

M11.13.4 Nozizeption und Schmerz

Prof. Melanie Stefan
melanie.stefan@medcialsschool-berlin.de

WiSe 2022/23

Aufblühen und entwickeln an der
MSB Medical School Berlin



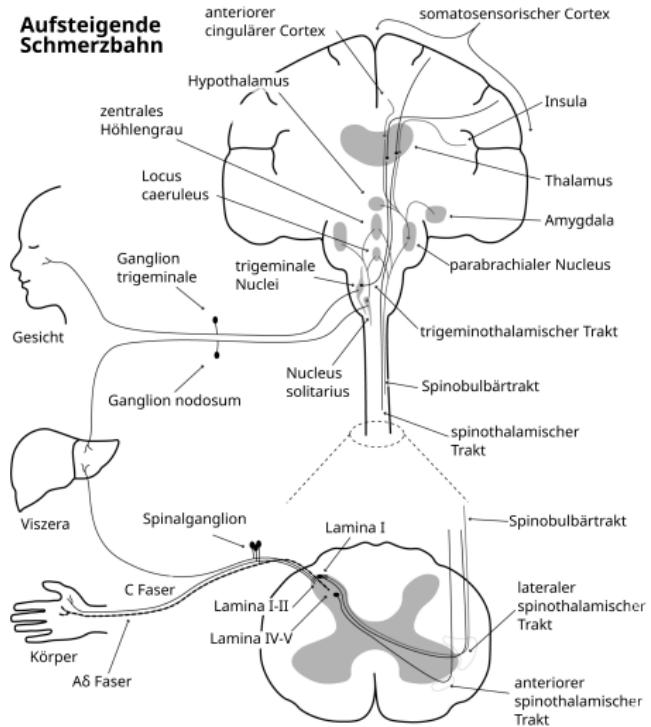
Was wollten Sie schon immer über Schmerz wissen?



Häufig gestellte Fragen zum Thema Schmerz

- Warum ist auf Sonnenbrand alles schmerhaft, sogar ein T-Shirt?
- Wie funktioniert eigentlich Aspirin?
- Warum können Schmerzen im Arm ein Anzeichen von Herzinfarkt sein?
- Warum tut es weh, besonders scharfe Chilis zu essen?
- Warum kann man bei Schmerzen schlecht schlafen?
- Warum haben manche Menschen nie Schmerzen? Und andere dauernd?
- Wie funktionieren Phantomschmerzen?
- ...

In dieser Vorlesung geht es um die Schmerzwahrnehmung



Nach dieser Vorlesung sollten Sie folgendes können

Grundlagen:

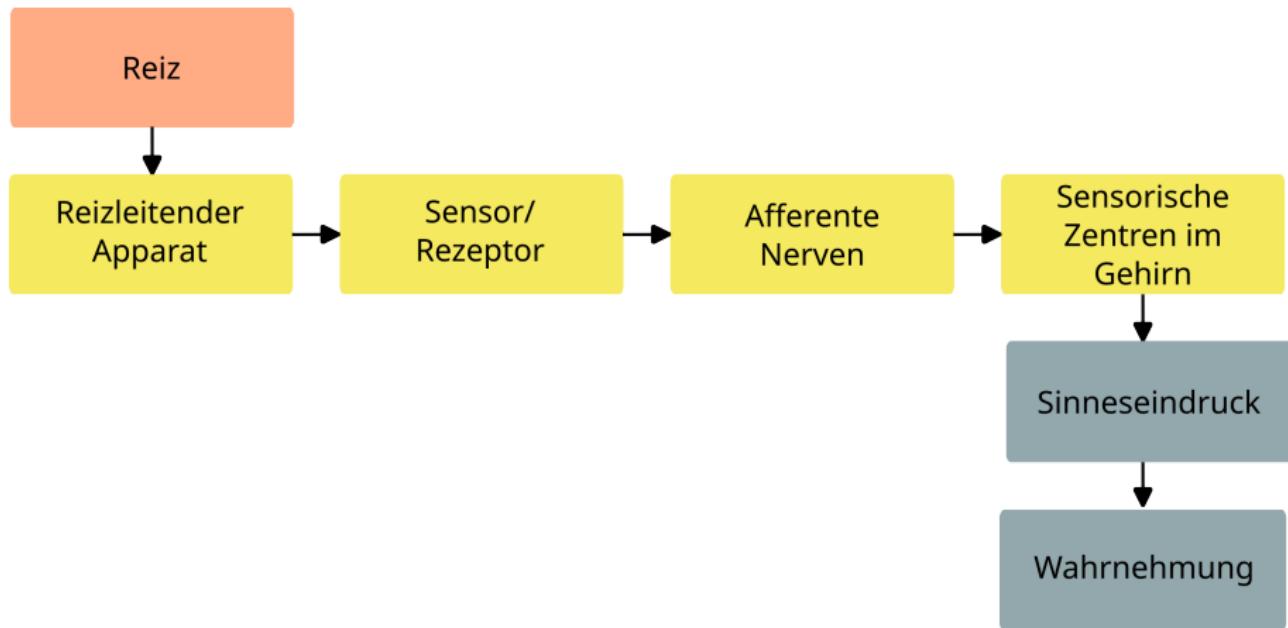
- Arten von Nozizeptoren beschreiben und erklären
- schnellen und langsamen Schmerz unterscheiden und deren neurobiologische Grundlagen erläutern
- endogene Mediatoren der Nozizeptorerregung benennen und erläutern
- Hyperalgesie und Allodynie definieren
- Neuropeptide beschreiben, die aus Nozizeptoren freigesetzt werden und deren Wirkung erläutern
- neurogene Vasodilatation und Entzündung erläutern
- Aufsteigende Schmerzbahnen beschreiben
- die Schmerzübertragung bei viszeraler Nozizeption erklären
- erklären, welche Hirnregionen an der Schmerzempfindung teilhaben
- projizierten Schmerz definieren

Nach dieser Vorlesung sollten Sie folgendes können

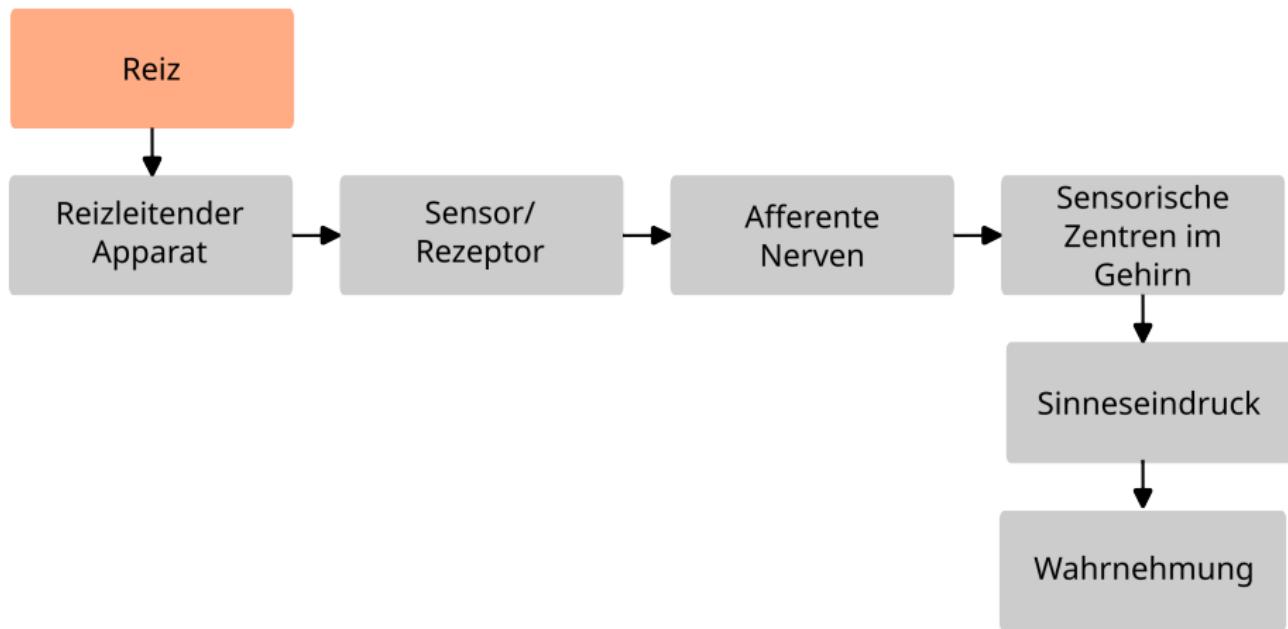
Klinik:

- Schmerztherapien aufzählen und erklären
- Phantomschmerzen definieren
- Beispiele für Krankheiten mit erhöhtem und verminderter Schmerzempfinden geben.
- Head-Zonen beschreiben

