

## 2. DEAFFERENZIERUNGSSCHMERZ – WAS IST DAS?

Schmerz als Grunderlebnis des Menschen ist eine allgegenwärtige Sinneswahrnehmung, die sich aufgrund ihrer komplexen Zusammensetzung im Gegensatz zu anderen Wahrnehmungen nur sehr schwer objektivieren lässt. Neben der rein sensorisch-diskriminativen Komponente gehen je nach Art des Schmerzes in unterschiedlichem Maße affektive, vegetative und psychomotorische Komponenten in die resultierende subjektive Schmerzbewertung (kognitive Komponente) ein und beeinflussen sich gegenseitig.

René Descartes beschrieb 1644 ein einfaches Schmerzmodell, welches in seinen Grundzügen noch bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts gültig war (siehe Abb. 1).



**Abb.1: Descartes beschreibt den Weg des Schmerzes: „Gelangt beispielsweise Feuer (A) in die Nähe des Fußes (B), so haben die winzigen Feuerteilchen, die sich bekanntlich mit großer Geschwindigkeit bewegen, die Kraft, diejenige Stelle am Fuß in Bewegung zu setzen, mit der sie in Berührung sind. Auf diese Weise wird an dem zarten Faden (c), der an jener Hautstelle ansetzt, Zug ausgeübt. Im selben Moment öffnet sich die Pore (d, e), die am Ende des Fadens sitzt – so als zöge jemand an einem Seilende, um dadurch eine am anderen Ende hängende Glocke läuten zu lassen.“**

Dieses Modell lässt sich jedoch nicht auf den chronischen Schmerz anwenden, welcher sich oft unabhängig von der auslösenden Ursache verselbständigt. Damit ist chronischer Schmerz als eine eigene Krankheit zu verstehen, welche die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränkt und deren gesamten Lebensrhythmus bestimmt (Niesert & Zenz, 2005).

Diesem Problem Rechnung tragend hat sich die Schmerztherapie vom ehemaligen Randgebiet zu einem eigenen klinischen Fachgebiet entwickelt, in dem Wissenschaftler und Ärzte verschiedener Fachrichtungen zusammenarbeiten. Eine effektive und adäquate Schmerztherapie erfordert neben der überlegten Auswahl der Therapieoptionen zuerst das Verständnis der, dem Schmerz zugrundeliegenden Mechanismen und die richtige Zuordnung des Schmerzsyndroms.

## 2.1. Klassifikation des Schmerzes

Die „International Association for the Study of Pain“ (IASP) definiert 1979 Schmerz als „... ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ Diese Definition hält fest, dass Schmerz mehr als die reine Sinnesempfindung ist, nämlich gleichzeitig ein Sinnes- und unlustbetontes Gefühlserlebnis (Schmidt & Thews, 1995). Daher unterscheidet man heute zwischen „Nozizeption“ und „Schmerz“. Letzterer ist eine komplexe sensorische und emotionale Empfindung, die häufig, jedoch nicht zwangsläufig eine Folge der Aktivierung des nozizeptiven Systems ist.

Dementsprechend können Schmerzen nach ihrer unterschiedlichen Ätiologie in verschiedene Arten klassifiziert werden:

