularis, zum Hirnstamm, zum Mittelhirn und zum Thalamus (Tractus spinoreticularis, Tractus spinomesencephalicus, Tractus spinothalamicus) (Abb. 1, 2). Die Aufgaben der Kerngebiete in der Formatio reticularis umfassen die Organisation von erlernten Rückzugs- und Schutzreaktionen auf noxische Reize sowie die Vermittlung von affektiv-motivationaler Schmerzverarbeitung (Nucleus reticularis gigantocellularis) [13]. Der Nucleus magnus Raphé stimuliert die Atmung, die Sudomotorik und die allgemeine Aktivierung (sub-) kortikaler Strukturen als Antwort auf noxische Reize (Abb. 1).

Der Tractus spinomesencephalicus erreicht das zentrale Höhlengrau des Mittelhirns („periaqueductal grey“ [PAG]) und den Nucleus parabrachialis [14]. Dieses Gebiet enthält Ausgangskerne der descendierenden Schmerzhemmung und ist reich an Opioidrezeptoren. Vom Nucleus parabrachialis

ziehen Bahnen zur Amygdala und zum Hypothalamus [14]. Diese tragen zur affektiv-emotionalen Schmerzkomponente sowie zu vegetativen und endokrinen Reaktionen auf schmerzhafte Reize bei.

Die großen Teile der ascendierenden Axone, die zu lateralen und medialen Thalamuskernen ziehen, werden in 2 Systeme unterteilt (Abb. 1):

1. Das laterale System besitzt eine hohe räumliche Auflösung und spielt eine Rolle für die hohe sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente.
2. Das mediale System besitzt eine schlechte räumliche Auflösung und dient der affektiven und emotionalen Schmerzkomponente.

Die nozizeptiv innervierten Anteile der Thalamus umfassen im Wesentlichen 3 Kerngebiete: das ventrobasale, posteriore und mediale Kerngebiet. Der größte Kern, der Nucleus ventralis posterior, ist somatotop organisiert und wird hauptsächlich von der unteren Medulla oblongata über den Lemniscus medialis mit Informationen der Hautafferenzen versorgt. Die Neurone des Nucleus ventralis posterior innervieren spezifische Areale des somatosensorischen Kortex und sind somit Ausgangspunkt des lateralen thalamokortikalen Schmerzverarbeitungssystems.

Die kortikalen Anteile des Schmerzsystems umfassen die primären (S1) und sekundären (S2) sensiblen Areale, den Inselkortex und das anteriore Zingulum. S1 wird mit sensorisch-

diskriminativen und S2 mit affektiv-kognitiven Aspekten des Schmerzes assoziiert [15]. Der Inselkortex und das anteriore Zingulum spielen für affektiv-motivationale und kognitive Aspekte wie Antizipation, Aufmerksamkeit und Evaluation eine wichtige Rolle [16, 17].

Deszendierende Bahnen

Deszendierende Bahnen sind in der Lage, spinalen nozizeptiven Input zu inhibieren bzw. zu verstärken. Das PAG erhält Afferenzen aus dem Hypothalamus, der Amygdala und dem Inselkortex und spielt bei der deszendierenden Inhibition eine zentrale Rolle. Eine Reizung des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus löst u. a. eine Analgesie aus [18]. Das PAG besitzt reziproke Verbindungen zur rostralen ventromedialen Medulla oblongata, von der wiederum der Hauptanteil der zum Hinterhorn deszendierenden Axone entspringt. Das PAG verfügt über eine hohe Dichte von Opioidrezeptoren [19], während in der rostralen ventromedialen Medulla oblongata serotonerge und in der ventrolateralen Medulla oblongata noradrenerge Neuronen dominieren [18].

Die Reizung der Kerngebiete der rostralen ventromedialen Medulla oblongata kann nicht nur inhibierend, sondern auch bahnnend auf nozizeptive Signalübertragung auf spinaler Ebene einwirken [20]. Es ist also anzunehmen, dass deszendierende Bahnen prinzipiell an der Regulation der Empfindlichkeit der nozizeptiven Übertragung beteiligt sind.