Erinnerung: Wahrnehmungsbahn



Wahrnehmungsbahn

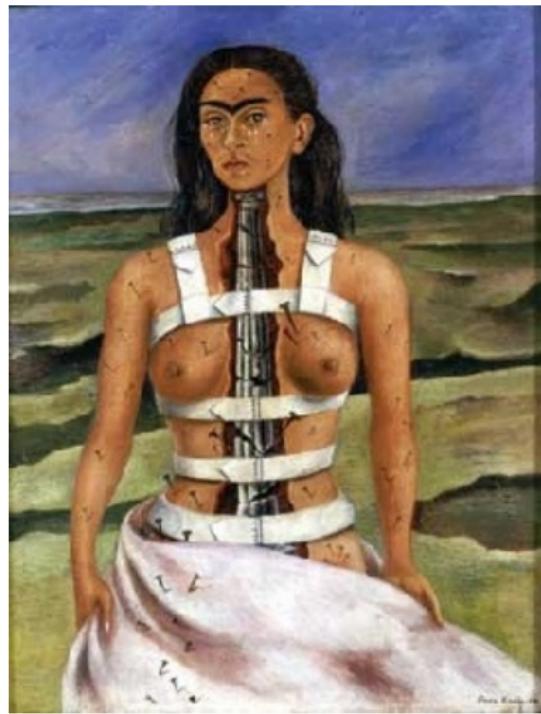


Schmerzreize

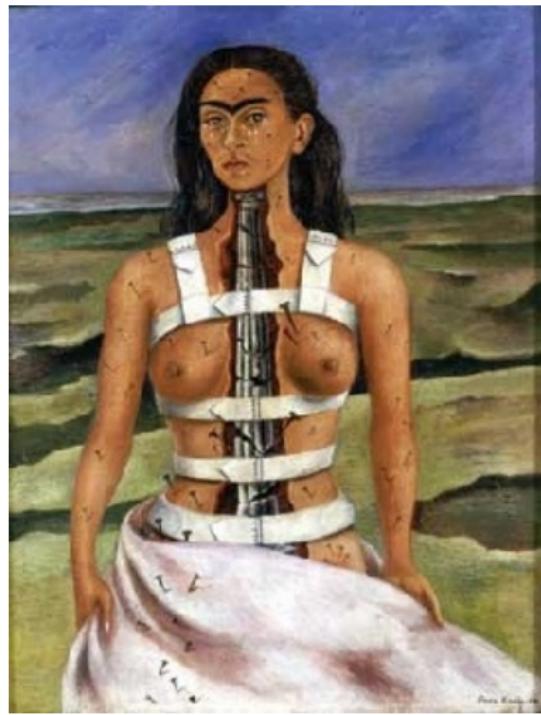
Drei Arten von Schmerz können wahrgenommen werden:

- Mechanisch (Verformung im Gewebe)
- Thermisch (Hitze oder Kälte)
- Chemisch (Körpereigene Substanzen, die z.B. bei Gewebeschäden freigesetzt werden)

Wozu Schmerzen?



Wozu Schmerzen?

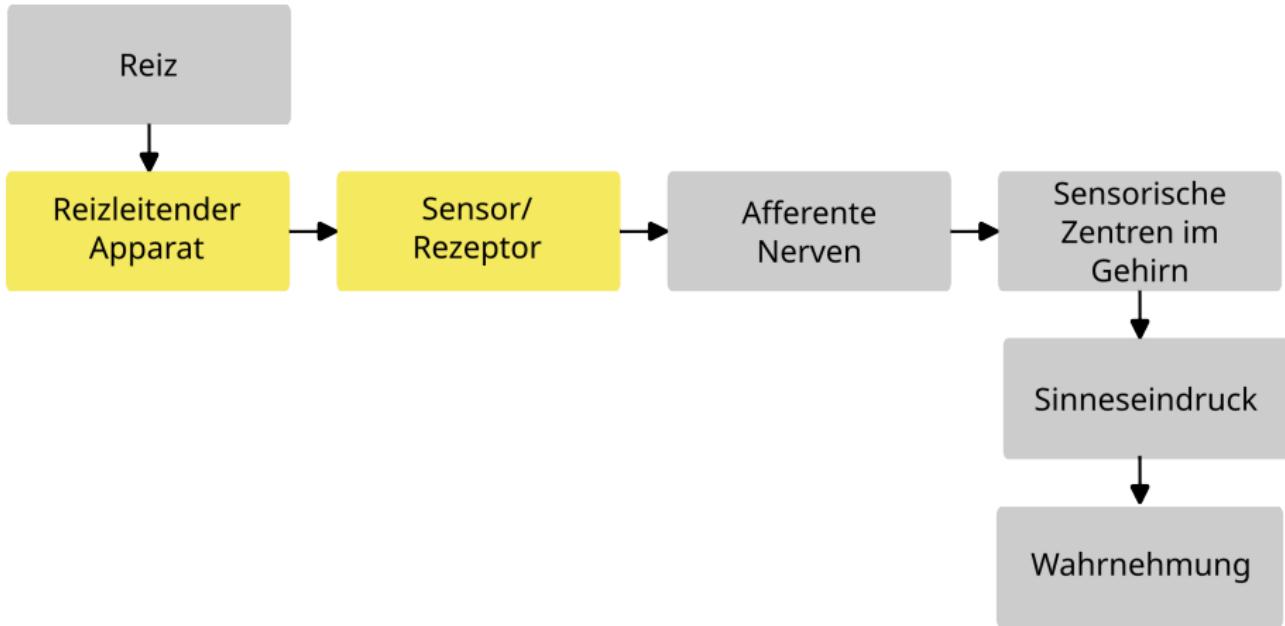


Warn- und Schutzfunktion
Einleitung von Handlungen zur
Selbsterhaltung (z.B.
Zurückziehen von der
Schmerzquelle, Schonhaltung)

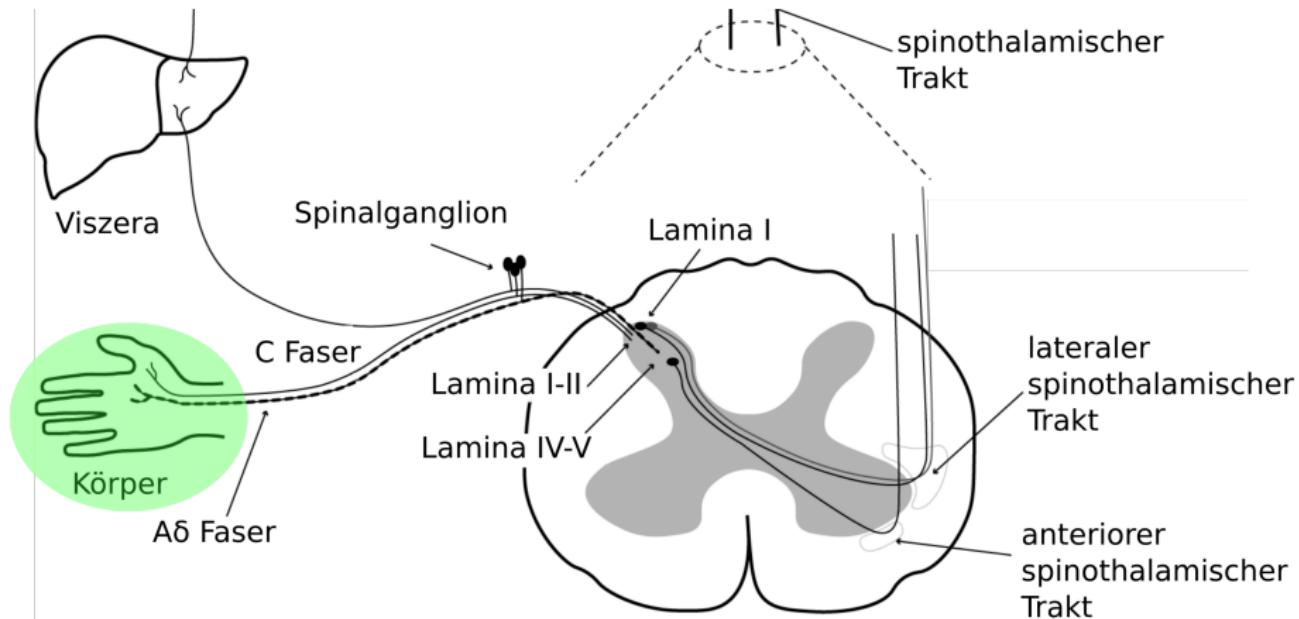
Kongenitale Analgesie

- Betroffene spüren keine Schmerzen
- Extrem selten (1 in 25 000 Lebendgeburten)
- Meist verursacht durch eine Mutation in einem spannungsaktivierten Natriumkanal (*Wozu führt das?*)
- Große Verletzungsgefahr, vor allem in der Kindheit
- Nicht-Erkennen von Verletzungen und Krankheiten
- Daher im Schnitt geringere Lebenserwartung

Wahrnehmungsbahn



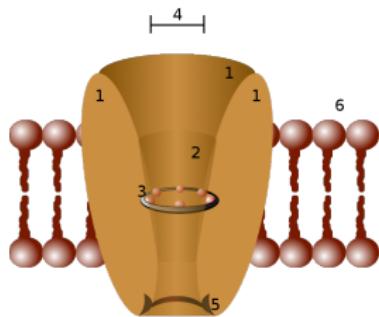
Nozizeptoren



Nozizeptoren (Schmerz-Empfänger) sind freie Nervenendigungen. Viele Nozizeptoren sind **polymodal**, können also mehrere Arten von Schmerz empfangen.

