

1 Physiologie der Schmerzwahrnehmung und ihre Entwicklung

Manfred Zimmermann

1.1 Einleitung

In den letzten Jahren hat sich in der wissenschaftlichen und praktischen Bewertung des Schmerzes bei Kindern ein dramatischer Wandel vollzogen. So wird heute anerkannt, dass Kinder, einschließlich des Neugeborenen, schmerzfähig sind und unter Schmerzen leiden. Noch bis Anfang der 1990er Jahre war es dagegen weltweit üblich, Kinder als vermindert schmerzempfindlich anzusehen und die Reaktionen Neugeborener, z. B. auf invasive diagnostische Eingriffe, als subkortikal (und damit unbewusst) ablaufende Reflexe einzustufen [1].

Trotz der neuen Einsichten werden in vielen Ländern auch heute noch invasive Eingriffe bei Früh- und Neugeborenen ohne adäquate Anästhesie und Analgesie durchgeführt. Würde ein tierexperimentell arbeitender Wissenschaftler in Deutschland vergleichbare Eingriffe ohne ausreichende Anästhesie bei Wirbeltieren durchführen, käme er mit dem Tierschutzgesetz in Konflikt.

1.2 Nozizeption, akuter und chronischer Schmerz

Zur Einführung in die Grundlagen empfehlen wir eine Auswahl aus der Literatur, z. B. [2, 3, 4, 5, 6, 7, 18]. Im biomedizinischen Kontext wird das Wort Schmerz v. a. für zwei verschiedene Konstrukte verwendet:

- Schmerz als Wahrnehmungsinhalt eines Sinnessystems
- Schmerz als Krankheits- und Leidenszustand

Diese beiden Schmerz Begriffe sollen nun betrachtet werden.

1.2.1 Schmerz als Wahrnehmungsinhalt eines Sinnessystems

Für diesen Bereich verwenden wir auch den Begriff der *Nozizeption* (von lat. *nocere* = schaden). Noxische (d. h. potenziell schädigende) Reize lösen bei Mensch und Tier eine Vielzahl von *nozizeptiven Reaktionen* aus, deren Ziel die Abwendung oder Abschwächung der Gefahr ist. Nach außen sichtbar ist vor allem das *nozizeptive Verhalten*, mit angeborenen und erworbenen Anteilen, dessen Analyse ein wichtiges Werkzeug der Schmerzforschung ist [2, 3, 18].

Merke

In seiner Funktion als Sinnessystem meldet der Schmerz Gefahren und potenzielle Schädigungen von außen und innen.

Menschen lernen in der Kindheit, die Wahrnehmung solcher noxischer Reize mit dem Begriff „Schmerz“ zu assoziieren, der zunächst hauptsächlich affektive (aversive) und später zunehmend auch kognitive (identifizierende, bewertende) Inhalte hat. Der Schmerz Begriff des Kindes entsteht im Rahmen der Persönlichkeitsentwicklung, v. a. in der Familie. So ist z. B. auch zu verstehen, warum Mütter und Töchter oft durch gleichartige Auslöser eine Migräne bekommen und mit dieser Schmerzepisode auch ähnlich umgehen. Neben solchen im Familienverband erworbenen (d. h. gelernten) Prägungen bestehen auch genetische Faktoren, die Schmerzwahrnehmung und -verhalten bestimmen.

Im täglichen Leben erfahren wir vielfach *akute Schmerzen*. Der Betroffene hat meistens eine konkrete Vorstellung über Ursachen und Verlauf, er kann sie meistens durch Beseitigung des Reizes oder eine einfache Selbstbehandlung beenden. Akute Schmerzen stellen meistens keine große Belastung dar – im Unterschied zu den chronischen Schmerzen.

Zur Erforschung der Nozizeption bei Mensch und Tier werden definierte noxische Reize eingesetzt, deren Schmerzhaftigkeit wir aus der eigenen Erfahrung kennen. Sie lösen nozizeptive (auch: nozifensive) Reaktionen aus, die uns vor dem Schadensreiz schützen sollen.

Nozizeptive Reflexe und Stereotypen laufen weitgehend unbewusst und automatisch ab, ihre Schutzfunktion ist augenscheinlich. Beim Wegziehreflex wird eine Extremität vor dem Schadensreiz in Sicherheit gebracht (Abb. 1.1). Durch Flucht-, Abwehr- und Angriffsverhalten, die meistens als stereotype Verhaltensmuster ablaufen, wird das Individuum als Ganzes vor der Gefahrensituation geschützt. Vegetative Reflexe unterstützen die Schutzreaktionen, z. B. steigern sie die regionale Durchblutung, erhöhen den Blutdruck, aktivieren die lokale Immunabwehr.

