

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Somatosensorik - Schmerz**

## **Somatosensorik - Schmerz**

### **1. Die Empfindung SCHMERZ wird in mehrere Qualitäten differenziert.**

- Visceraler Schmerz.
- Somatischer Schmerz (Oberflächenschmerz, Tiefenschmerz).
- Tiefenschmerz
- Oberflächenschmerz: 1. Schmerz; 2. Schmerz
- 

### **Heller (1.) und dunkler (2.) Schmerz werden in unterschiedlichen afferenten und zentralen Systemen generiert.**

Schmerz in der Praxis: Akuter Schmerz, Chronischer Schmerz

**Schmerz ist meßbar:** subjektive/objektive Algesimetrie

### **Die Schmerzempfindung hat mehrere Dimensionen.**

Schmerz - Nozizeption

sensorisch-diskriminatorische Komponente, kognitive Komponente, affektive-emotionale Komponente

### **2. Noxische Reize aktivieren Nozizeptoren**

**Nozizeptoren werden durch mechanische, thermische und chemische Reize erregt**

spezifische Rezeptoren, freie Nervenendigungen, III, IV,  
Nociceptor beim Menschen

- Mechanosensitive Nociception,
- thermosensitive Nociception (Gruppe III-Fasern)
- Polymodale Nociception (C-Fasern)

### **Gewebsschädigung aktiviert die Nozizeptoren**

Schmerzstoffe

### **Gewebsschädigung kann Nozizeptoren sensitivieren**

z.B. Bradykinin, Histamin, Serotonin, Prostaglandine

### **3. Primär afferente Neurone bilden Synapsen mit Hinterhornneuronen**

- spezifische nociceptive Neurone in Lamina I
- Neurone mit multimodaler Konvergenz in Lamina V
- Projektionsneurone spinothalamisches System

**Primäre Afferenzen benutzen Aminosäuren und Peptide als Transmitter**

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000  
Teil Somatosensorik - Schmerz**

**4. Nociceptive Information wird über mindestens drei ascendierende Trakte zum Cortex geleitet.**

- spinothalamischer Trakt
- spino-reticulo-thalamischer Trakt
- spino-mesencephaler Trakt

Getrennt Verarbeitung von hellem und dunklem Schmerz

**5. Schmerz wird moduliert von dem Aktivitätsverhältnis in dünnen nociceptiven und dicken multimodalen Fasern**

**6. Schmerz wird von zentralen Mechanismen kontrolliert**

**Elektrische Reizung des Gehirns erzeugt Analgesie**

**Die nociceptive Kontrolle wird über definierte Wege ausgeübt**

- periventriculäres Grau zum Raphekern/Nucleus para-gigantocellularis
- hemmende Verschaltungen vom Hirnstamm zu Lamina 1-5
- lokale interneuronale Verschaltungen im Hinterhorn

