

PHYSIOLOGISCHE ASPEKTE DER SCHMERZMODULATION IM PERIPHEREN NERVENSYSTEM

Christoph Stein

Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin, Freie Universität Berlin

Dieser Beitrag soll einen Einblick in aktuelle Konzepte der Schmerzentstehung und der Schmerzhemmung im peripheren Nervensystem geben. Bei einer peripheren Gewebeerkrankung und nachfolgender Entzündungsreaktion spielen eine Vielzahl von Mediatoren eine Rolle in der Schmerzentstehung. Beispiele sind Kinine (z.B. Bradykinin), Neuropeptide (Substanz P), Ionen (z.B. K^+ , Na^+), Adenosin oder Arachnoidsäuremetaboliten. Dementsprechend haben Enzyme, die diese Mediatoren beeinflussen (z.B. Cyclooxygenase) und Rezeptoren (z.B. Vanilloidrezeptoren, Ionenkanäle, Neurokininrezeptoren) Schlüsselfunktionen in der Transduktion und Transmission von Nozizeptiven Impulsen im primär afferenten Neuron ¹.

Parallel dazu baut sich im Laufe der Entzündungsentwicklung ein Schmerzhemmungssystem, basierend auf einer Interaktion von Opioidrezeptoren auf primär afferenten Neuronen mit endogenen Opioidpeptiden auf: Experimentelle und klinische Untersuchungen der letzten Jahre haben eindeutig nachgewiesen, daß Opioidrezeptorspezifische analgetische Wirkungen außerhalb des zentralen Nervensystems auslösen können (Übersichten in ^{2,3}). Diese sind besonders ausgeprägt in peripherem entzündetem Gewebe und werden durch Opioidrezeptoren auf sensorischen Nervenendigungen vermittelt ⁴. Die endogenen Reaktionspartner dieser Rezeptoren finden sich in Immunzellen des entzündeten Gewebes ^{2,5}. Diese Zellen synthetisieren und sezernieren Opioidpeptide (beta-Endorphin, Met-Enkephalin). Durch Stimulation dieser Zellen (durch Stress oder Corticotropin Releasing Factor) werden diese Peptide freigesetzt, besetzen die peripheren Opioidrezeptoren und können so endogene Analgesie auslösen. Dieser Mechanismus ist auch unter klinischen Bedingungen beim Menschen wirksam ⁶. Neuere Untersuchungen konzentrieren sich jetzt auf die Charakterisierung von Oberflächenantigenen und auf die molekularen Mechanismen der Einwanderung von Opioid-produzierenden Immunzellen in verletztes Gewebe. So konnten L- und P-Selektin als wichtige Adhäsionsmoleküle zur Steuerung dieser Einwanderung identifiziert werden ⁷. Durchflußzytometrische Experimente haben nachgewiesen, daß Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten Opioidrezeptoren exprimieren und daß diese Zelltypen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Entzündungsinduktion ins Gewebe rekrutiert werden ^{4,8}. Diese Untersuchungen zeigen, daß das Immunsystem – über seine traditionellen Funktionen hinaus – auch an der endogenen Schmerzhemmung beteiligt ist. Diese Erkenntnisse haben Bedeutung für das Verständnis von Schmerz bei immunsupprimierten Patienten (z.B. AIDS, Diabetes, Malignome) und für die Entwicklung von neuen antiinflammatorischen Analgetika.

1. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;**288**(5472):1765-9.

2. Stein C, Schäfer M, Cabot PJ, Carter L, Zhang Q, Zhou L, Gasiot M. Peripheral opioid analgesia. *Pain Reviews* 1997;**4**:171-185.

3. Stein C, Machelska H, Binder W, Schäfer M. Peripheral opioid analgesia. *Curr Opin Pharmacol* 2001;**1**(1):62-65.

4. Mousa SA, Zhang Q, Sitte N, Ji RR, Stein C. β -Endorphin containing memory-cells and μ -opioid receptors undergo transport to peripheral inflamed tissue. *J Neuroimmunol* 2001;in press.

5. Machelska H, Stein C. Pain control by immune-derived opioids. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;**27(7)**:533-6.
6. Stein C, Hassan AHS, Lehrberger K, Giefing J, Yassouridis A. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet* 1993;**342**:321-324.
7. Machelska H, Cabot PJ, Mousa SA, Zhang Q, Stein C. Pain control in inflammation governed by selectins. *Nature Med* 1998;**4(12)**:1425-1428.
8. Rittner HL, Brack A, Machelska H, Mousa SA, Bauer M, Schäfer M, Stein C. Opioid peptide expressing leukocytes - identification, recruitment and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology* 2001; in press.