- *Nozizeptorschmerz*: Er entsteht über die direkte Erregung der Schmerzrezeptoren infolge traumatischer, entzündlicher oder tumoröser Gewebsschädigung.
- *Projizierter Schmerz*: Die Schmerzempfindung wird z.B. in das periphere Versorgungsgebiet eines Nerven projiziert, obwohl der Ort der Einwirkung des Reizes auf den Nerven proximaler liegt (z.B. akutes Bandscheibensyndrom).
- *Neuralgie bzw. neuropathischer Schmerz*: Er entsteht nach chronischer Nervenschädigung durch fortgesetzte Reizung und führt zu anfallsartigen Schmerzen, welche in das Versorgungsgebiet des betroffenen Nerven projiziert werden.
- *Übertragener Schmerz*: Er entsteht nach Schmerzreizung der Eingeweide und wird in typische Hautareale – sogenannte Head-Zonen – übertragen.
- *Zentraler Schmerz*: Schädigungen von Strukturen des zentralen Nervensystems führen zu einer Erregbarkeitssteigerung und Spontanaktivität, welche sich als Schmerzen in assoziierten Körperarealen äußern.
- *Reflektorischer Schmerz*: Er entsteht nach unangemessener Reflexantwort auf einen Schmerz z.B. durch Änderung der Durchblutung oder Muskelverspannung, welche dann wiederum in einem „Teufelskreis“ selbst zu Schmerzen führt.
- *Psychosomatischer Schmerz*: Schmerz als Ausdruck seelischer Belastung ohne direkten körperlichen Reiz. (Striebel, 1992; Birbaumer & Schmidt, 1991)

## 2.2 Physiologische Grundlagen des Schmerzes

Eine andere Einteilung unterteilt Schmerzen aufgrund ihrer verschiedenen zugrundeliegenden neurophysiologischen Aspekte in den *nozizeptiven* und den *nichtnozizeptiven* Schmerz.

### *Nozizeptiver Schmerz*

Der *nozizeptive* Schmerz ist an ein intaktes schmerzleitendes und schmerzverarbeitendes Nervensystem gebunden. Periphere Schmerzrezeptoren sind freie Nervenendigungen, die polymodal oder unimodal auf mechanische, thermische oder chemische Reize mit Membrandepolarisation reagieren. Über dünne, markhaltige A-Delta-Fasern und marklose C-Fasern werden diese noxischen Signale zu Projektionsneuronen der Lamina I und II des Hinterhorns weitergeleitet. Dort werden zwei Klassen pronozizeptiver Neurotransmitter freigesetzt: exzitatorische Aminosäuren (Glutamat, Aspartat) und Polypeptide (Substanz P, Calcitonin). Der prinzipielle Rezeptortyp für die exzitatorischen Aminosäuren ist der N-Methyl-Aspartat- oder auch NMDA-Rezeptor, deren Aktivierung nur nach vorangegangener Depolarisierung möglich ist. Substanz P entwickelt eine exzitatorische Wirkung an nozizeptiven Neuronen des Rückenmarks, die durch Calcitonin verstärkt wird. Dessen Freisetzung kann durch endogene oder exogene Opiate blockiert werden (Kanner, 1997).

Von den Neuronen der Hinterhörner erfolgt die Schmerzweiterleitung über aufsteigende Bahnsysteme (siehe Abb.2), von denen der Tractus spinothalamicus mit dem sich ihm anschließenden trigeminothalamischen Zufluss der bedeutendste ist. Andere, an der aufsteigenden Weiterleitung nozizeptiver Information beteiligten Bahnen sind der Tractus spinoreticularis und Tractus spinomesencephalicus (Schmidt & Thews, 1995).

Auf spinaler Ebene greifen auch die Mechanismen der körpereigenen Schmerzkontrolle an. Deren Ursprungskerne finden sich im Hirnstamm (Nucleus raphe magnus, periaqueductales Grau, Formatio reticularis) und senden über absteigende Bahnen hemmende Impulse auf die Weiterleitung nozizeptiver Informationen im Hinterhorn (deszendierende Hemmung). Außerdem vermittelt das endogene Opiatsystem über die Ausschüttung inhibitorischer Neuropeptide (Endorphine, Enkephaline, Dynorphine) an nozizeptiven Neuronen eine analgetische Wirkung.

Die kortikale Verarbeitung von Schmerz ist komplex. Der ventrobasale bilaterale Thalamus projiziert über thalamokortikale Bahnen in ein rezeptives Feld des kontralateralen somatosensorischen Kortex. Die Efferenzen der medialen (intralaminaren) Thalamuskern sind diffuser. Sie enden nicht nur in Arealen des frontalen Kortex, sondern ziehen auch zu subkortikalen Strukturen insbesondere des limbischen Systems. Die Aktivierung besonders des anterioren

Gyrus cinguli, der anterioren Insula und des frontalen Kortex sind dabei vorwiegend mit der affektiven Komponente des Schmerzempfindens verbunden (Schmidt & Thews, 1995; Kanner, 1997).