**Opiat-Analgesie involviert die gleichen Wege wie die reizinduzierte Analgesie**

**Morphin und seine Alkaloide binden an definierte Membranstrukturen**

**Das Gehirn enthält endogene opiatähnliche Peptide**

**Supraspinale und spinale Systeme kontrollieren die Schmerzübertragung**

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Somatosensorik - Schmerz**

**Zu 1: Qualitäten des Schmerzes**

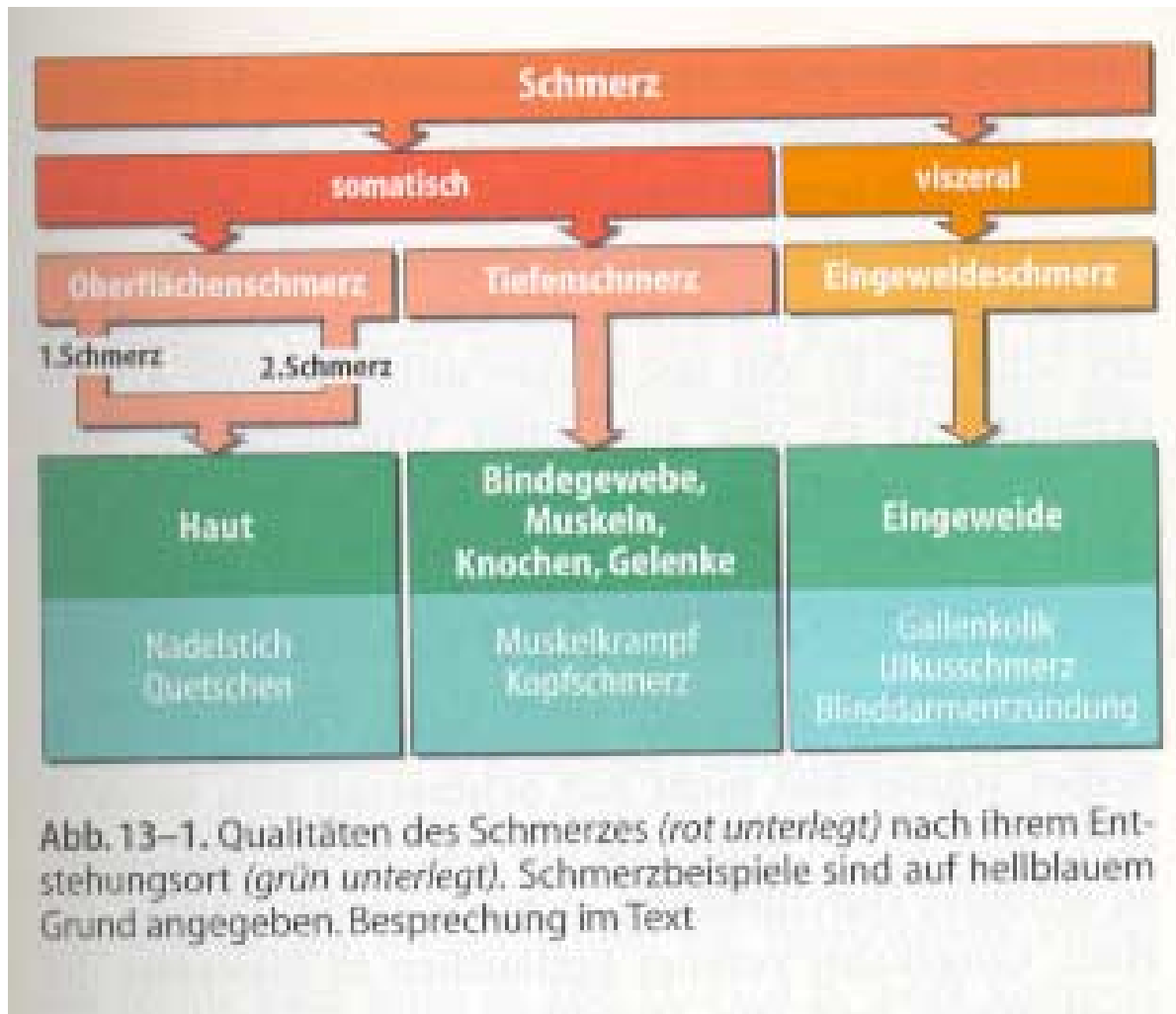


Abb. 13–1. Qualitäten des Schmerzes (rot unterlegt) nach ihrem Entstehungsort (grün unterlegt). Schmerzbeispiele sind auf hellblauem Grund angegeben. Besprechung im Text

**Aus:** Schmidt, Thews & Lang, Physiologie des Menschen, 28. Auflage 2000  
**Abb. 13-1**

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Somatosensorik - Schmerz**

**Zu 1: Qualitäten des Schmerzes**

**Verschiedene Ausdrücke und Definitionen**

<b>Hyperalgesie:</b>	Erhöhte Empfindlichkeit auf noxische Reize
<b>Hypalgesie:</b>	Verringerte Empfindlichkeit auf noxische Reize.
<b>Analgesie:</b>	Fehlen von Schmerzen, zB Durchtrennung, angeboren; Schmerz muß erlernt werden
<b>Hyperpathie:</b>	Schmerzsyndrom gekennzeichnet durch verzögertes Einsetzen; verstärkte Antwort, Nachantwort.
<b>Allodynie:</b>	Schmerzen durch nichtnoxische Reizung der Haut
<b>Hyperästhesie:</b>	Überempfindlichkeit für Thermo-/Mechanorezeption.
<b>Hypoästhesie:</b>	Verringerte Empfindlichkeit für Somatosensorik.
<b>projizierter Schmerz:</b>	Ellenbogen,
<b>Neuralgie:</b>	chronisch projizierter Schmerz, Mechanismus der regenerativen Impulsentstehung.
<b>Übertragener Schmerz:</b>	Konvergenz im ZNS. Wichtiges Prinzip der Interaktion zwischen zwei Qualitäten.
<b>Zentraler Schmerz:</b>	Phantomschmerz, Thalamusschmerz

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Somatosensorik - Schmerz**

**Zu 2: Noxische Reize aktivieren Nozizeptoren**

**Natürlich vorkommende Stoffe, die Nozizeptoren aktivieren oder sensitivieren.**

**TABLE 27–1.** Some of the Naturally Occurring Agents that Activate or Sensitize Nociceptors

Substance	Source	Enzyme involved in synthesis	Effect on primary afferent fibers
Potassium	Damaged cells		Activation
Serotonin	Platelets	Tryptophan hydroxylase	Activation
Bradykinin	Plasma kininogen	Kallikrein	Activation
Histamine	Mast cells		Activation
Prostaglandins	Arachidonic acid-damaged cells	Cyclo-oxygenase	Sensitization
Leukotrienes	Arachidonic acid-damaged cells	5-Lipoxygenase	Sensitization
Substance P	Primary afferent		Sensitization