Molekulare Mechanismen der Nozizeption

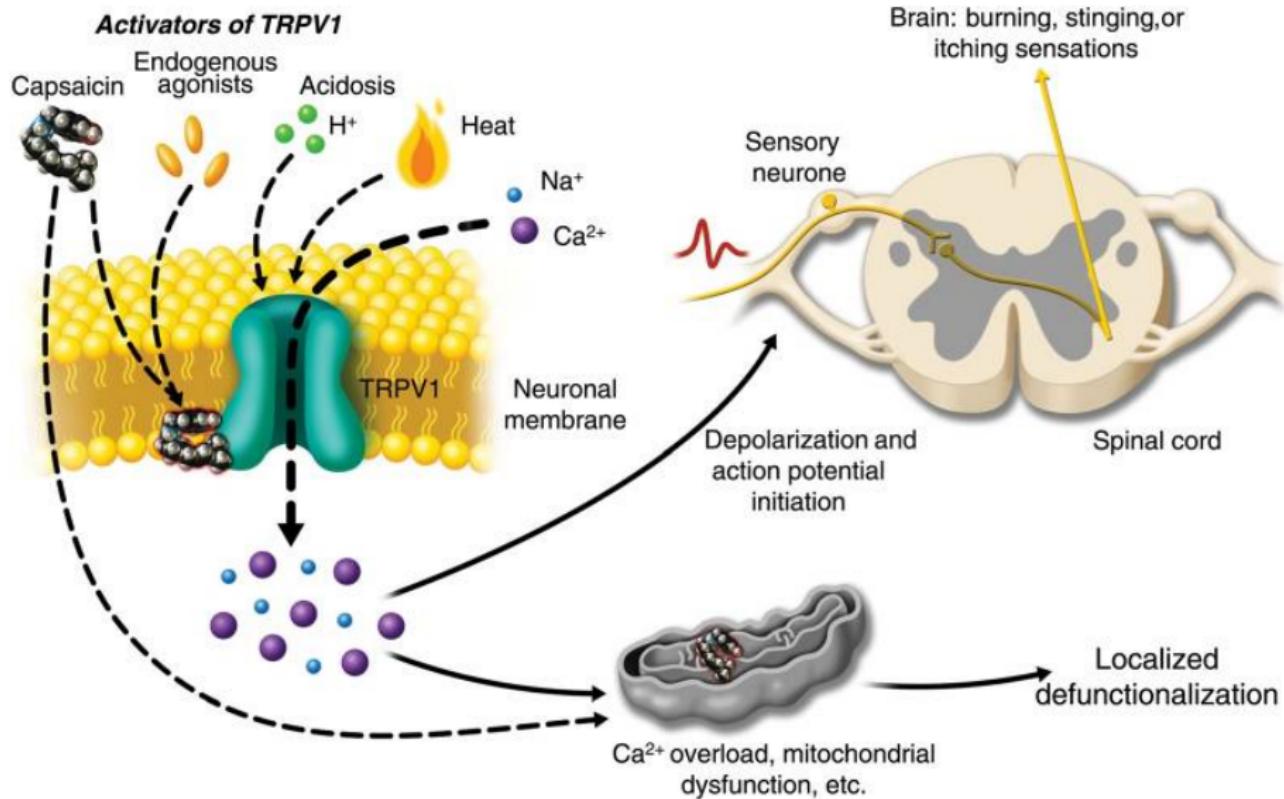
- In der Membran von Nozizeptoren sitzen verschiedene Arten von Kationenkanälen
- Die Ionenkanäle sind an Rezeptoren gekoppelt; Aktivierung des Rezeptors öffnet den Kanal
 - Kationen kommen in die Zelle und generieren ein Aktionspotential
 - Je nach Reiz unterschiedliche Rezeptoren und Kanäle und unterschiedliche Mechanismen (mechanisch, thermisch, chemisch)
 - Manchmal wirken mehrere mögliche Reize auf denselben Rezeptor



Was heißt "scharf" auf Englisch?

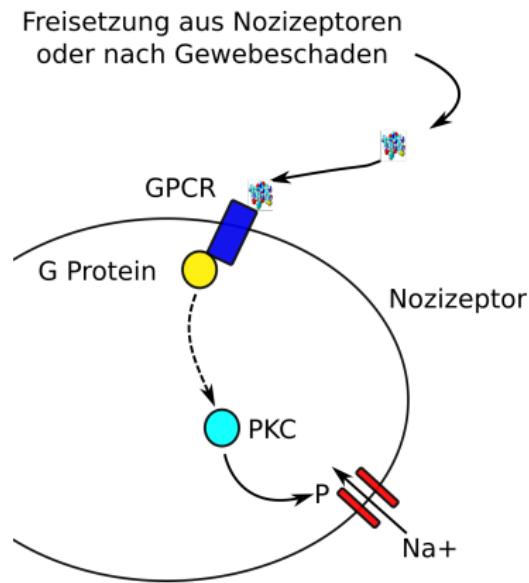


Beispiel: TRPV1



Manche Neuropeptide lösen chemische Nozizeption über GPCR aus

Manche Kationenkanäle für die Schmerzwahrnehmung können durch Phosphorylierung (im innerzellulären Teil) aktiviert werden.



Manche Neuropeptide lösen chemische Nozizeption über GPCR aus

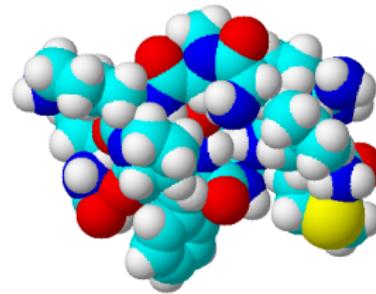
- Schmerz-modifizierende Substanz wird (extrazellulär) freigesetzt und trifft auf eine Nervenzelle
- Die Substanz bindet an einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor (GPCR)
- Dies führt zur Aktivierung von G-Proteinen innerhalb der Nervenzelle und in weiterer Folge Aktivierung von Protein Kinase C (PKC)
- PKC phosphoryliert einen Natrium-Kanal, der dadurch geöffnet wird

Bradykinin

- Kleines Neuropeptid (9 Aminosäuren)
- Wird bei Gewebeschäden freigesetzt
- Verursacht eine Erweiterung der Blutgefäße und trägt damit zum Entzündungsgeschehen bei
- Aktiviert Nozizeptor durch Binden an einen GPCR

Substanz P

- Kleines Neuropeptid (11 Aminosäuren)
- Wird bei Schmerz aus Nozizeptoren freigesetzt
- Aktiviert den NK-1 Rezeptor (NK1R)
- Wie Bradykinin an Vasodilatation und Entzündungsgeschehen beteiligt
- Funktioniert nicht nur als Aktivator, sondern auch als **Modulator** der Schmerzwahrnehmung



Nozizeptor-Modulatoren

- Nozizeptor-Modulatoren können einen Ionenkanal im Nozizeptor sensibilisieren.
- Der Ionenkanal wird dadurch nicht direkt aktiviert, aber seine Aktivierungsschwelle sinkt.
- Schmerzhafte Reize werden dadurch noch schmerzhafter (Hyperalgesie) *und*
- Reize, die normalerweise nicht schmerhaft sind (z.B. Berührung) können schmerhaft werden (Allodynie)
- Beispiele: Substanz P, Prostaglandine