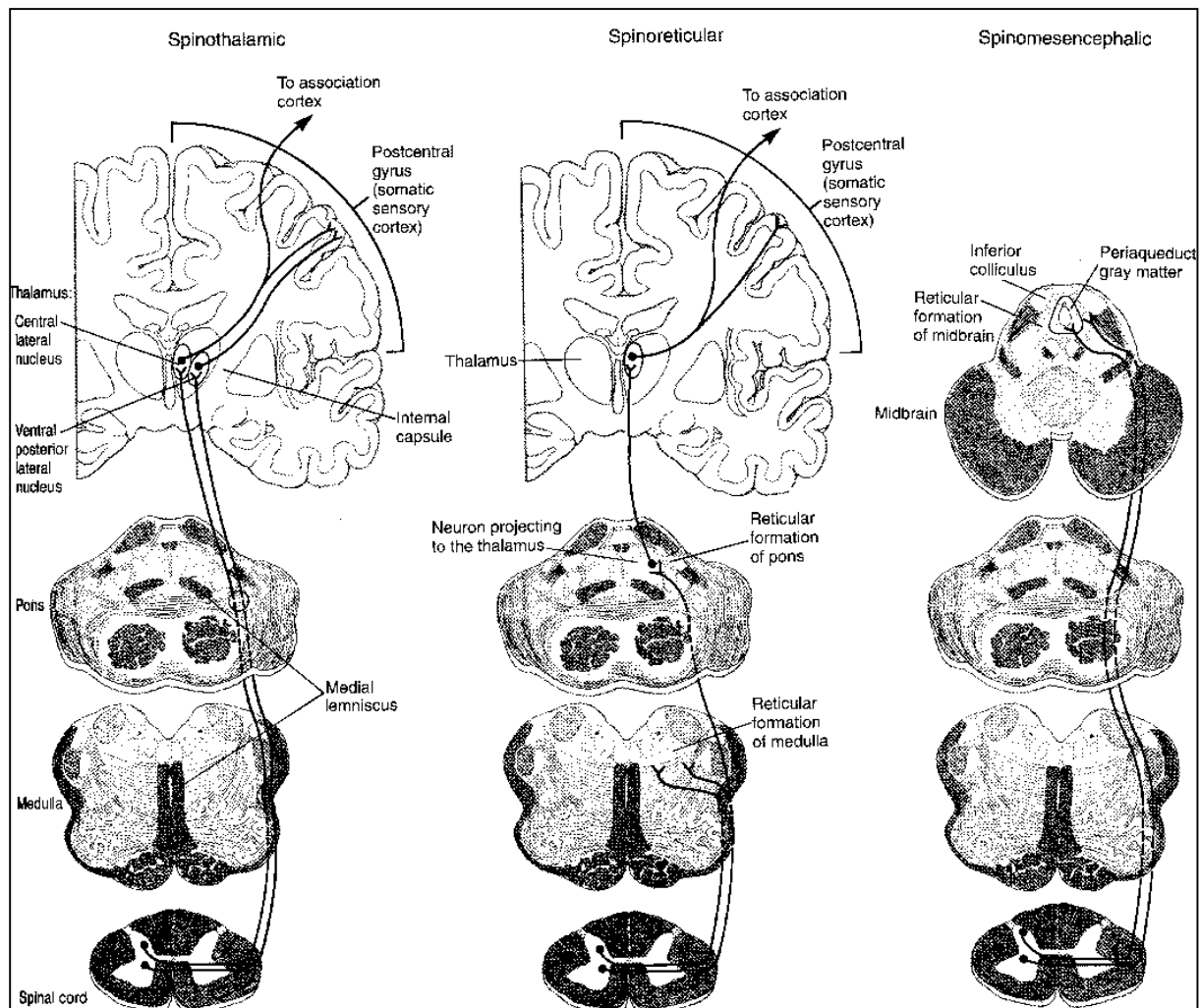


Abb.2 Schematische Darstellung der schmerzleitenden Bahnsysteme (aus Kandel, Schwartz & Jessel, 1991, S. 391)