Durch *operante Konditionierung* lernen wir früh, Schmerzsituationen zu vermeiden („gebranntes Kind scheut das Feuer“), besonders wenn die Ursache für einen Schmerz der Schmerzwahrnehmung unmittelbar vorausgeht. Mit zunehmender Lebenserfahrung vermeiden wir dagegen auch Situationen, die erst nach einer Zeitverzögerung zu Schmerzen führen: Wir essen z. B. keine

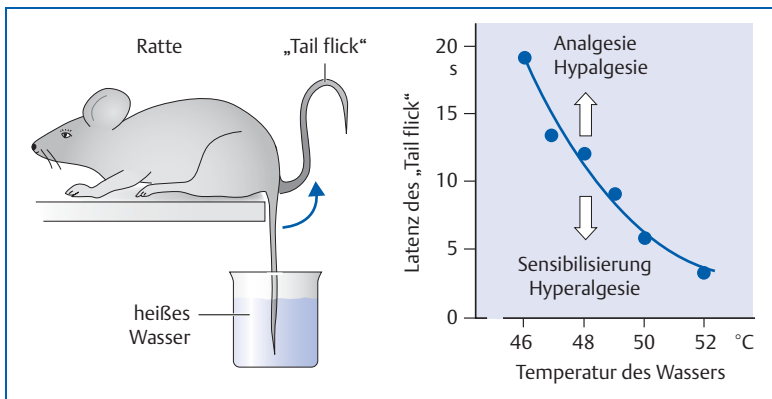


Abb. 1.1 Wegziehreflex, Basisexperiment der Schmerzphysiologie. Nozizeptive Reaktion auf Hitzereizung: „Tail flick“.

Dinge, die uns Bauchschmerzen verursachen, wir trinken keinen oder weniger Alkohol, um am nächsten Tag keine Kopfschmerzen zu bekommen. Wegen dieses *Vermeidungsverhaltens* hat die Nozizeption auch Eigenschaften eines Schadensfrühwarnsystems.

Schmerzen motivieren uns zu *zielgerichteten Handlungen*, mit denen ein Schaden als Schmerzsache beseitigt werden soll: Das Kind sucht die Hilfe der Mutter, wir kühlen eine Brandwunde, schonen ein schmerzendes Gelenk, nehmen Schmerzmittel ein, kommunizieren über den Schmerz und Möglichkeiten seiner Behandlung und gehen zum Arzt.

1.2.2 Schmerz als Krankheits- und Leidenszustand

Zusammenhänge zwischen Schmerz, Schmerzsachen und Schmerzbehandlungen werden im Laufe des Lebens in einer immer größer werdenden Komplexität erkannt. Dabei können sich jedoch auch Reaktionen ausbilden, die nicht zu einer verbesserten Schadensbewältigung führen und sogar zur *Schmerzchronifizierung* beitragen können, z.B. eine länger dauernde körperliche Schonung zur Schmerzvermeidung oder gelernte Hilflosigkeit.

Nozizeptive Reaktionen und zielgerichtete Verhaltensweisen können wir in großer Vielfalt auch beim Tier sehen, in arttypischer Ausprägung. So können viele Konditionierungen zur Schmerz- und Schadensvermeidung beobachtet werden, z. B. die „conditioned taste aversion“, die Vermeidung einer Nahrung über ihren Geschmack oder Geruch, nachdem sie einmal zu viszerale Beschwerden (Bauchschmerzen) geführt hatte. Aus solchen Konditionierungsexperimenten wird geschlossen, dass auch Säugetiere Wahrnehmungen haben können, die mit dem Schmerz des Menschen vergleichbar sind. Der Mensch hat eine Sonderstellung wegen seiner ungeheuer großen Möglichkeiten der kognitiven Verarbeitung und Bewältigung von Schmerzsituationen. Diese Sonderstellung des Menschen betrifft jedoch alle Sinnessysteme.

Chronische Schmerzen sind Folge und Ausdruck von bleibenden pathophysiologischen Veränderungen, wie sie bei einer längeren/unheilbaren Krankheit oder durch Schädigung des Nervensystems entstehen können, z. B.

Schmerz bei einer chronischen Gelenkentzündung (Polyarthritis), Tumorschmerz, diabetische Polyneuropathie.

Merke

Kennzeichnend für chronische Schmerzen ist zunächst, dass physiologische Reaktionen und Verhalten die Schmerzsache nicht beseitigen können.