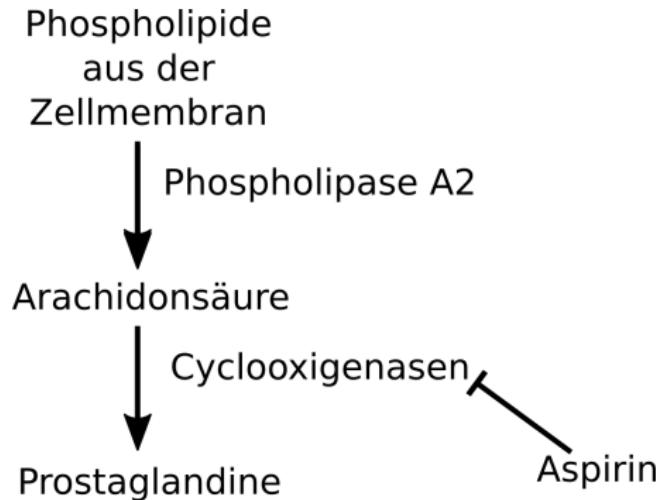


Prostaglandine

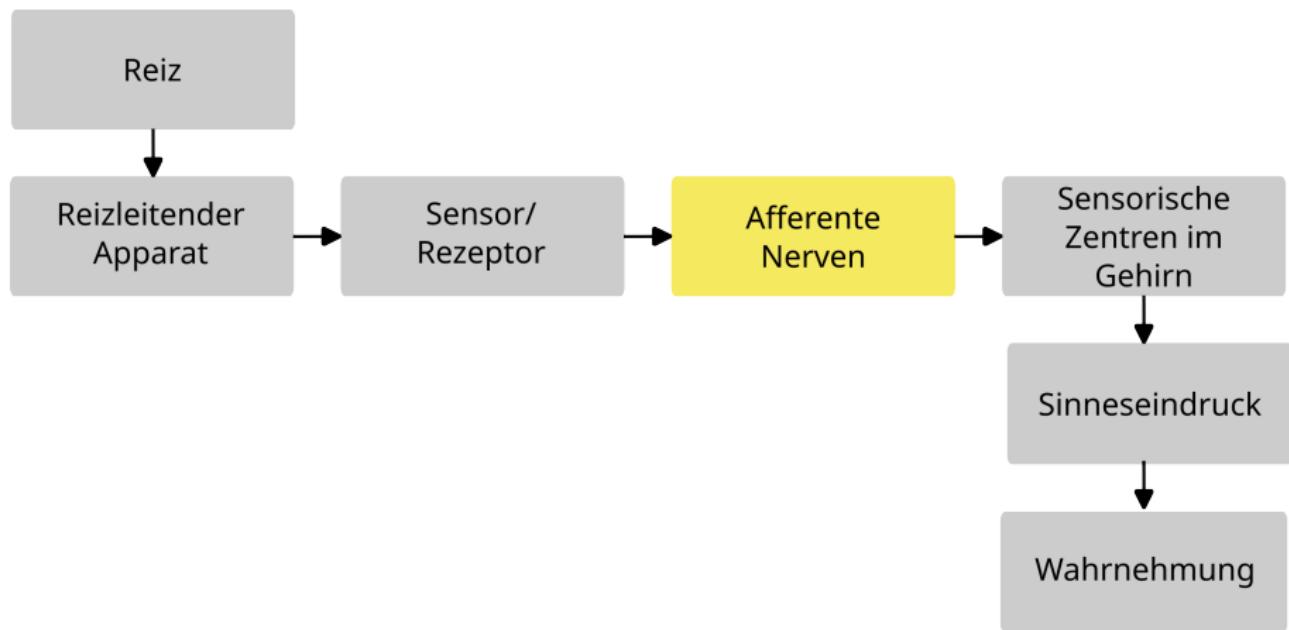
Prostaglandine entstehen z.B. bei Gewebeschaden aus dem Abbau von Phospholipiden in der Zellmembran

Prostaglandine

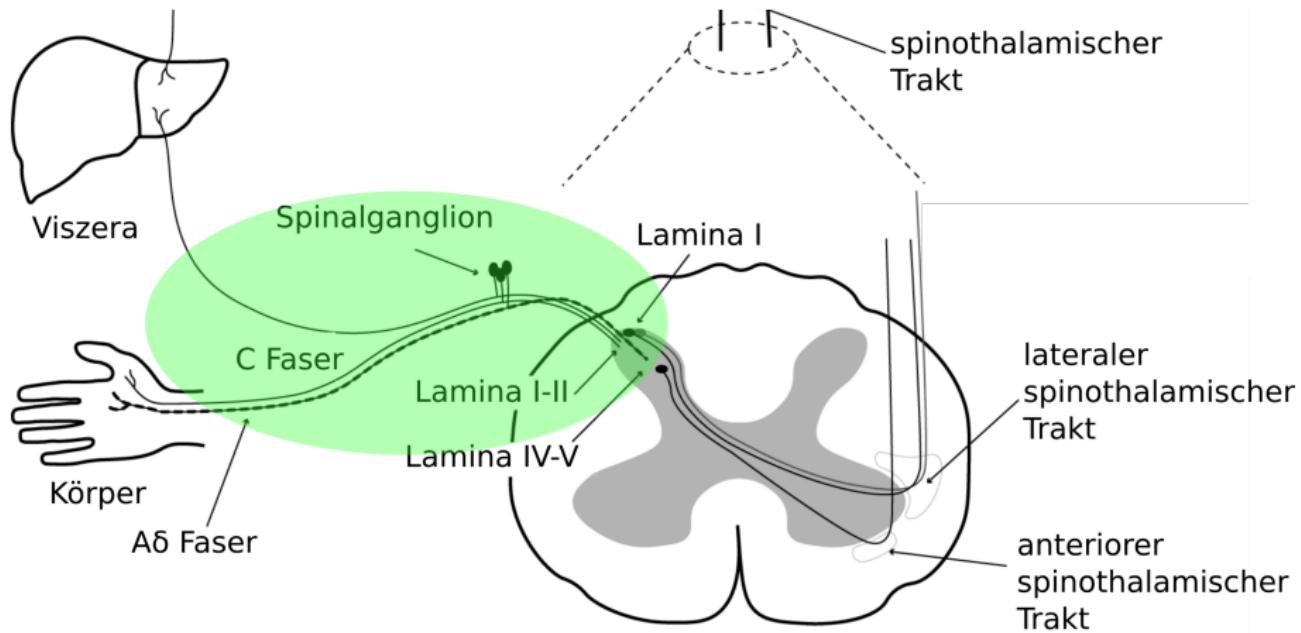
Prostaglandine entstehen z.B. bei Gewebeschaden aus dem Abbau von Phospholipiden in der Zellmembran



Wahrnehmungsbahn



Weiterleitung über Nervenfasern



Der Schmerz wird ins Rückenmark weitergeleitet über A δ ("A delta") oder C Fasern.

Schneller und langsamer Schmerz

Schneller Schmerz	Langsamer Schmerz
A δ Fasern (myelinisiert) 6-30 m/s “scharf”	C Fasern (nicht myelinisiert) 0.5-2 m/s “dumpf”

Schneller und langsamer Schmerz

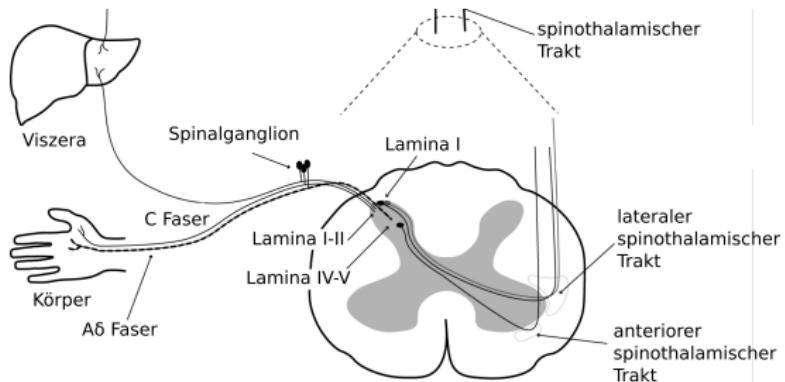
Schneller Schmerz	Langsamer Schmerz
A δ Fasern (myelinisiert) 6-30 m/s “scharf”	C Fasern (nicht myelinisiert) 0.5-2 m/s “dumpf”

Joe Thomas
198 cm



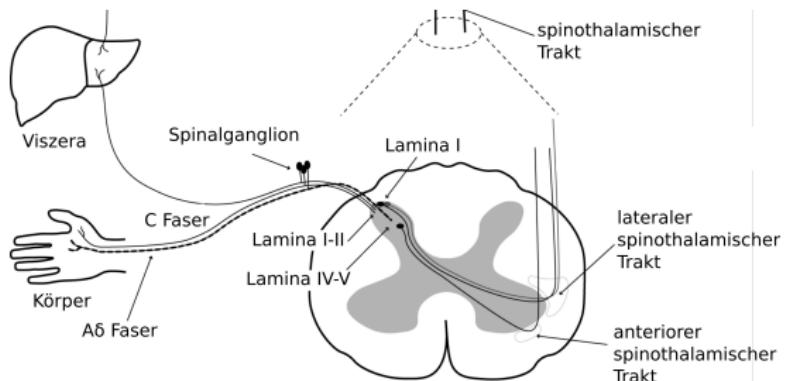
Simone Biles
142 cm

Projizierter Schmerz



Innerhalb einer Faser kann nicht festgestellt werden, wo der Schmerz herkommt. Er wird daher an die Peripherie “projiziert”.