Der reine nozizeptive Schmerz ist also eine direkte Folge einer ungestörten Weiterleitung und Verarbeitung peripherer noxischer Reize und daher fast immer medikamentös sehr gut beherrschbar.

### ***Nichtnozizeptiver Schmerz und Deafferenzierungsschmerz***

Dagegen ist der nichtnozizeptive, oder auch neuropathische Schmerz die Folge einer Irritation oder Verletzung des Nervensystems selbst und persistiert charakteristischerweise lange über das auslösende Ereignis hinaus. Da sie häufig chronifizieren, sind diese Schmerzsyndrome immer noch ein therapeutisches Problem. Die Gruppe der neuropathischen Schmerzen ist heterogen und

wird daher anhand der Lokalisation der zugrundeliegenden Störungen der somatosensorischen Schmerzverarbeitung entweder im peripheren oder zentralen Nervensystem unterteilt. Zu den neuropathischen Schmerzsyndromen peripheren Ursprungs zählt man schmerzhafte Polyneuropathien, Neuralgien und Nervenkompressionssyndrome. Die sympathische Reflexdystrophie oder Kausalgie nach Läsionen des peripheren Nervensystems wird durch efferente Aktivität des sympathischen Nervensystems getriggert und entsteht daher wahrscheinlich aufgrund peripherer und zentraler Prozesse. Die Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung durch Blockade der sympathischen Efferenzen unterscheidet dieses Schmerzsyndrom deutlich von der Gruppe der durch vorwiegend zentrale Störungen im schmerzleitenden und schmerzverarbeitenden System verursachten „Deafferenzierungsschmerzen“ (Kanner, 1997).

Der Begriff „Deafferenzierung“ beschreibt den Verlust physiologischer Afferenzen primärer sensorischer Neurone. Kennzeichnend ist, dass diese Schmerzen in Regionen empfunden werden, die entweder gar nicht mehr existieren oder klinisch ein Defizit oder völligen Verlust aller sensorischen Qualitäten aufweisen. Der fehlende afferente Einstrom führt zu strukturellen und funktionellen Veränderungen im zentralen Nervensystem, die wiederum an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Deafferenzierungsschmerzen ursächlich beteiligt sind. Je nach Lokalisation des zu diesem Verlust führenden Defekts unterscheidet man periphere von zentralen Deafferenzierungsschmerzen. Typische periphere Deafferenzierungsschmerzen findet man nach Gliedmaßenamputation oder Plexusläsion. Zentrale Deafferenzierung findet statt, wenn schmerzverarbeitende oder schmerzleitende Strukturen des zentralen Nervensystems zum Beispiel durch Hirnläsionen (hämorrhagischer oder thrombembolischer Hirninfarkt) oder Rückenmarksverletzungen (Trauma, Syringomyelie) beschädigt werden. Das noch unzureichende pathophysiologische Verständnis dieser Schmerzsyndrome spiegelt sich in deren schwerer therapeutischer Beherrschbarkeit wieder.

Gegenstand der vorliegenden Studie sind zwei außergewöhnliche Schmerzsyndrome, die jeweils den peripheren und den zentralen Deafferenzierungsschmerz repräsentieren und denen besonders interessante Mechanismen zugrunde liegen. Es handelt sich um den Phantomschmerz nach Gliedmaßenamputation und den sogenannten „Zentralen Schmerz“ nach Läsion zentraler Nervenstrukturen z.B. des Thalamus und seiner zuführenden Bahnen oder des Rückenmarks.

Diese Schmerzsyndrome sollen im Folgenden vorgestellt werden.