■ Klassifikation von Schmerzen

Nozizeptiver Schmerz

Eine Läsion von kutanem Gewebe, die durch chemische Irritation (z. B. Capsaicin [Anmerkung: Inhaltsstoff der roten Chilischote]), Hitze, elektrische Stimulation oder dermatologische Erkrankungen herbeigeführt wird, ist mit 2 Phänomenen verknüpft: der primären und sekundären Hyperalgesie [21]. Diese Veränderungen können – müssen aber nicht in 100 % der Fälle – mit einem Ruheschmerz einhergehen. So kommt es einerseits zu einer Steigerung der Schmerzempfindlichkeit am Ort der Verletzung selbst (= primäre Hyperalgesie), andererseits in der unverletzten Umgebung (= sekundäre Hyperalgesie). Während sich in der Zone der primären Hyperalgesie eine generalisierte Steigerung der Schmerzempfindlichkeit für alle Reizmodalitäten (mechanisch, chemisch, thermisch) findet, besteht diese in der Zone der sekundären Hyperalgesie nur gegenüber mechanischen Reizen [22]. Die zentrale Sensibilisierung, welche durch Aktivierung chemosensitiver C-Fasern induziert wird [23], stellt die Voraussetzung für die Entstehung der sekundären Hyperalgesie dar. Die so genannte Langzeitpotenzierung (LTP) stellt eine langandauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung dar [24]. Die LTP trägt über Erhöhung von postsynaptischen Potenzialen zwischen afferenten C-Fasern und nozizeptiven spinalen Neuronen zur sekundären Hyperalgesie bei [25].

Neuropathischer Schmerz

Neuropathischer Schmerz ist definiert als Schmerz, der durch eine Dysfunktion des peripheren oder zentralen Nervensystems ohne Nozizeptorstimulation oder Trauma entsteht [1]. Neben der primären Hyperalgesie stehen beim neuropathischen Schmerz Phänomene im Vordergrund, die pathophy-

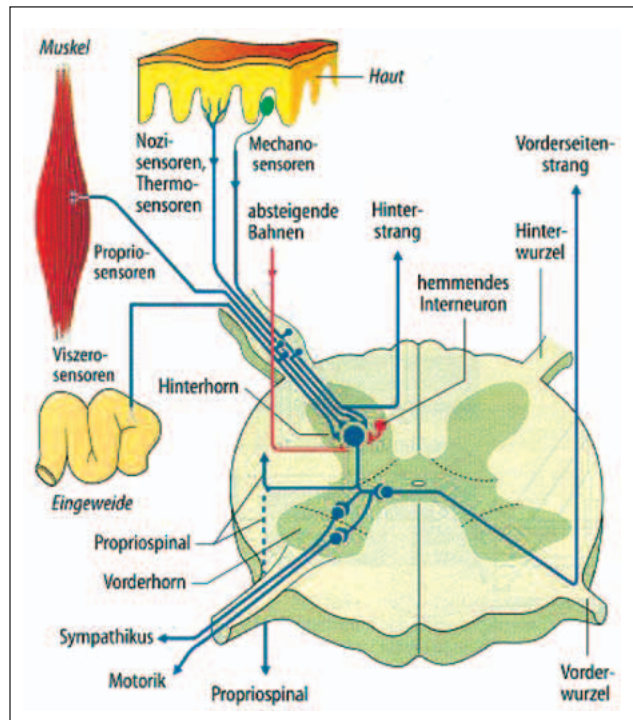


Abbildung 2: Das nozizeptive System. Schmerzreize werden über Nozizeptoren in das Hinterhorn des Rückenmarks geleitet und anschließend in aufsteigenden Bahnen fortgeleitet. Deszendierende Bahnen modulieren Schmerzreize auf spinaler Ebene. Nachdruck aus: Schaible HG, Schmidt RF. Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F (Hrsg). Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 28. Aufl. Springer, Berlin, 2000; 228. Mit Genehmigung des Springer-Verlags.

logisch aus dem Entstehen der sekundären Hyperalgesie zu erklären sind [23]. Weitere Teilaspekte der Pathophysiologie des neuropathischen Schmerzes umfassen Veränderungen der nozizeptiven Hinterhornneuronen auf molekularer Ebene, ektophe neuronale Spontanaktivität [26] und kortikale Reorganisationsphänomene [27]. Weiters zeigte sich, dass auch (wie beim nozizeptiven Schmerz) inflammatorische Prozesse (z. B. Einwanderung und Aktivierung von Immunzellen, Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen) eine wichtige Rolle in der Entstehung des neuropathischen Schmerzes spielen [28]. Klinisch kommt es neben sensiblen und motorischen Defiziten zu einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie), der schmerzhaften Wahrnehmung von normalerweise neutral empfundenen mechanischen bzw. Kältereizen (Allodynie), Par-/Dysästhesien und Ruheschmerzen.

■ Therapeutische Ansätze

Peripher wirksame Analgetika

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

Vertreter dieser Wirkstoffklasse blockieren das Enzym Cyclooxygenase und reduzieren über diesen Mechanismus die Freisetzung von Prostaglandinen. Neuere Erkenntnisse weisen allerdings auch auf zentral analgetische Wirkungen hin [29].