Projizierter Schmerz



Innerhalb einer Faser kann nicht festgestellt werden, wo der Schmerz herkommt. Er wird daher an die Peripherie „projiziert“. Beispiel: Stoß auf den „Musikantenknochen“ (Sulcus nervi ulnaris) ist als Schmerz im kleinen Finger und Ringfinger spürbar. Mögliche (aber nicht einzige) Erklärung für Phantomschmerz in amputierten Gliedmaßen.

Neuropathischer Schmerz

Der Schmerz entsteht nicht wegen eines äußeren Schmerzreizes, sondern weil die Nervenfaser selber geschädigt ist, z.B. durch Virusinfektion, neurodegenerative Erkrankungen, Schlaganfall, Diabetes mellitus, ...

Neuropathischer Schmerz

Der Schmerz entsteht nicht wegen eines äußeren Schmerzreizes, sondern weil die Nervenfaser selber geschädigt ist, z.B. durch Virusinfektion, neurodegenerative Erkrankungen, Schlaganfall, Diabetes mellitus, ...

Welches Gesetz aus der Sinnesphysiologie kommt hier zum Einsatz?

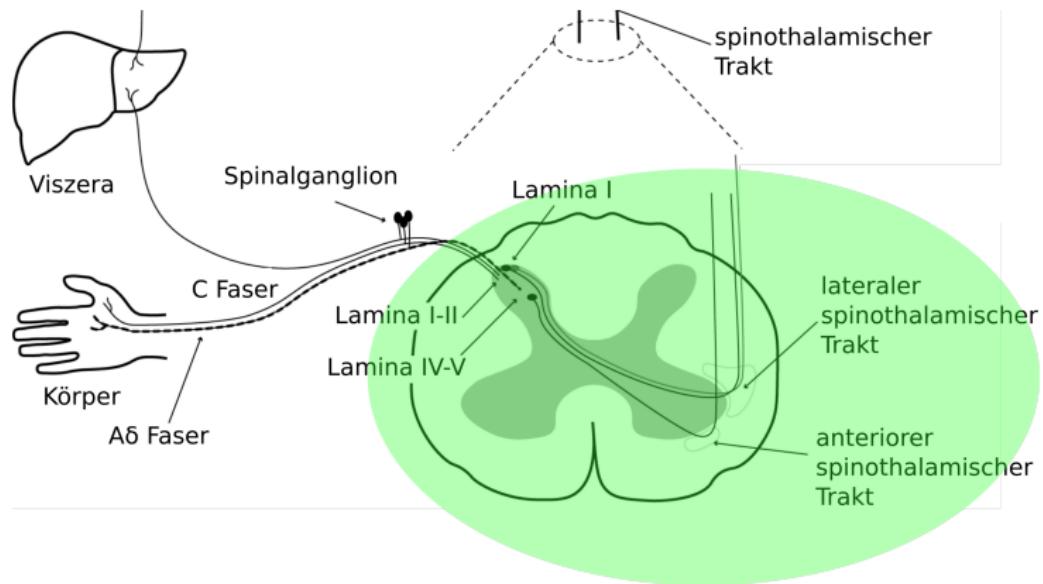
Neuropathischer Schmerz

Der Schmerz entsteht nicht wegen eines äußeren Schmerzreizes, sondern weil die Nervenfaser selber geschädigt ist, z.B. durch Virusinfektion, neurodegenerative Erkrankungen, Schlaganfall, Diabetes mellitus, ...

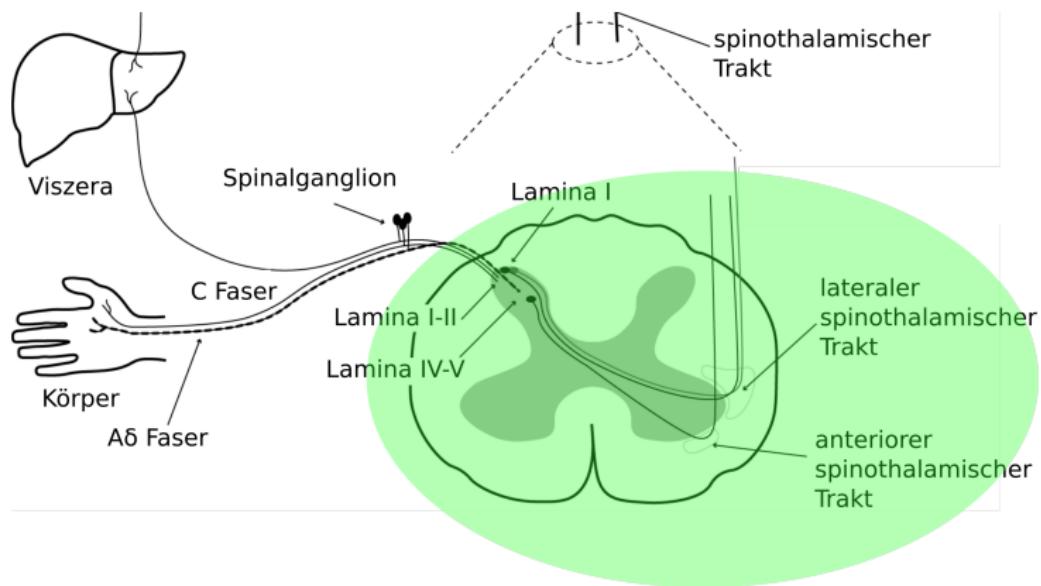
Welches Gesetz aus der Sinnesphysiologie kommt hier zum Einsatz?

Gesetz der spezifischen Sinnesenergien. (Nicht der äußere Reiz bestimmt die Wahrnehmung, sondern die aktivierte Sinnesbahn)

Umschaltung im Rückenmark

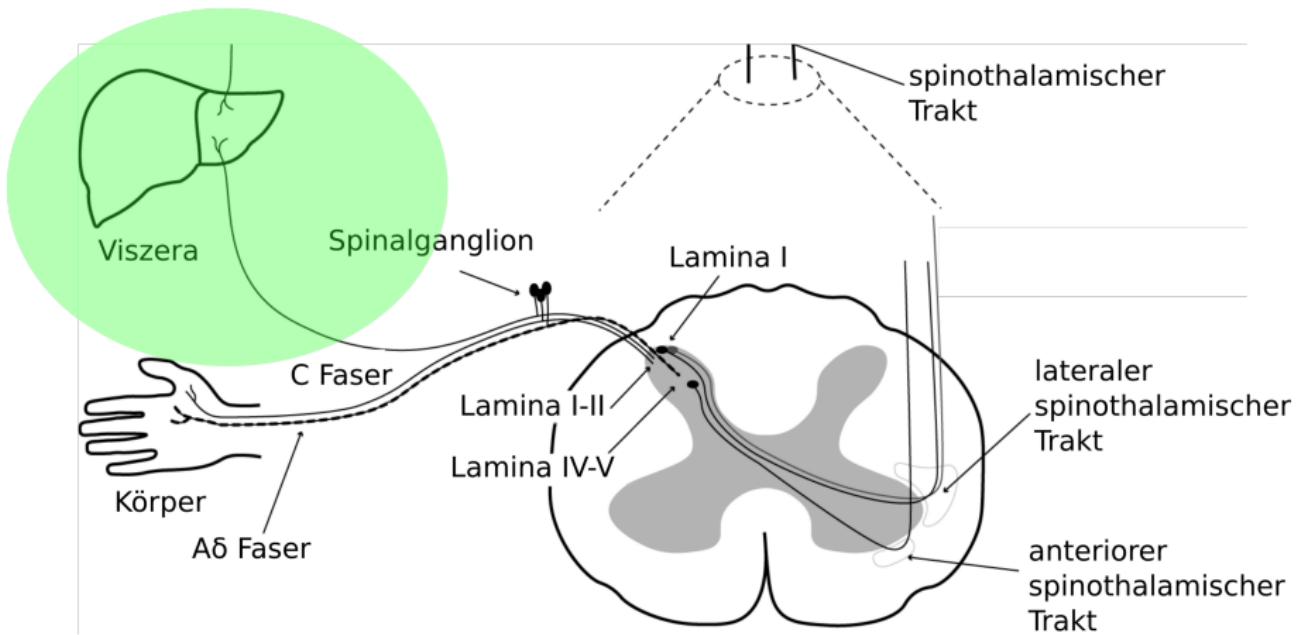


Umschaltung im Rückenmark



Schmerzfasern kommen durch das Rückenhorn ins Rückenmark. Hier wird das Schmerzsignal umgeschaltet (diagonal nach vorne). Es geht von dort in den Thalamus durch den tractus spinothalamicus (Vorderseitenstrang).