## 2.3 Phantomschmerz

### *Definition*

Die Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (International Association for the Study of Pain: IASP, 1986) definiert Phantomschmerz als einen „*Schmerz, der sich auf ein chirurgisch entferntes Glied oder Teil eines Gliedes bezieht*“.

Erstmals beschrieben wurde dieses Phänomen 1552 von einem französischen Militärchirurgen, Ambroise Paré, der schon damals zwischen stumpfschmerz, Phantomempfindungen und Phantomschmerz unterschied. Als Erklärung zur Entstehung des Phantomschmerzes vermutete er damals sowohl periphere Veränderungen im Stumpf als auch eine zerebrale Genese über eine Art Schmerzgedächtnis. Der Begriff „Phantom“ zur Bezeichnung von Empfindungen in einem nicht mehr vorhandenen Körperteil wurde 1872 von Mitchell eingeführt (Flor, 2002).

### *Prävalenz*

Die Angaben über die Häufigkeit von Phantomschmerz nach Gliedmaßenamputation variieren in der Literatur sehr stark. Eine Ursache dafür ist, dass nicht immer exakt zwischen Phantomschmerz, Phantomempfindungen und stumpfschmerz differenziert wird (Hill, 1999).

*Phantomempfindungen* sind nicht-schmerzhaft, treten bei fast jedem (80-100%) der Amputierten auf und werden selten als unangenehm beschrieben. Sie scheinen eine fast normale Folge der Amputation zu sein und oft werden sie sogar als hilfreich beim Gebrauch einer Prothese empfunden (Jensen & Rasmussen, 1995).

*Stumpfschmerz* ist eine schmerzhafte Wahrnehmung im Amputationsgebiet, die nach Heilung der Operationsnarbe auftritt, also nicht mit dem postoperativen Wundschmerz gleichzusetzen ist. Stumpfschmerzen treten oft gemeinsam mit Phantomschmerzen auf und werden häufig durch externe Reize ausgelöst (Hill, 1999).

Sherman et al. (1984) beschreiben in ihrer Untersuchung eine häufig zu niedrig geschätzte Prävalenz von Phantomschmerzen, da viele Patienten die Existenz dieser Schmerzen nicht zugaben aus Angst, für psychisch gestört gehalten zu werden. Mittlerweile ist man sich darüber einig, dass Phantomschmerzen nach Amputation ein sehr häufiges Phänomen sind und bei etwa 50-80% der Amputierten auftreten (Sherman, 1989; Nikolajsen & Staehelin Jensen, 2000). Etwa 0,5- 5% der Amputierten entwickeln chronische oder schwere Phantomschmerzen; ca. 50% der Amputierten geben an, durch den Schmerz in ihrem normalen Alltagsleben eingeschränkt zu sein (Sherman et al., 1984).

In einer Längsschnittuntersuchung konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz des Phantomschmerzes acht Tage nach Amputation bei 72% der Betroffenen lag, sechs Monate später waren es noch 65% und nach zwei Jahren etwa 59% der Amputierten; wobei es sich in dieser Untersuchung hauptsächlich um ältere Patienten handelte, die aufgrund vaskulärer Erkrankungen amputiert wurden (Jensen & Rasmussen, 1995). In Umfragen von Sherman et al. (1984), deren Kollektiv aus jüngeren, vorwiegend aufgrund traumatischer Ursachen Amputierten bestand, gaben 44% der Befragten an, dass sich ihr Phantomschmerz über 30 Jahre nur wenig verändert hatte. Offensichtlich haben die Umstände, unter denen es zum Verlust der Gliedmaße kam, Einfluss auf Verlauf und Ausprägung späterer Schmerzen. So findet man zum Beispiel selten Phantomempfindungen und Phantomschmerz bei angeborenem Gliedmaßenverlust oder bei Kindern, die im Alter von unter sechs Jahren amputiert wurden (Melzack et al., 1997).