Capsaicin

Der TRPV1-Rezeptor wird durch Hitze und einen sauren pH-Wert erregt und kann bei Entzündungen und neuropathischen Schmerzbildern (z. B. Trigeminusneuralgie) häufiger

exprimiert sein. Capsaicin ist ein Agonist an dem TRPV1-Rezeptor und löst bei lokaler Applikation eine heftige Erregung des Nozizeptors mit brennendem Schmerz und Hyperalgesie aus. Die repetitive Applikation führt dann zu einem teils reversiblen Funktionsverlust durch Entleerung der Vesikel und Degeneration der C-Fasern [30]. Indikationen sind brennende Schmerzen und Hyperalgesie bei Post-Zoster-Neuralgie, Post-Mastektomie-Syndrom und diabetischer Neuropathie [31, 32].

Kortikosteroide

Diese hemmen die Produktion von Prostaglandinen. Zusätzlich bestehen weitere analgetische Wirkmechanismen: Die Freisetzung von Neuropeptiden kann gehemmt und Kalziumkanäle im Hinterhorn können blockiert werden [33].

Bisphosphonate

Bisphosphonate wirken bekannterweise analgetisch bei Osteoporose und osteolytischen Knochenmetastasen, indem sie die Osteoklastenaktivität verringern. Dadurch wird die Produktion proinflammatorischer Zytokine und deren exzitatorischer Effekt am Nozizeptor reduziert [34]. Neue, direkte analgetische Wirkmechanismen, wie die Blockade von Kaliumkanälen in der Nervenwurzel, sind im Tiermodell beschrieben [35].

Lokalanästhetika

Diese senken die neuronale Erregbarkeit, indem sie Natriumkanäle blockieren. Schmerzimpulse können somit nicht weitergeleitet werden. Die analgetische Wirkung der Lokalanästhetika beruht jedoch zusätzlich auf einer Blockade der peripheren und zentralen Kalziumkanäle sowie der TRPV1- und Bradykinin-Rezeptoren [36].

Lidocain

Lidocain kann, intravenös infundiert, in subanästhetischen Dosen bereits eine Linderung neuropathischer Schmerzen bewirken [37]. Transdermale Applikationen können bei der Behandlung lokaler neuropathischer Schmerzen (z. B. Post-Zoster-Neuralgie, diabetischer Neuropathie, des komplexen regionalen Schmerzsyndroms [CRPS], Post-Mastektomie-Syndrom und HIV-bezogener Neuropathie) wirksam sein [38].

Zentral wirksame Analgetika

Antidepressiva

Antidepressiva wirken über mehrere Mechanismen analgetisch: Die Wiederaufnahme von Noradrenalin und/oder Serotonin im Gehirn und Rückenmark wird inhibiert, wodurch die deszendierende Erregung gehemmt wird [39]. Antidepressiva blockieren zusätzlich N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-) Rezeptoren und Kalziumkanäle [39].

Trizyklische Antidepressiva, z. B. Amitriptylin und Clomipramin, haben neben der Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmung noch einen anticholinergen und antihistaminergen Effekt, welcher ebenfalls zu ihrer analgetischen Wirkstärke beiträgt. Die Nebenwirkungen sind anticholinerge Symptome wie Bradykardie und AV-Blockade, Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalt und orthostatische Dysregulation. Bei Amitriptylin kommt Müdigkeit hinzu, bei Clomipramin hingegen eine Antriebssteigerung.

Der selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin konnte durch eine zusätzliche Dopamin-Wiederaufnahmehemmung eine „number needed to treat“ von 3 erreichen [40]. Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin und Paroxetin haben zwar ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, weisen aber eine geringere analgetische Potenz auf.

Das tetrazyklische Mirtazapin hat neben einer mit den trizyklischen Antidepressiva vergleichbaren analgetischen Wirkung geringer ausgeprägte anticholinerge Nebenwirkungen. Bei zusätzlicher schlafinduzierender Wirkung wird es insbesondere initial abends eingesetzt. Antidepressiva sind bei allen neuropathischen Schmerztypen mit brennendem oder einschließendem Charakter sowie Allodynie indiziert [32].

Antikonvulsiva

Carbamazepin, Oxcarbazepin und Lamotrigin wirken über eine Blockade von Natriumkanälen im peripheren und zentralen Nervensystem. Carbamazepin konnte sich als Mittel der ersten Wahl bei Trigeminusneuralgie in diversen Studien durchsetzen [41]. Oxcarbazepin und Lamotrigin wirken ebenfalls analgetisch bei Trigeminusneuralgie sowie auch bei diabetischer Neuropathie, multipler Sklerose und zentralem Schmerz nach einem Schlaganfall [42, 43] und weisen, verglichen mit Carbamazepin, weniger Nebenwirkungen auf.