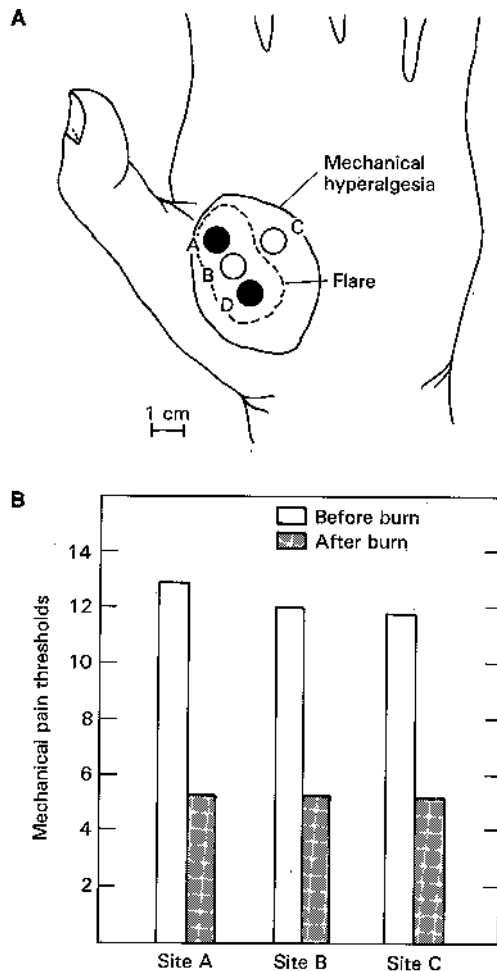
[Modified from Fields, 1987.]

**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Tab. 27-1;

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Somatosensorik - Schmerz**

## Zu 2: Noxische Reize aktivieren Nozizeptoren

### Gewebsschädigung kann Nozizeptoren sensitivieren



**FIGURE 27-1**

Burns to the glabrous skin of the hand produce both primary and secondary hyperalgesia to mechanical stimuli but only primary hyperalgesia to heat stimuli. [Reproduced with permission from Raja et al., 1989.]

**A.** Mechanical thresholds for pain were recorded at sites **A**, **B**, and **C** before and after burns at sites **A** and **D**. The burns consisted of a 53°C stimulus for 30 sec at both sites. The areas of reddening (flare) and mechanical hyperalgesia following the burns in one subject are also shown. In all subjects the area of mechanical hyperalgesia was larger than the area of flare. Mechanical hyperalgesia was present even after the flare disappeared.

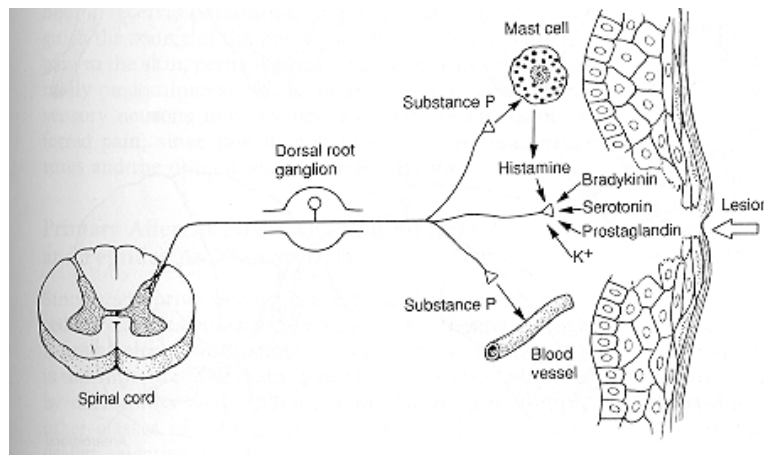
**B.** Mean mechanical thresholds for pain before and after burns for seven subjects. The mechanical threshold for pain was significantly decreased following the burn.