Viszeraler Schmerz



Viszeraler Schmerz

Schmerzen in Eingeweiden
(Viszera) entstehen oft durch

- Verformung
- Ischämie
(Unterdurchblutung)
- Entzündung

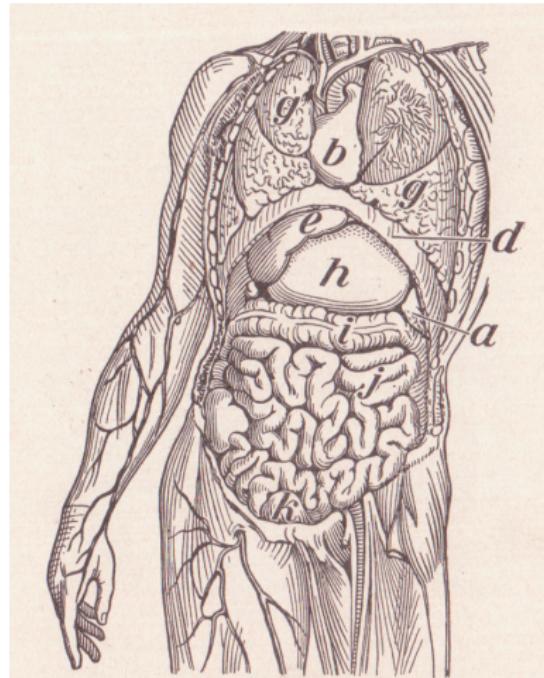
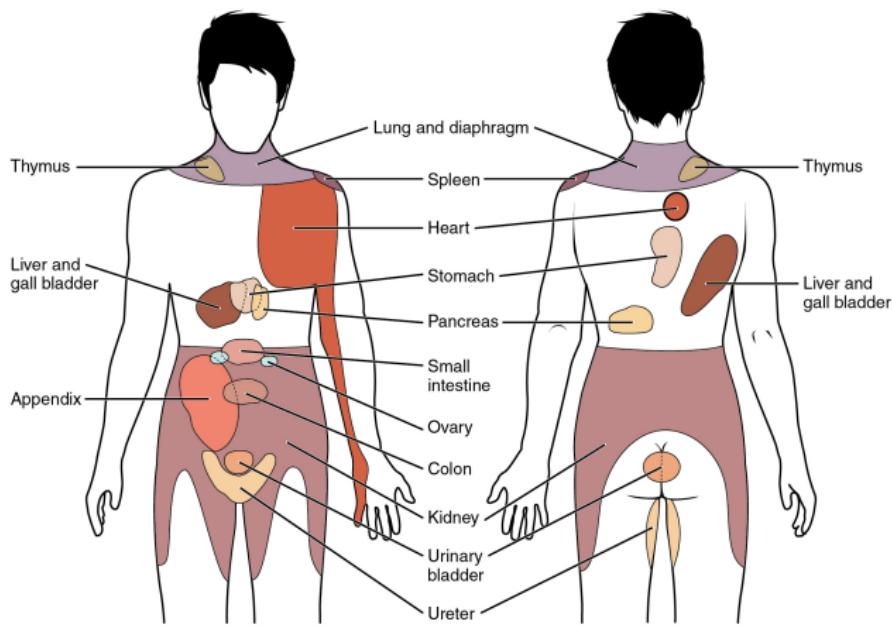


FIG. 52.—Front view of the viscera. *a*, spleen; *b*, heart; *d*, diaphragm; *e*, liver; *g*, lung; *h*, stomach; *i*, large intestine; *j*, small intestine; *k*, bladder.

Übertragener Schmerz

Viszeraler Schmerz wird oft als Oberflächenschmerz in anderen Regionen des Körpers wahrgenommen ("übertragener Schmerz")

Die Entsprechungen sind als "Head-Zonen" (auch "Head'sche Zonen") kartiert.



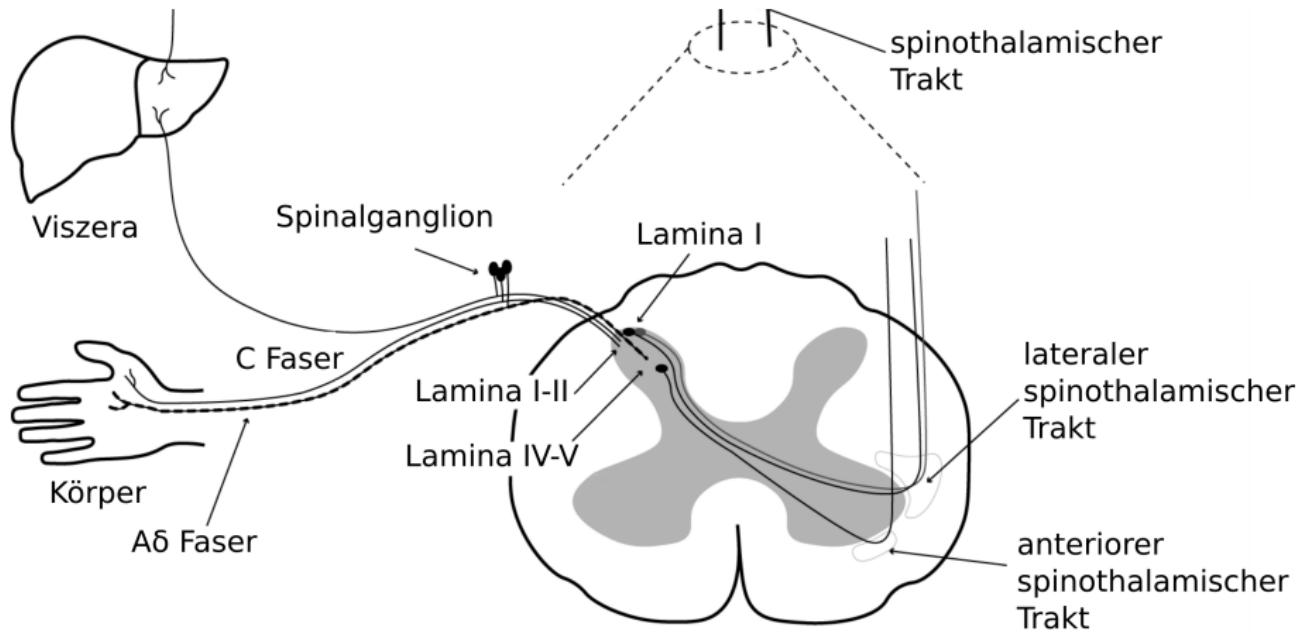
Übertragener Schmerz

OK ... Aber warum?

Übertragener Schmerz

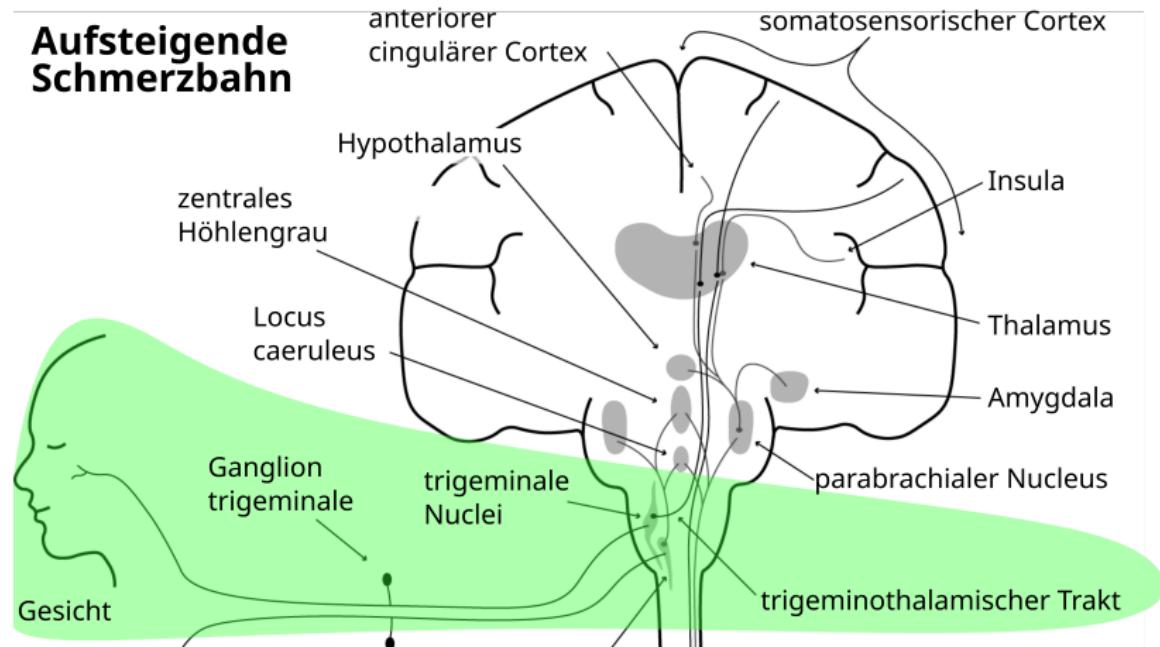
OK ... Aber warum?

