

Physiologische Aspekte des zentralen Schmerzes

Thomas R. Tölle
Neurologische Klinik der Technischen Universität München

Bereits durch eine kurzdauernde nociceptive Reizung kann über die Aktivierung einer intrazellulären Signalkaskade eine funktionelle und strukturelle neuronale Plastizität induziert werden, die dazu führt, daß Nervenzellen ihre Entladungstätigkeit in Antwort auf einen nociceptiven Reiz erhöhen, möglicherweise auch spontan aktiv werden und somit ohne weitere sensorische Reizung dem Gehirn Schmerz signalisieren. Molekularbiologische Evidenz für eine aktivitätsabhängige neuronale Plastizität ergibt sich insbesondere aus der Induktion von Transkriptionsfaktoren (immediate-early genes; IEGs), die durch die Kontrolle von Zielgenen, z.B. für Präkursoren von Neurotransmittern, Rezeptoren oder second-messenger Systemen, eine Umgestaltung zentraler Strukturen herbeiführen können.

Nach transsynaptischer Aktivierung spinaler und supraspinaler Neurone der Ratte und Katze durch akute und chronische, somatische und viszerale Reize zeigten sich Unterschiede in der anatomischen Verteilung und dynamischen Komposition von Transkriptionsfaktoren. Durch Vorbehandlung mit unterschiedlichen Pharmaka konnte eine differentielle Suppression von IEGs erzielt werden. Eine möglicherweise klinisch relevante Beobachtung war, daß die Gabe von Morphium die Initiierung der Expression von IEGs nur verhindern konnte, wenn das Analgetikum vor der nociceptiven Reizung verabreicht wurde. Durch die Wirkung eines Enkephalinase-Inhibitors wurde deutlich, daß auch das endogene tonisch aktive Opiatsystem an der Modulation der Expression von IEGs nach nociceptiver Reizung beteiligt ist.

Langzeitveränderungen im Sinne einer synaptischen Plastizität ließen sich bei chronischer Monoarthritis in Neuronen des Rückenmarks als eine Kaskade von Expressionen von Transkriptionsregulatoren zeigen, an die sich eine vermehrte Expression des Prodynorphingens ipsilateral zur Entzündung anschloß. Eine besondere Bedeutung für die Induktion neuroadaptiver Mechanismen in postsynaptischen Neuronen kommt der Aktivierung von Rezeptoren für die excitatorische Aminosäure (EAA) Glutamat zu, deren Untereinheiten in unterschiedlichen anatomisch-funktionellen Systemen der Schmerzverarbeitung differentiiell exprimiert werden. Gene, die für EAA Rezeptoruntereinheiten (AMPA, NMDA, Kainat) kodieren, zeigten keine Änderungen ihrer Expression bei chronischer Reizung. Hingegen zeigte der autoradiographische Nachweis von ³H-Phorbol-12,13-Dibutyrate, der Aussagen über Änderungen des second-messengers Protein Kinase C (PKC) erlaubt, eine schrittweise bilaterale Steigerung und Verbreiterung der Bindung in solchen Laminae des spinalen Hinterhorns, in denen NMDA Rezeptor Splice-Varianten exprimiert werden, die eine hohe Phosphorylierungskapazität durch PKC besitzen. Die elektrophysiologisch nachgewiesene - über EAA Rezeptoren vermittelte - bilaterale Steigerung der neuronalen Erregbarkeit kommt somit offensichtlich nicht über eine Re-Assemblierung von EAA Rezeptoruntereinheiten, sondern eher über eine Rezeptorphosphorylierung zustande. Die vermehrte Bereitstellung von Dynorphin und die Phosphorylierung von Glutamatrezeptoren wirken synergistisch auf die Steigerung der spinalen Erregbarkeit und finden in Veränderungen des GABAergen Systems möglicherweise einen physiologischen Kompensationsmechanismus, um das Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung im Rückenmark wieder herzustellen. Ipsilateral zur Monoarthritis zeigten sich im Rückenmark eine Zunahme GABAerger Neurone und eine Steigerung des biochemisch nachweisbaren Gehaltes an GABA, dem in den gleichen Neuronen vor Steigerung des GABA-Metabolismus eine Steigerung der Expression der Glutamat Decarboxylase mRNA vorausging.

Durch den Einsatz von sogenannten Screening Methoden (mRNA differential display, subtractive cDNA libraries) können darüberhinaus genregulatorische Vorgänge in Nervenzellen detektieren, die bisher noch nicht in bestehende Konzepte einer durch Schmerz ausgelösten neuronalen Plastizität eingearbeitet sind. Der Nachweis der Beteiligung des Immunsystems an spinalen Sensitivierungsvorgängen bei Schmerz kann als Beispiel für eine solche neue Facette zum Verständnis der Entstehung von Schmerzen gelten. Die Beobachtung von Hyperalgesie und Allodynie nach spinaler Gabe von Cytokinen und die mRNA Expression von proinflammatorischen Cytokinen im Rückenmark nach nociceptiver Reizung haben bereits innerhalb kurzer Zeit zur erfolgreichen prä-klinischen Erprobung von Interleukin-Inhibitoren bei verschiedenen Schmerzzuständen geführt. Die mögliche Beteiligung psycho-neuro-immunologischer Prozesse an der Entwicklung chronischer Schmerzbilder kann möglicherweise auch als richtungsweisend für die Suche nach prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung chronischer Schmerzen bei bestimmten Personengruppen gelten.

Im Hinblick auf klinische Beobachtungen scheint es insgesamt zulässig, Schlußfolgerungen aus tierexperimentellen Studien zu ziehen, um zelluläre Mechanismen zu erklären, die für die Entwicklung chronischer Schmerzen z.B. im Rahmen von entzündlichen Gelenkerkrankungen oder Neuralgien bedeutsam sind. Ob die nachweisbaren komplexen Kaskaden transkriptionaler Vorgänge in letzter Konsequenz den Versuch einer Beibehaltung eines physiologischen Gleichgewichtes im Rückenmark darstellen, oder aber die Entwicklung pathophysiologischer Entladungsmuster fördern, an deren Ende die Entstehung chronischer Schmerzen steht, ist bei gegenwärtigem Kenntnisstand noch nicht sicher zu beantworten.