**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 27-1;

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Somatosensorik - Schmerz**

**Zu 2: Noxische Reize aktivieren Nozizeptoren**

**Modellvorstellung zur Sensitivierung von peripheren Endigungen der Nozizeptoren.**



**FIGURE 27-2**

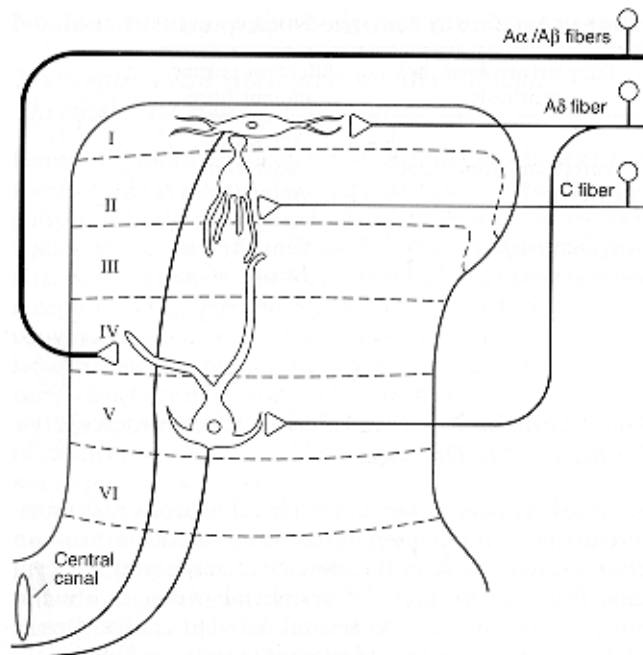
Chemical mediators can sensitize and sometimes activate the peripheral endings of nociceptors. Injury or tissue damage releases bradykinin (BK) and prostaglandins (PG), both of which activate and sensitize nociceptors. Activation of nociceptors leads to the release of substance P (SP) and other peptides. Substance P acts on mast cells in the vicinity of sensory endings to evoke degranulation and the release of histamine, which directly excites nociceptors. Substance P also produces dilation of peripheral blood vessels, and the resultant edema causes a further liberation of bradykinin. [See Table 27-1 for a list of chemicals that act on nociceptors.] [Adapted from Lembeck and Gamse, 1982, and Fields, 1987.]