Eine weitere Gruppe von Antikonvulsiva – Gabapentin und Pregabalin – wirkt durch Blockade von Kalziumkanälen, die die Weiterleitung des Schmerzreizes im Hinterhorn verstärken [44]. In der chronischen Schmerztherapie sind Antikonvulsiva, neben den Antidepressiva, aktuell die Mittel erster Wahl bei neuropathischen Schmerzen [45].

Calcitonin

Auch Calcitonin wirkt der Knochenresorption entgegen, indem es die Osteoklastenaktivität hemmt [46]. Eine zusätzliche, zentrale analgetische Wirkung über deszendierende serotonerge Stimulation im Hinterhorn wird vermutet [47].

Clonidin

Über die Stimulation von adrenergen α_2 -Rezeptoren erfolgt eine von zentral gesteuerte, deszendierende Hemmung des Schmerzreizes an den Synapsen des Hinterhorns [48]. Die α_2 -Rezeptoren befinden sich ebenfalls im Gehirn, wo sie Sedierung und kardiovaskuläre Depression vermitteln.

Opioide

Morphin und seine Derivate bilden eine Gruppe von hochpotenten Analgetika zur Behandlung von starken akuten und ausgewählten chronischen Schmerzen, die über zentrale μ -, κ -, δ - und ORL-Rezeptoren ihre Wirkung entfalten. Die analgetische Wirkung wird in erster Linie über die μ - und κ -Rezeptoren vermittelt. Opioide sind darüber hinaus in der Lage, zentrale Reorganisationsphänomene bei chronischen neuropathischen Schmerzen zu reduzieren [49]. Zusätzlich zu den bekannten – und potenziell lebensbedrohlichen – Nebenwirkungen wie der zentralen Atemdepression, Sedierung und Nausea deuten rezente Studienergebnisse darauf hin, dass hochdosierte Opioide zu einer (generalisierten) Hyperalgesie führen können (= „opioid-induced hyperalgesia“ [OIH]) [50].

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Nozizeptive und neuropathische Schmerzen weisen pathophysiologisch und klinisch unterschiedliche Eigenschaften auf, die sich auch in den jeweiligen Therapieoptionen widerspiegeln. NSAR spielen in der Therapie von nozizeptiven Schmerzen, Antidepressiva und Antikonvulsiva bei der Behandlung von neuropathischen (zentralen) Schmerzen die Hauptrolle. Bei starken Schmerzen können Opioide zur Therapieeskalation herangezogen werden.

Literatur:

- International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain. IASP Press, Seattle, 1994.
- Willis WD Jr. The pain system. The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. Pain Headache 1985; 8: 1–346.
- Mayer DJ, Price DD. Central nervous system mechanisms of analgesia. Pain 1976; 2: 379–404.
- Hardy JD, Wolff HG, Goodell H. Pain sensations and reactions. Hafner Publishing, New York, 1967.
- Price DD, Dubner R. Neurons that subserved the sensory-discriminative aspects of pain. Pain 1977; 3: 307–38.
- Sherrington CS. Observations on the scratch-reflex in the spinal dog. J Physiol 1906; 34: 1–50.
- Hallin RG, Torebjork HE. Methods to differentiate electrically induced afferent and sympathetic C unit responses in human cutaneous nerves. Acta Physiol Scand 1974; 92: 318–31.
- Bessou P, Perl ER. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. J Neurophysiol 1969; 32: 1025–43.
- Schmidt R, Schmelz M, Forster C, et al. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. J Neurosci 1995; 15: 333–41.
- Lamotte RH. Psychophysical and neurophysiological studies of chemically induced cutaneous pain and itch. The case of the missing nociceptor. Prog Brain Res 1988; 74: 331–5.
- Lawson SN, McCarthy PW, Prabhakar E. Electrophysiological properties of neurons with CGRP-like immunoreactivity in rat dorsal root ganglia. J Comp Neurol 1996; 365: 355–66.
- Neugebauer V, Schaible HG, Weiretter F, et al. The involvement of substance P and neurokinin-1 receptors in the responses of rat dorsal horn neurons to noxious but not to innocuous mechanical stimuli applied to the knee joint. Brain Res 1994; 666: 207–15.
- Blomqvist A, Berkley KJ. A re-examination of the spino-reticulo-diencephalic pathway in the cat. Brain Res 1992; 579: 17–31.
- Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. Prog Neurobiol 1999; 57: 1–164.
- Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Science 2000; 288: 1769–72.
- Seminowicz DA, Mikulis DJ, Davis KD. Cognitive modulation of pain-related brain responses depends on behavioral strategy. Pain 2004; 112: 48–58.
- Ohara PT, Vit JP, Jasmin L. Cortical modulation of pain. Cell Mol Life Sci 2005; 62: 44–52.
- Fields H. Pain modulation and the action of analgesic medications. Ann Neurol 1994; 35 (Suppl): S42–S45.
- Yaksh TL. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 94–111.
- McNally GP. Pain facilitatory circuits in the mammalian central nervous system: their behavioral significance and role in morphine analgesic tolerance. Neurosci Biobehav Rev 1999; 23: 1059–78.
- Treede RD, Meyer RA, Raja SN, et al. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. Prog Neurobiol 1992; 38: 397–421.
- Cervero F, Meyer RA, Campbell JN. A psychophysical study of secondary hyperalgesia: evidence for increased pain to input from nociceptors. Pain 1994; 58: 21–8.
- Treede RD, Magerl W. Multiple mechanisms of secondary hyperalgesia. Prog Brain Res 2000; 129: 331–41.
- Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. Neuron 2004; 44: 5–21.
- Sandkühler J. Understanding LTP in pain pathways. Mol Pain 2007; 3: 9.
- Schwartzman RJ, Grothusen J, Kiefer TR, et al. Neuropathic central pain: epidemiology, etiology, and treatment options. Arch Neurol 2001; 58: 1547–50.
- Flor H, Nikolajsen L, Staehelin JT. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? Nat Rev Neurosci 2006; 7: 873–81.
- Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. Brain Res Rev 2006; 51: 240–64.
- Syha T, Gustorff B, Lehr S, et al. A simple pain model for the evaluation of analgesic effects of NSAIDs in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2003; 56: 165–72.
- Lynn B. Capsaicin: actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential. Pain 1990; 41: 61–9.
- Rains C, Bryson HM. Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. Drugs Aging 1995; 7: 317–28.
- Baron R. [Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment]. Anaesthesist 2000; 49: 373–86.
- Romundstad L, Stubhaug A. Glucocorticoids for acute and persistent postoperative neuropathic pain: what is the evidence? Anesthesiology 2007; 107: 371–3.
- Reid IR. Anti-resorptive therapies for osteoporosis. Semin Cell Dev Biol 2008; 19: 473–8.
- Kawabata A, Kawao N, Hironaka Y, et al. Antiallodynic effect of etidronate, a bisphosphonate, in rats with adjuvant-induced arthritis: involvement of ATP-sensitive K⁺ channels. Neuropharmacology 2006; 51: 182–90.
- Yanagidate F, Strichartz GR. Local anesthetics. Handb Exp Pharmacol 2007; 177: 95–127.
- Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005; (4): CD003345.
- Knotkova H, Pappagallo M. Adjuvant analgesics. Med Clin North Am 2007; 91: 113–24.
- Mico JA, Ardid D, Berrococo E, et al. Antidepressants and pain. Trends Pharmacol Sci 2006; 27: 348–54.
- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD005454.
- Eisenberg E, River Y, Shifrin A, et al. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. Drugs 2007; 67: 1265–89.
- Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. Neurology 2001; 56: 184–90.
- Pappagallo M. Newer antiepileptic drugs: possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine. Clin Ther 2003; 25: 2506–38.
- Yaksh TL. Calcium channels as therapeutic targets in neuropathic pain. J Pain 2006; 7 (Suppl 1): S13–S30.
- Dworkin RH, O'Connor AB, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010; 85 (Suppl): S3–S14.
- Szanto J, Ady N, Jozsef S. Pain killing with calcitonin nasal spray in patients with malignant tumors. Oncology 1992; 49: 180–2.
- Lyrtris GP, Trovas G. Analgesic effects of calcitonin. Bone 2002; 30 (Suppl): 71S–74S.
- D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. Br J Anaesth 2008; 101: 8–16.
- Huse E, Larbig W, Flor H, et al. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. Pain 2001; 90: 47–55.
- Drdla R, Gassner M, Gingl E, et al. Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal. Science 2009; 325: 207–10.

Dr. med. Stefan Seidel

Geboren 1980. 1998–2004 Studium der Humanmedizin an der Universität Wien. 2002–2003 Dissertation: „Mechanismen der Amphetamin-induzierten Transportumkehr am humanen Serotonintransporter“ am Institut für Pharmakologie der Universität Wien. Seit 2005 Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien.



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](#)