Mögliche Erklärung: Konvergenz im Rückenmark: Schmerzfasern aus den Viszera und aus den entsprechenden Haut-Regionen schalten im Rückenmark auf dieselben weiterleitenden Nervenfasern um.

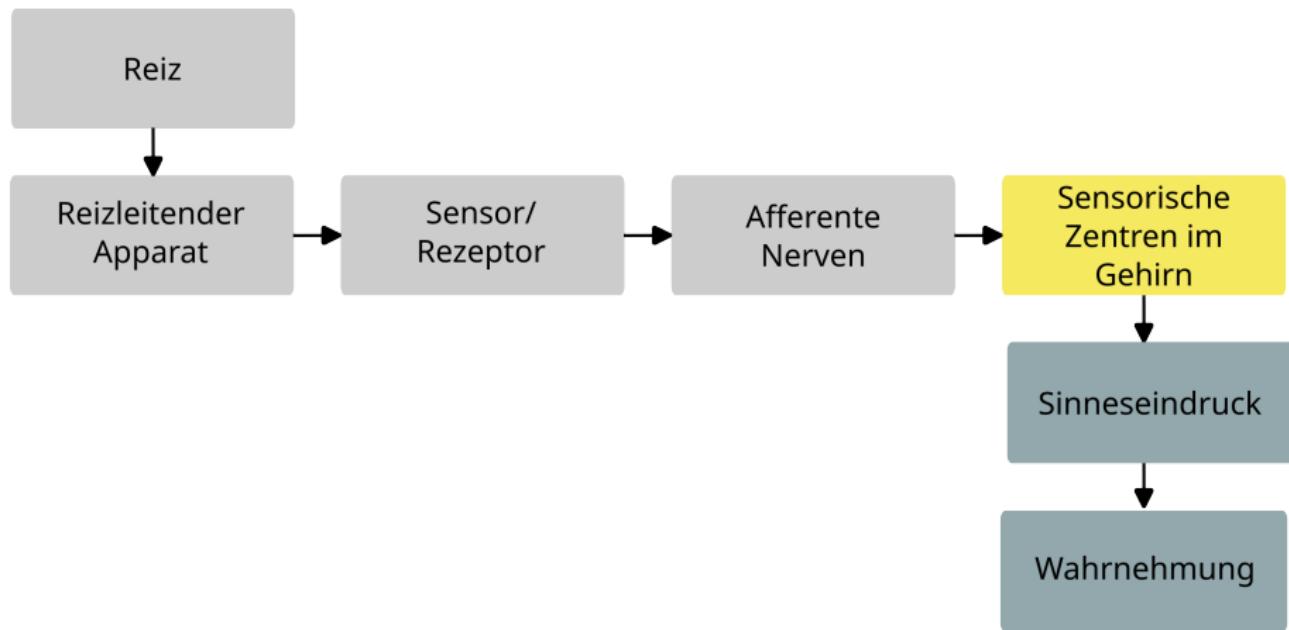


Schmerz aus dem Gesicht

Schmerz aus dem Gesicht geht nicht ins Rückenmark, sondern über das Ganglion trigeminale direkt in den Hirnstamm

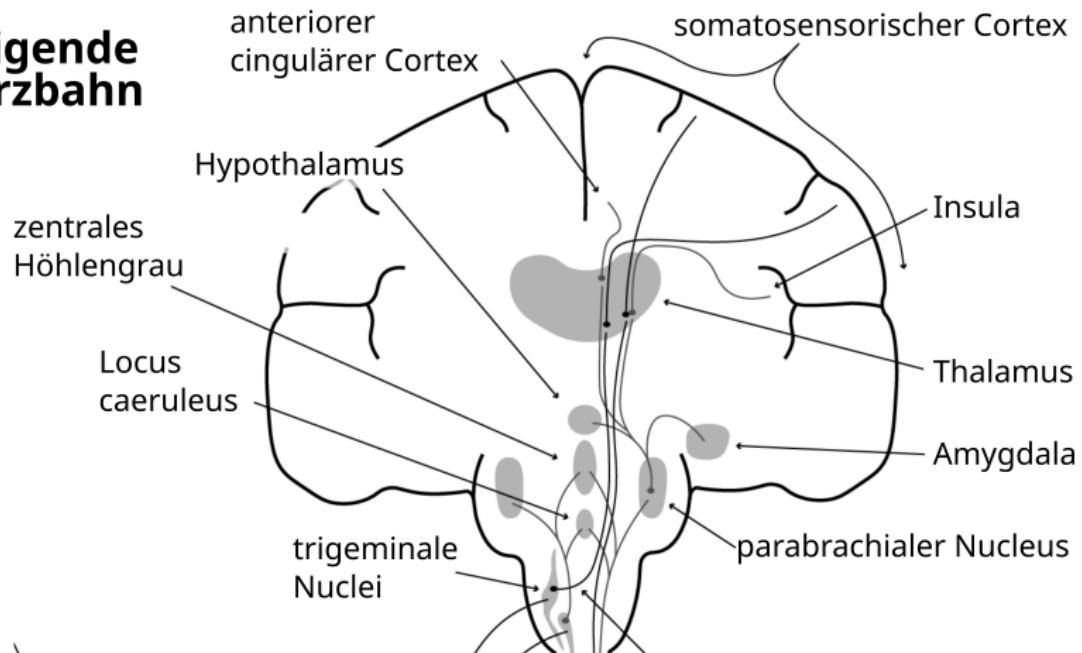


Wahrnehmungsbahn



Gehirnregionen für Schmerzwahrnehmung

Aufsteigende Schmerzbahn

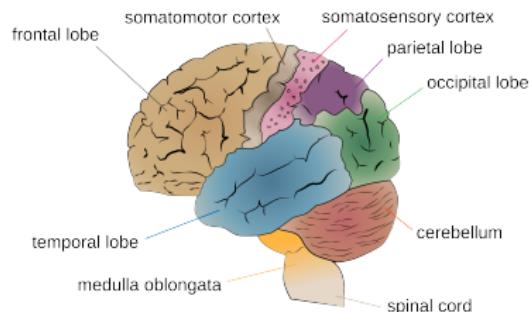


Thalamokortikales System

- Laterales System: Sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente
- Mediales System: Affektive Schmerzkomponente

Laterales System

- sensorisch-diskriminative Komponente
- Ventrolateralkomplex des Thalamus, Sensorische Cortexareale S1 und S2
- Erkennung, Lokalisierung und Klassifikation des Schmerzes



- affektive Schmerzkomponente
- Posteriorer Komplex, interlaminären Komplexkerne des Thalamus, Verbindungen zu
 - Insula: Kommunikation mit dem limbischen System, Leiden
 - Gyrus cinguli anterior: Aufmerksamkeit, Antwortselektion
 - präfrontaler Cortex: Entscheiden, Emotion, Persönlichkeit

Im Schlaf spüren wir keinen Schmerz

Stimmt das?



Im Schlaf spüren wir keinen Schmerz



Stimmt das?

Ja, denn Nozizeptoren und Neuronen der Schmerzbahn im Rückenmark können zwar aktiviert werden, aber es findet keine Schmerzverarbeitung im Thalamus statt.

Im Schlaf spüren wir keinen Schmerz



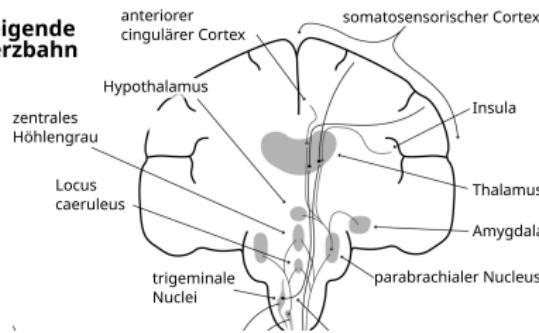
Stimmt das?

Ja, denn Nozizeptoren und Neuronen der Schmerzbahn im Rückenmark können zwar aktiviert werden, aber es findet keine Schmerzverarbeitung im Thalamus statt.

Aber: Das ARAS erhält Eingänge aus dem Tractus spinothalamicus und dem Tractus spinalis nervi trigemini. Bei starken Schmerzreizen wird es aktiviert und führt zum Aufwachen.