### ***Charakteristik***

Wie auch die Phantomempfindungen werden Phantomschmerzen fast ausschließlich im distalen Abschnitt des fehlenden Gliedes erlebt, also vorwiegend in den Fingern und Handflächen, bzw. Zehen oder Füßen. Die Qualität wird meistens als „brennend“, „ziehend“, „stechend“ oder „krampfartig“ beschrieben und tritt in 75% der Fälle attackenförmig auf. Häufig entsprechen die Empfindungen in Qualität und Lokalisation genau den vor der Amputation in diesem Glied erfahrenen Schmerzen (Jensen & Rasmussen, 1995; Nikolajsen et al., 1997). Hinweise über den Zusammenhang von Alter, Geschlecht oder Amputationsverfahren und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Phantomschmerz wurden in einigen Studien postuliert, konnten aber nicht zuverlässig reproduziert werden (Hill, 1999). Zirka 30% der Amputierten beschreiben das Phänomen des „telescoping“ – das Gefühl, dass sich das Phantomglied in die verbliebene Gliedmaße zurückzieht. Dieses Phänomen ist wahrscheinlich Ausdruck zentraler Reorganisationsprozesse und mit einem häufigeren Auftreten von Phantomschmerzen assoziiert (Montoya et al., 1997; Grüsser, 2001).

### ***Pathogenese***

Zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Phantomschmerzen werden derzeit sowohl periphere als auch zentrale Faktoren diskutiert. Psychologischen Aspekten wird keine direkt ursächliche Rolle zugeschrieben; sie beeinflussen jedoch den Verlauf und die Ausprägung der Schmerzen (Hill, 1999).

Der plötzliche Verlust einer Gliedmaße nach Amputation führt zu einer Unterbrechung des normalen afferenten Einstroms zum Rückenmark und Gehirn (Deafferenzierung), die eine Reihe

von Veränderungen im schmerzleitenden und schmerzverarbeitenden System nach sich zieht. Diese Veränderungen findet man auf allen Ebenen des nozizeptiven Systems, von den peripheren Nerven über das Rückenmark bis hin zur Großhirnrinde, und man nimmt an, dass sie eine ursächliche Bedeutung für die Entstehung von Phantomschmerzen besitzen.

*Periphere* Veränderungen als Quelle nozizeptiver Impulse aus dem Stumpfende wurden immer als wichtige Ursache der Entstehung von Phantomschmerz betrachtet. Das beruht unter anderem auf der Beobachtung, dass eine hohe Korrelation zwischen Stumpfschmerz und Phantomschmerz besteht (Hill, 1999; Huse et al., 2001; Flor, 2002).

Nach der Durchtrennung eines peripheren Nervs findet man z.B. ein Aussprossen neuer nervaler Strukturen und die Bildung von Neuomen im Stumpfende. Neuome sind vergrößerte und desorganisierte freie Enden der A- und C-Nervenfasern, die eine erhöhte Sensibilität auf mechanische Reizung besitzen und eine gesteigerte Rate an Spontanaktivität aufweisen. Dies wiederum führt zu verstärkten spontanen, ektopen, neuronalen Entladungen entlang des Axons, welche nach zentraler Verarbeitung als Phantomschmerz wahrgenommen werden könnten. Ähnliche spontane ektopen Entladungen, die zu einer Ausbreitung auf benachbarte Neurone neigen, findet man auch in den Ganglien des Hinterhorns. Eine deutliche Assoziation von ausgeprägten Phantomschmerzen findet man ebenfalls zu pathologischen Stumpfveränderung, z.B. Hautläsionen, Durchblutungsstörungen oder Infektionen (Shermann, 1984; Hill, 1999).