Auch am chronischen Schmerz ist primär das neuronale System der Nozizeption beteiligt. Jedoch kommt es unter der Dauererregung oft zur Sensibilisierung des Nervensystems, wodurch Schmerzen verstärkt werden können und der Schmerz fortschreitend *chronifiziert*. Diese nachhaltigen Veränderungen im Nervensystem werden auch unter dem Begriff *Schmerzgedächtnis* zusammengefasst. Körperliche und psychosoziale Reaktionen bei chronischen Schmerzen können ebenfalls zur Chronifizierung beitragen, z. B. eine länger andauernde Schonhaltung oder eine soziale Belohnung durch Familienmitglieder für gezeigtes Schmerzverhalten. Teleologisch müssen sie als (schmerzverstärkende) Fehlreaktionen des Nervensystems angesehen werden. Der Schmerz entwickelt sich so vom Krankheitssymptom zur eigenständigen Schmerzkrankheit.

Äußerungen des Leidens unter *chronischem Schmerz* können wir auch beim Säugetier beobachten, hier vor allem:

- Schonhaltung
- Leidensphysiognomie
- Vernachlässigung der Körperpflege
- Einschränkungen des Neugierverhaltens
- Einschränkungen des Aktivitätsradius
- Veränderung der sozialen Wechselbeziehungen

Dieses z.B. auch für den Tierschutz wichtige Gebiet ist allerdings noch wenig erforscht.

Merke

Beim erwachsenen Menschen ist ein wesentlicher Aspekt des Leidens, dass der Schmerz in das biografische Bewusstsein eingebunden ist, er kann die Relevanz des chronischen oder häufig wiederkehrenden Schmerzes für sein zukünftiges Leben erkennen.

Die prognostische Bewertung des Schmerzes ist ein wichtiger Faktor des Leidens beim Menschen, sie kann psychopathologische Folgen haben (z.B. algogenes Psychosyndrom, Depression, Angst), die wiederum verstärkend auf das Schmerzerleben zurückwirken. Beim Tier fehlt diese prognostische Komponente des Leidens.

Es gibt viele Vorschläge, eine Zeitangabe für den Übergang eines Schmerzes in einen chronischen Schmerzzustand festzulegen, die angegebenen Zeitspannen reichen von 4 Wochen bis zu 6 Monaten. Eine bessere Entscheidungsgrundlage lässt sich mit funktionellen Kriterien begründen, der Schmerz ist chronisch geworden wenn:

- der Kranke in seiner Lebenssicht nachhaltig verändert wird
- der Schmerz den Kranken zermüht, depressiv macht bzw. ihn seiner Hoffnung auf Besserung beraubt
- ein sozialer Rückzug erfolgt ist

Angesichts der vorstehenden Einführung erscheint die viel zitierte *Definition des Schmerzes* durch die International Association for the Study of Pain (IASP 1979) wenig brauchbar: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder potentiellen Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“

1.2.3 Experimentelle Untersuchungen über Nozizeption und Schmerz

Neurobiologische Mechanismen des Schmerzes wurden an Tieren und Versuchspersonen erforscht. Untersuchungen zur Nozizeption gehen von experimentellen Reizen aus, die wir Menschen als schmerzhaft empfinden, wie z.B. Erhitzung der Haut, lokaler Druck auf eine Hautfalte, Eintauchen des Unterarms in Eiswasser, intrakutane Injektion von Bradykinin oder vorübergehende Ischämie einer Extremität.

Bei allen Tierversuchen über Nozizeption und Schmerz müssen Reize und Reaktionen quantitativ erfasst werden, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Forschungsansätze benutzen die Verhaltensmessung (am wachen Tier), die Ableitung neuronaler Entladungen im Nervensystem (am narkotisierten Tier) oder den histochemischen Nach-

weis einer induzierten Gentranskription im ZNS (nach Tötung des Tieres). Bei der Schmerzforschung am Menschen hat neuerdings das *Neuroimaging* zu einem stürmischen Erkenntnisgewinn verholfen.

1.3 Nozizeptoren und ihre afferenten Fasern

Ein peripherer Nerv besteht aus tausenden von Fasern. Sie lassen sich nach der Leitungsgeschwindigkeit einteilen. Im Summenaktionspotenzial eines Hautnervs nach einem elektrischen Einzelreiz sieht man dementsprechend 3 Komponenten mit unterschiedlichen Latenzzeiten, die den A-beta-, A-delta- und C-Fasern zugeordnet werden können (Abb. 1.2). Die C-Fasern stellen in den meisten peripheren Nerven das zahlenmäßig größte Kontingent dar. Nozizeptive Afferenzen gibt es unter den A-delta- und den C-Fasern, jedoch sind in beiden Gruppen auch Afferenzen anderer Sinnesqualitäten vertreten (Warmfasern, Kaltfasern). Die A-beta-Fasern stehen mit empfindlichen Mechanorezeptoren in Verbindung (Tastsinn, Propriozeption).