**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 27-2;

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Somatosensorik - Schmerz**

**Zu 3: Primär afferente Neurone bilden Synapsen mit Hinterhornneuronen**

**Die afferenten Axone der Nozizeptoren endigen an Projektionsneuronen im Hinterhorn des Rückenmarks.**



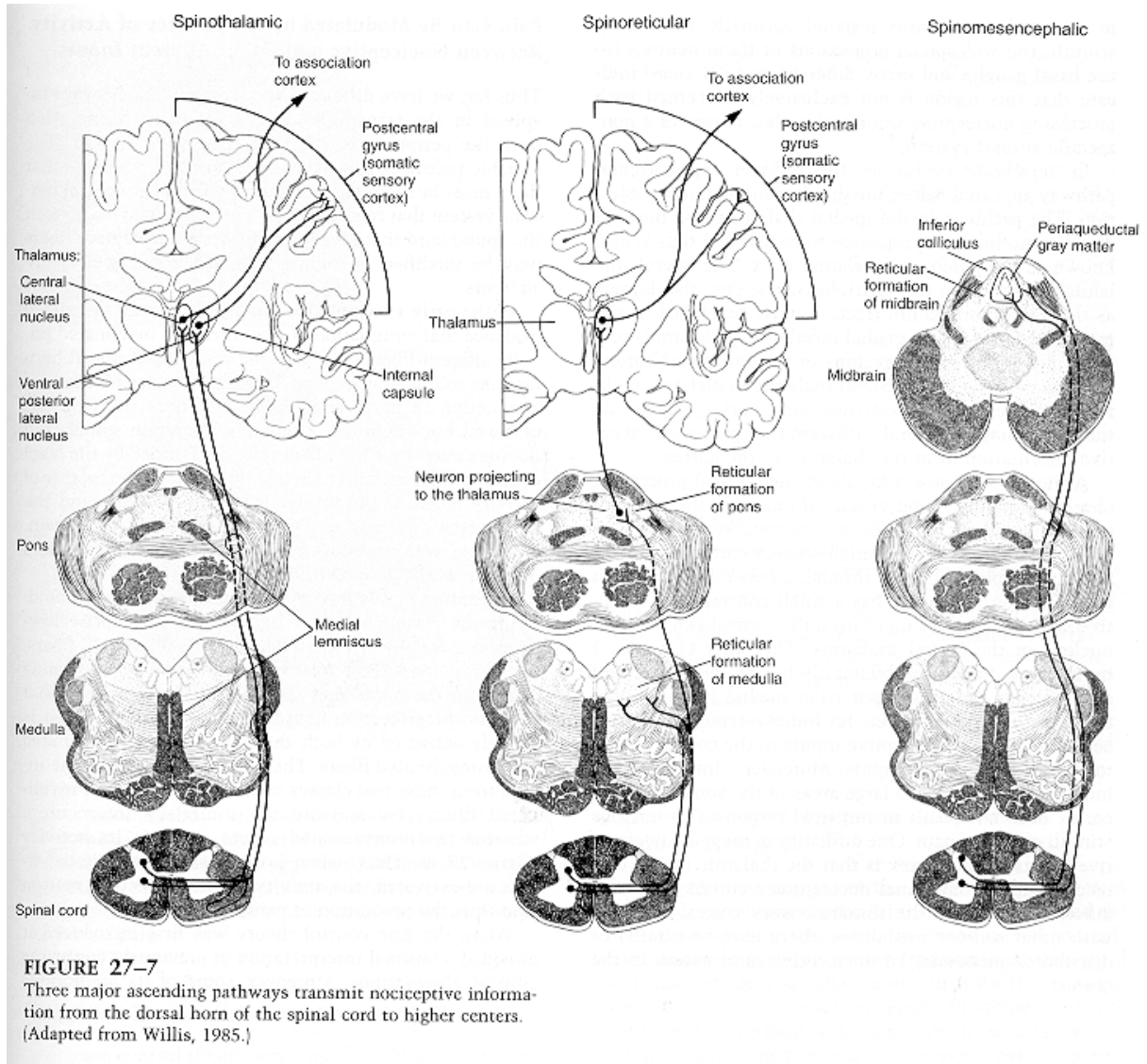
**FIGURE 27-3**

The afferent fibers of nociceptors terminate on projection neurons in the dorsal horn of the spinal cord. Projection neurons in lamina I receive direct input from myelinated [A $\delta$  fiber] nociceptors and indirect input from unmyelinated [C fiber] nociceptors via stalk cell interneurons in lamina II. Lamina V neurons are predominately of the wide dynamic range type. They receive low-threshold input from large-diameter myelinated fibers (A $\alpha$ ) of mechanoreceptors as well as both direct and indirect input from nociceptive afferents (A $\delta$  and C). In this figure the lamina V neuron sends a dendrite up through lamina IV, where it is contacted by the terminal of an A $\alpha$  primary afferent. A lamina V cell dendrite in lamina III is contacted by the axon terminal of a lamina II interneuron. (Adapted from Fields, 1987.)

**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 27-3;

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000  
Teil Somatosensorik - Schmerz**