Amygdala

Aufsteigende Schmerzbahn

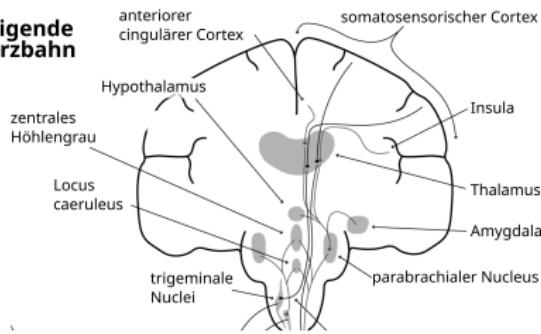


Das nozizeptive System kommuniziert über die Amygdala mit dem limbischen System



Amygdala

Aufsteigende Schmerzbahn

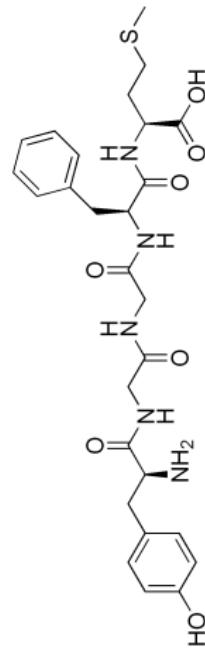


Das nozizeptive System kommuniziert über die Amygdala mit dem Limbischen System

→ Angst, Verbindung zwischen Schmerz und Depression

Absteigende Bahnen

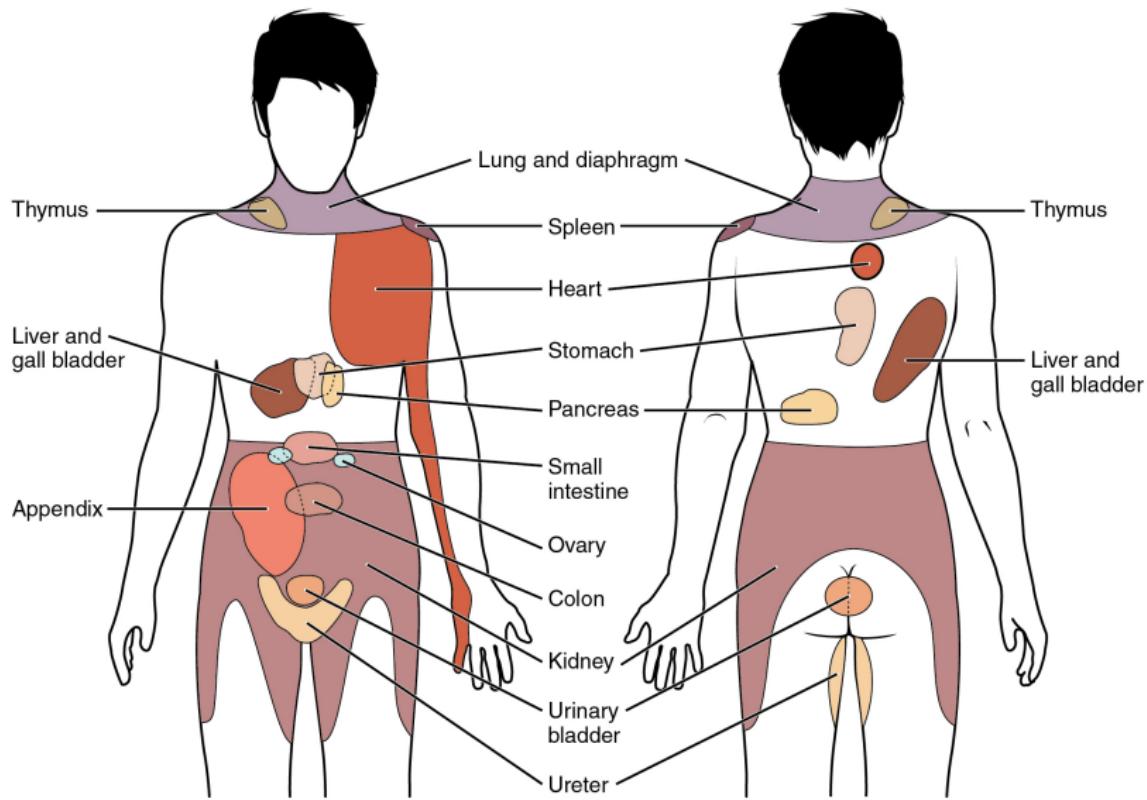
- Absteigende Bahnen aus dem Hirnstamm ins Rückenmark modifizieren die Schmerzwahrnehmung
- Beteiligt sind der Locus caeruleus und das zentrale Höhlengrau (über den Nucleus Raphe Magnus)
- Hemmung der Schmerzleitung durch GABA, Glycin und körpereigene Opioide (**Enkephaline**)
- Verstärkung der Schmerzleitung durch Neuropeptide



Ein 60-jähriger Patient hat u.a. Schmerzen in der linken Schulter, die in den linken Arm ausstrahlen. Ein EKG bestätigt den Verdacht auf einen Herzinfarkt. Dieses Schmerzphänomen im linken Arm bei einem Myokardinfarkt wird (von den angegebenen Begriffen) am besten bezeichnet als

- A. emotionale Schmerzkomponente
- B. kognitive Schmerzkomponente
- C. neuropathischer Schmerz
- D. Phantomschmerz
- E. übertragener Schmerz

Erinnerung: Übertragener Schmerz/Head-Zonen



Jetzt* sollten Sie folgendes können

Grundlagen:

- Arten von Nozizeptoren beschreiben und erklären
- schnellen und langsamen Schmerz unterscheiden und deren neurobiologische Grundlagen erläutern
- endogene Mediatoren der Nozizeptorerregung benennen und erläutern
- Hyperalgesie und Allodynie definieren
- Neuropeptide beschreiben, die aus Nozizeptoren freigesetzt werden und deren Wirkung erläutern
- neurogene Vasodilatation und Entzündung erläutern
- Aufsteigende Schmerzbahnen beschreiben
- die Schmerzübertragung bei viszeraler Nozizeption erklären
- erklären, welche Hirnregionen an der Schmerzempfindung teilhaben
- projizierten Schmerz definieren

Jetzt* sollten Sie folgendes können

Klinik:

- Schmerztherapien aufzählen und erklären
- Phantomschmerzen definieren
- Beispiele für Krankheiten mit erhöhtem und verminderter Schmerzempfinden geben.
- Head-Zonen beschreiben

Welche Fragen haben Sie?

Danke für Ihr Feedback!



Bildnachweis

- Chilischoten. Photo by K8 on Unsplash.
- Gehirn mit Hervorhebung des somatosensorischen Cortex. By vectorized by Jkwchui - http://training.seer.cancer.gov/module_anatomy/unit5_3_nerve_org1_cns.html, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=29055751>
- Head-Zonen. OpenStax College - Autonomic Reflexes and Homeostasis <http://cnx.org/content/m46579/1.2/>, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30017359>
- Innere Organe. Sue Clark - Flickr: View of Viscera Page 82, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=16128601>
- Ionenkanal. Original uploader was Outslider (Pawel Tokarz) at pl.wikipedia - Transferred from pl.wikipedia to Commons by Masur using CommonsHelper., Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5828577>
- Joe Thomas und Simone Biles. Erik Drost, CC BY 2.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>, via Wikimedia Commons
- Kaktus. Photo by Earl Wilcox on Unsplash
- La Columna Rota. By Frida Kahlo/Museo Dolores Olmedo - <http://www.tate.org.uk/whats-on/tate-modern/exhibition/frida-kahlo/frida-kahlo-room-guide/frida-kahlo-room-guide-room-11>, Fair use, <https://en.wikipedia.org/w/index.php?curid=47997195>
- Luftballons mit frohen und traurigen Smileys. Photo by Hybrid on Unsplash
- Metenkephalin. Von Edgar181 - Eigenes Werk, Gemeinfrei, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2834218>
- Prostaglandin-Synthese. Eigenes Bild, 2021. CC BY-SA 3.0.
- Schlafende Katze. Photo by Mathias Reding on Unsplash
- Schmerzbahn (und Ausschnitte davon). Eigene Bilder, 2021, CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0> nach einem Bild von Richard Lennertz, Wikimedia Commons
- Sonnenbrand. By Phil Kates - <https://www.flickr.com/photos/hawk684/108139247/>, CC BY-SA 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=51031248>
- Substanz P. Fvasconcellos - Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1017110>
- TRPV1. Von The Author 2011. Published by Oxford University Press - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Clickonimagedotozoom&p=PMC3&id=3169333_aer26002.jpg CC BY-SA 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=34131563>
- Wahrnehmungsbahn und einzelne Prozesse entlang der Wahrnehmungsbahn (mehrere Bilder). Mein eigenes Werk, CC BY-SA 4.0, 2022.
- Wirkung von nozizeptiven Neuropeptiden. Mein eigenes Werk, 2021. CC BY-SA 4.0.