Reizt man einen Hautnerv elektrisch, dann kommt es zu nozizeptiven Reaktionen (bei Tieren) und Schmerzwahrnehmungen (bei Menschen), sobald die Reizstärke die Schwelle für die A-delta-Fasern überschreitet. Wenn bei zunehmender Reizstärke auch C-Fasern rekrutiert werden, dann wird der Schmerz intensiver und bekommt eine brennende Qualität. Aus diesen Beobachtungen lässt sich folgern, dass nozizeptive Fasern in den Gruppen der A-delta- und C-Fasern enthalten sind und dass die Qualität und Intensität des Schmerzes von der Art und Anzahl der aktivierten Nervenfasern abhängt.

Die nozizeptiven Afferenzen sind in einem peripheren Nerven sehr häufig, z. B. sind bis zu 80 % der afferenten Fasern eines Hautnervs nozizeptiv. Sie werden entweder durch Reizung ihrer sensorischen Endigungen (der Nozizeptoren) erregt, oder direkt durch lokale Schadenswirkungen auf die Axone (S. 13).

Die Gruppe der C-Fasern aller peripheren Nerven enthält in großer Zahl auch *efferente Fasern* des Sympathikus zu den peripheren sympathischen Effektoren (Blutgefäße, Schweißdrüsen). Obwohl sie nicht der afferenten Leitung

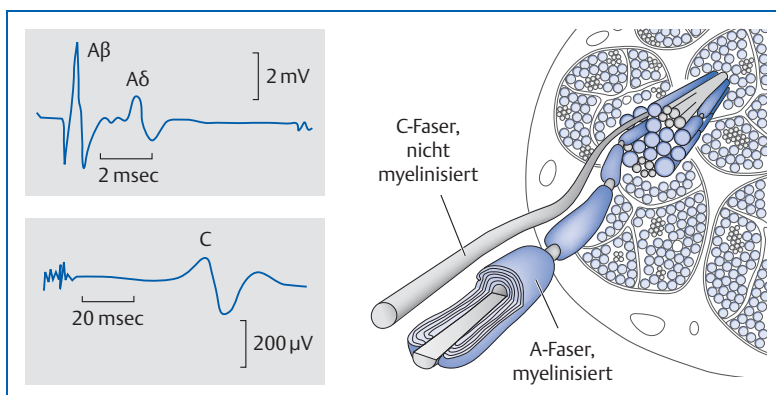


Abb. 1.2 Summenaktionspotenzial eines Hautnervs nach einem elektrischen Einzelreiz. Peripherer Nerv mit myelinisierten und nicht-myelinisierten Fasern, Summenaktionspotenziale der A-beta-, A-delta- und C-Fasern mit unterschiedlichen Amplituden- und Zeitbasen dargestellt.

von sensorischer Information dienen, sind sie unter bestimmten pathophysiologischen Bedingungen an der Schmerzentstehung beteiligt.

1.3.1 Nozizeptoren der Haut

Nozizeptoren konnten bei elektrophysiologischer Registrierung von einzelnen Fasern in Hautnerven bei Tier und Mensch durch Reizversuche identifiziert werden. Für sie ist charakterisierend, dass sie nur durch starke, potenziell schädigende Hautreize in Erregung versetzt werden, Nozizeptoren sind also neurale Schadensmelder. Die Schwellen von hitzesensitiven Nozizeptoren der Haut mit afferenten C-Fasern von Mensch und Tier liegen im Bereich von 40–45°C, ihre Entladungsfrequenz steigt mit der Temperatur des Hitzereizes an. Nozizeptoren können nicht nur die Anwesenheit eines noxischen Reizes melden, sondern auch Information über die *Reizintensität* übertragen (Frequenzmodulation der Entladung). Diese Codierung der Reizintensität ist letztlich die Grundlage für die subjektive Schmerzmessung. Die meisten Nozizeptoren der Haut reagieren auf mehrere Reizarten, z. B. auf Hitze, starke mechanische oder chemische Reize (Capsaicin), es sind also *polymodale Nozizeptoren*.