**Zu 4: Nociceptive Information wird über mindestens drei ascendierende Trakte zum Cortex geleitet.**

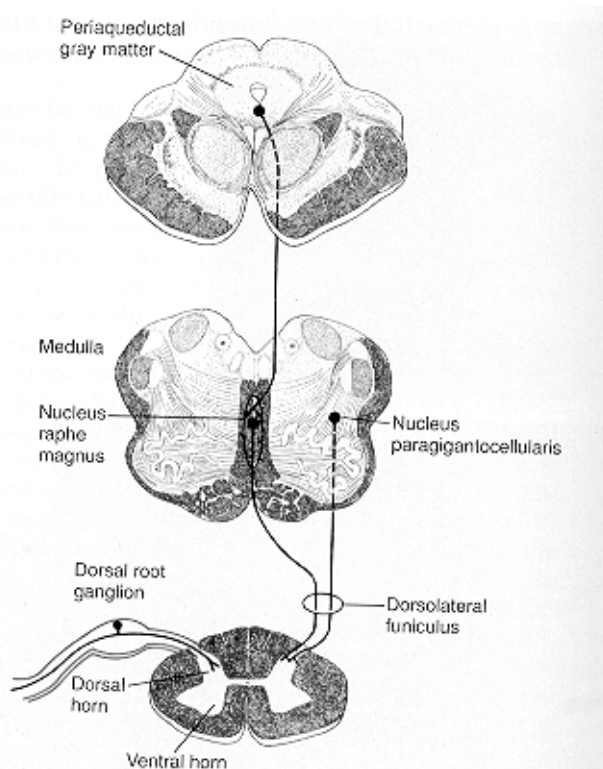


**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 27-7;

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Somatosensorik - Schmerz**

**Zu 6: Schmerz wird von zentralen Mechanismen kontrolliert**

**Zentrale Schmerzkontrollierende Systeme und ihre Verschaltungen**



**FIGURE 27-10**

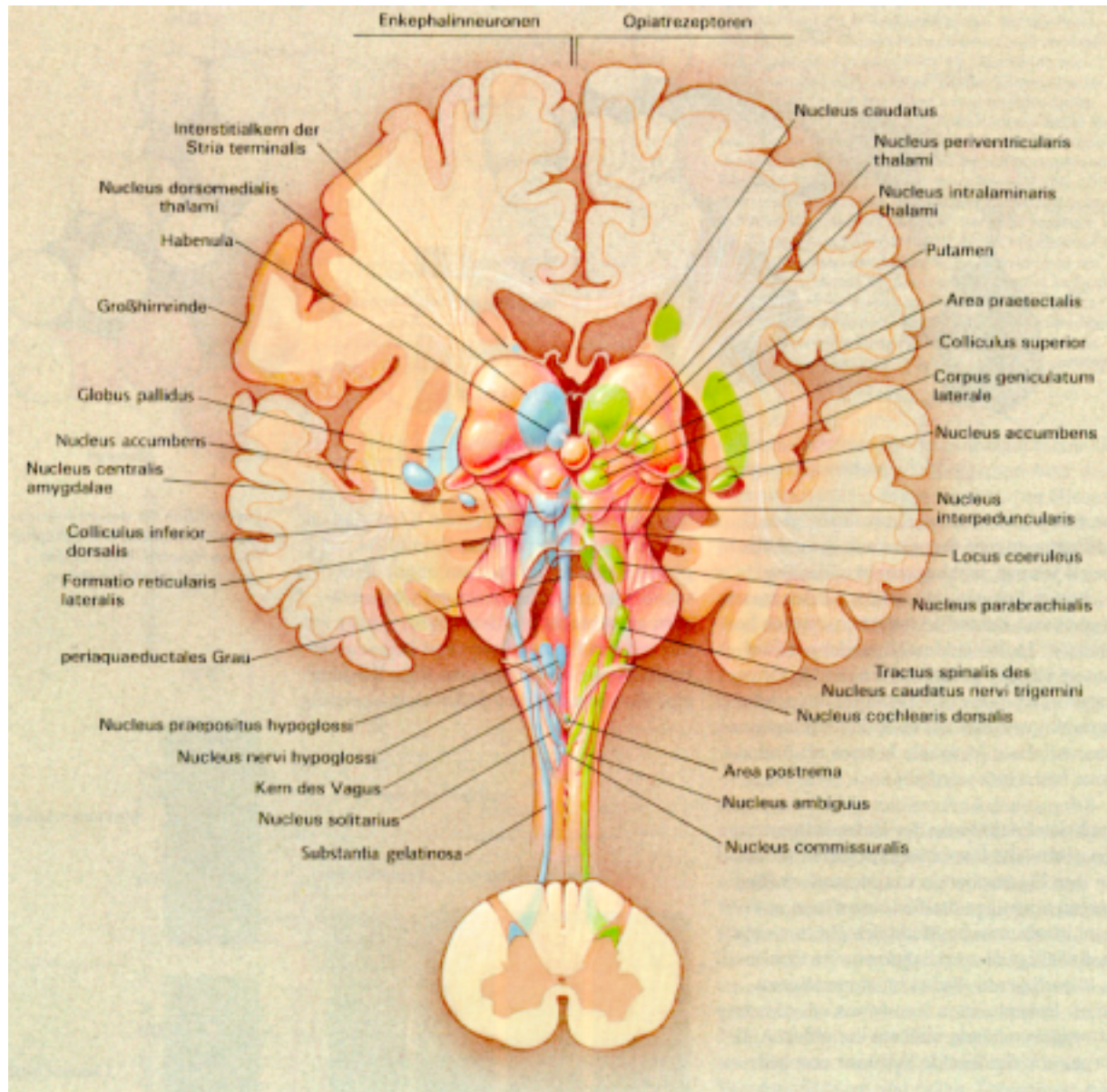
Interconnections of neural structures that contribute to control of nociceptive relay neurons in the spinal cord. The network includes connections from the midbrain periaqueductal gray region to the medullary nucleus raphe magnus and other serotonergic nuclei [not shown] via the dorsolateral funiculus, to the dorsal horn of the spinal cord. Additional spinal projections arise from the nucleus paragigantocellularis, which also receives input from the periaqueductal gray region, and the noradrenergic pontine and medullary cell groups. In the spinal cord these descending pathways inhibit nociceptive projection neurons through direct connections as well as through interneurons in the superficial layers of the dorsal horn. There is evidence that endorphin-containing interneurons in the periaqueductal gray region and the dorsal horn play an active role in pain modulation.

**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 27-10;

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Somatosensorik - Schmerz**

**Zu 6: Schmerz wird von zentralen Mechanismen kontrolliert**

**Opiatrezeptoren und Enkephalinneurone im zervikalen Rückenmark und der Medulla**



Eine vergleichende Darstellung der Opiatrezeptoren und der Enkephalinneurone im zervikalen Rückenmark und in der unteren Medulla.

**Aus:** Chemie der Psyche, Drogenwirkungen im Gehirn. Von S.H. Snyder, Spektrum-Verlag 1988, S. 64

Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000  
 Teil Somatosensorik - Schmerz

**Zu 6: Schmerz wird von zentralen Mechanismen kontrolliert**

**Das Gehirn enthält endogene opiatähnliche Peptide**

**FIGURE 27-11**

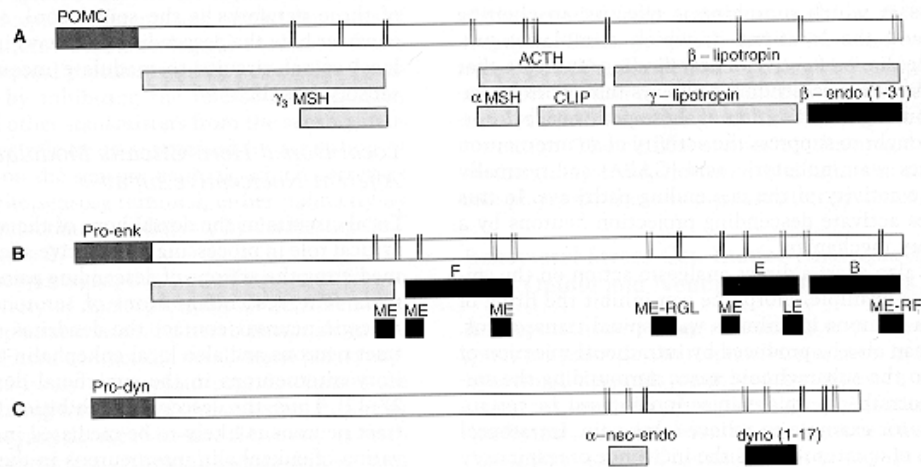
The three families of endogenous opioid peptides. Each of the precursor molecules gives rise to multiple biologically active peptide fragments, about half of which are shown in this diagram.

**A.** Proopiomelanocortin (POMC) is so named because it gives rise to  $\beta$ -endorphin ( $\beta$ -endo), melanocyte-stimulating hormone (MSH), adrenocorticotropic hormone (ACTH), and corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP).

**B.** Proenkephalin (pro-enk) gives rise to multiple copies of met-enkephalin (ME), a leucine-enkephalin (LE), and several extended

enkephalins including ME-Arg-Gly-Leu (ME-RGL), ME-Arg-Phe (ME-RF), and peptides E, F, and B. Peptide E is further broken down into a family of large enkephalins that appear to be the most potent analgesic fragments derived from proenkephalin.

**C.** Prodynorphin (pro-dyn) gives rise to dynorphin (dyno), which contains the LE sequence, and neoendorphin ( $\alpha$ -neo-endo). [From Fields, 1987.]