Auch Muskeln, Gelenkkapseln und innere Organen enthalten Nozizeptoren, sie reagieren z. B. auf Dehnung eines Hohlorgans und auf vielfache chemische Reize. Von großer Bedeutung für die Erregbarkeit sind die Entzündungsmediatoren sowie Ischämie, die markante und langdauernde Sensibilisierungen bewirken können. Dies ist ein Mechanismus von chronischen Schmerzen und Hyperalgesie, z. B. bei Polyarthritiden, koronarer Herzkrankheit oder Darmerkrankungen.

Durch Entzündungen können auch bisher stumme oder „*schlafende*“ Nozizeptoren aktiviert werden, diese stellen mindestens 30 % aller Nozizeptoren dar. Es handelt sich hier um eine Plastizität im peripheren Nervensystem, die für die Sensibilisierung des nozizeptiven Systems bei entzündlichen Erkrankungen bedeutsam sein soll.

Die sensorische Innervation der *inneren Organ* (also z. B. gastrointestinales System, urogenitales System, Lunge, Gefäßsystem, Hirnhäute) besteht fast ausschließlich aus C-Fasern. Diese viszerale Afferenzen verlaufen in den Eingeweidenerven, also z. B. im N. splanchnicus, N. vagus und N. pelvici sowie in den Nervenplexen entlang der Blutgefäße.

Durch kontrollierte Reizung mit einem kolorektalen Ballonkatheter konnten die neuro- und psychophysiologischen Bedingungen des viszeralen Schmerzes systematisiert werden. So wurden zahlreiche Typen von viszeralen Nozizeptoren mit abgestuften Empfindlichkeitsbereichen identifiziert, die viszerale Wahrnehmungen vom Unwohlsein bis zum heftigen viszeralen Schmerz vermitteln können.

1.3.2 Populationskodierung von nozizeptiven Reizen

Bei den meisten schmerzhaften Reizen werden nicht nur Nozizeptoren erregt, sondern auch eine Reihe von niederschwelligen Rezeptoren. Jede Form von mechanisch erzeugten Schmerzen führt auch zur Erregung von niederschwelligen Mechanorezeptoren, z. B. werden unter den Bedingungen des Ischämieschmerzes am arbeitenden Muskel auch Muskelspindeln und Sehnenorgane aktiviert. Es ist wahrscheinlich, dass die aus solchen niederschwelligen Rezeptoren in das Zentralnervensystem einströmenden Informationen bei der Wahrnehmung und bei den verhaltensmäßigen Reaktionen auch mit verwendet werden. Wir bezeichnen diese Funktion als *Populationskodierung*.

Merke

Bei den meisten Situationen im täglichen Leben werden die Informationen aus den Sinnesorganen über die Populationskodierung vermittelt, die Erregung einer einzelnen Art von Rezeptoren ist eher die Ausnahme. Bei schmerzhaften Reizen schließt die Populationskodierung sowohl unterschiedliche Arten von Nozizeptoren als auch andere, nichtnozizeptive Rezeptoren ein.

Funktionelle Leistungen der Populationskodierung beim Schmerz können etwa sein:

- Lokalisation eines schmerzhaften Reizes über die miterregten niederschwelligen Mechanorezeptoren und deren topografisch gut geordnete Projektion im Zentralnervensystem, z. B. auf dem somatosensorischen Kortex
- Mitwirkung an der Qualität der Schmerzwahrnehmung

Die Miterregung von niederschwelligen Mechanorezeptoren kann z. B. darüber informieren, dass es sich um einen mechanischen Schmerzreiz handelt. Andererseits ist bekannt, dass niederschwellige Mechanorezeptoren der Haut bei Erhitzung auf 45°C und darüber weitgehend unerregbar werden. Dieser Wegfall von Aktivität in niederschwelligen Mechanorezeptoren könnte mitbestimmend sein für die charakteristische Qualität eines Hitzereizes.

1.3.3 Erregung und Sensibilisierung der Nozizeptoren durch algetische Substanzen

Bei Verletzungen und Entzündungen kommt es im Mikromilieu der Nozizeptoren zur erhöhten Freisetzung von körpereigenen Substanzen aus dem umliegenden Gewebe (Abb. 1.4), wie z. B. KCl, H⁺-Ionen, Serotonin, Bradykinin, Prostaglandinen, Zytokinen. Diese Substanzen sind generell bei vielen nützlichen Regulationsvorgängen (wie Nierenfunktion, Temperaturregulation oder Immunabwehr) als spezifische Mediatoren beteiligt. Sie sind jedoch auch bei der Entstehung des *Entzündungsschmerzes* und anderer Schmerzformen (vor allem chronischer) wesentlich be-