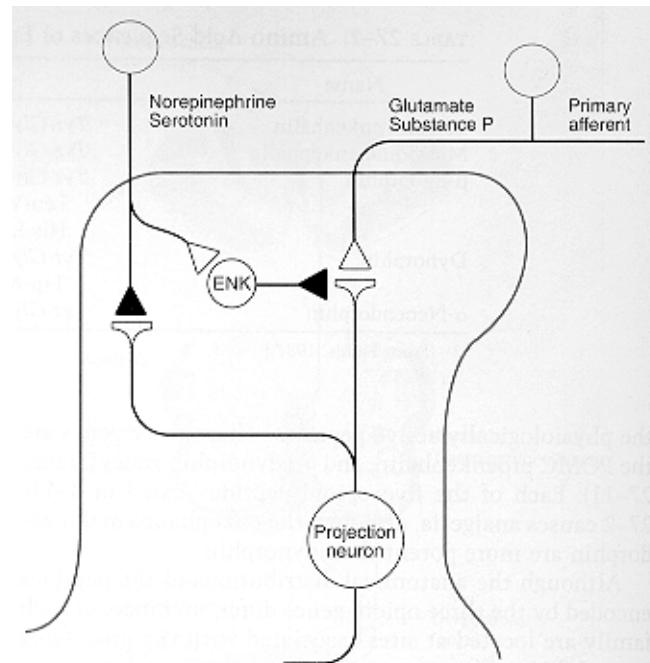


**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 27-11;

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Somatosensorik - Schmerz**

**Zu 6: Schmerz wird von zentralen Mechanismen kontrolliert**

**Supraspinale und spinale Systeme kontrollieren die Schmerzübertragung**



**FIGURE 27-12**

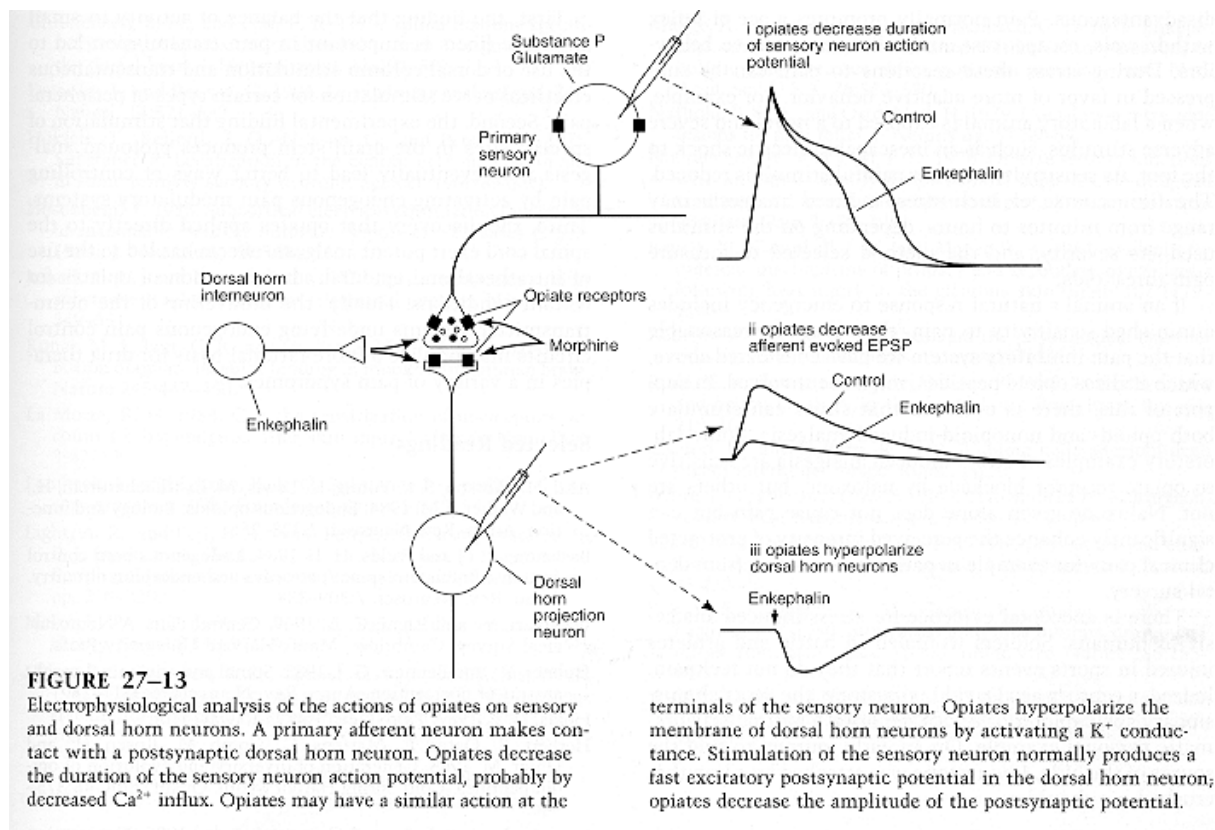
Possible interactions between primary afferents, local interneurons, and descending neurons in the dorsal horn of the spinal cord. Primary afferent fibers terminate on second-order spinothalamic projection neurons. Local enkephalin-containing interneurons (ENK) exert both presynaptic and postsynaptic inhibitory actions at primary afferent synapses. Descending brain stem neurons release serotonin, which activates local opioid interneurons and also suppresses the activity of spinothalamic tract neurons.

**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 27-12;

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Somatosensorik - Schmerz**

**Zu 6: Schmerz wird von zentralen Mechanismen kontrolliert**

**Elektrophysiologisches Modell der Wirkung der Opiate im Hinterhorn**



**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 27-13;

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Somatosensorik - Schmerz**

## **Prinzipien der Schmerztherapie**

### **1. Pharmakologische Methoden**

- ***Nicht narkotisch wirkende Analgetika***  
analgetisch, antiphlogistisch, antipyretisch. Hemmung der Bildung von Prostaglandinen.
- ***narkotisch wirkende Analgetika***
- ***Psychopharmaka***  
zentrale Dämpfung, Hemmung der nociceptiven Beugereflexe
- ***Lokalanästhesie***  
Hemmung der Na<sup>+</sup> Kanäle

### **2. Physikalische Methoden**

- ***Wärme***  
Vasodilatation  
Hemmung nociceptiver Wege
- ***Kälte***  
Vasokonstriktion  
direkter Effekt auf Nociceptoren  
Entwicklung der Entzündung
- ***Massage***  
Muskelmassage, Bindegewebsmassage
- ***Elektrotherapie***  
TNS, Erfolg 7/12  
EAP, Erfolg 1/12
- ***Elektrostimulationsanästhesie***
- ***Neurochirurgie***