Gegen eine alleinige, primär ursächliche Bedeutung dieser peripheren Veränderungen sprechen mehrere Beobachtungen. Zum einen treten Phantomschmerzen auch bei intakten Stümpfen ohne pathologische Veränderungen der Nervenenden auf, zum anderen lassen sie sich auch beobachten, wenn die Leitung peripherer Reize durch Lokalanästhesie oder sogar komplette Rückenmarksdurchtrennungen blockiert ist. So ist man sich einig darüber, dass auch zusätzliche zentrale Faktoren involviert sein müssen und wahrscheinlich ein Zusammenwirken peripherer und zentraler Faktoren für die Entstehung des Phantomschmerzes bedeutsam ist. Es wird davon ausgegangen, dass das Ausmaß des abnormalen peripheren Inputs einen wichtigen Auslöser für eine Reorganisation *zentraler* nervaler Strukturen darstellt. (Flor, 2002).

Veränderungen des *zentralen* Nervensystems findet man zunächst auf spinaler Ebene. In Tiermodellen fand man durch erhöhte Aktivität peripherer Nozizeptoren ausgelöste, anhaltende Veränderungen synaptischer Strukturen des Hinterhorns. Diese zeigten sich in einer erhöhten Erregbarkeit der Hinterhornneurone und Reduktion der inhibitorischen Prozesse. Als Mechanismen dieser Disinhibition konnten neurochemische Kaskaden unter Beteiligung exzitatorischer



Aminosäuren (z.B. Glutamat) und Substanz P aufgedeckt werden, die in ihrer Summation zur Langzeitdepolarisation und Übererregbarkeit der Hinterhornneurone führen. Der daraus resultierende exzessive Kalzium-Einstrom hat einen zytotoxischen Effekt, der nach Zerstörung der Neurone eine synaptische Remodellierung nach sich zieht. Die Zellschädigung kann zum Auftreten reizunabhängiger Depolarisationen und damit zur Entwicklung eines spontanen Schmerzgenerators führen (Woolf & Thompson, 1991). Möglicherweise ist es auch der Verlust der afferenten Informationen nach peripherer Nervendurchtrennung, der zu einer generellen Disinhibition (Enthemmung) von Neuronen des Hinterhorns mit einer Reduktion der GABAergen Aktivität und einer „Downregulierung“ der Opiodrezeptoren führt (Dettmers et al., 2001; Flor, 2002). Eine spezielle Relevanz für die Phantomphänomene besitzt die Beobachtung, dass nach peripherer Nervenläsion innerhalb des Hinterhorns durch Aussprossung von Neuronen eine Ausdehnung peripherer rezeptiver Felder auftritt, die dazu führt, dass Neurone des Hinterhorns, die ihren normalen afferenten Einstrom verloren haben, auf benachbarte, intakte Nerven reagieren. So können Zellen des proximal gelegenen Stumpfes eine Aktivierung von, in diesen Bereich expandierten, rezeptiven Feldern distaler Gliedbereiche auslösen, die in einer intensiveren Wahrnehmung von Phantomschmerz in diesen distalen Abschnitten resultiert (Koerber et al., 1994).

Die beschriebenen peripheren und spinalen Mechanismen spielen sicherlich eine signifikante Rolle bei der Initialisierung und Aufrechterhaltung des Phantomschmerzes. Die Annahme, dass sich periphere und spinale Veränderungen jedoch auch nach zentral weiter fortpflanzen und supraspinale Veränderungen hervorrufen, ist mit Blick auf die Plastizität des nozizeptiven Systems wahrscheinlich. Dafür spricht die Tatsache, dass sich Phantomschmerz in seiner Qualität und Intensität durch viele interne Stimuli (Stress, Angst, Aufmerksamkeit) modifizieren lässt, ebenso wie die zufällige Beobachtung, dass Phantomschmerzen nach zerebralen chirurgischen Eingriffen oder kortikalen, bzw. subkortikalen Läsionen verschwanden (Yarnitzki et al., 1988).

So beschreiben Rinaldi et al. (1991) spontane neuronale Hyperaktivität in thalamischen Kernen bei Patienten mit chronischem Deafferenzierungsschmerz. PET-Studien zeigten, dass Phantomschmerz mit einer kortikalen Aktivierung im Sinne eines erhöhten Blutflusses des temporalen, frontalen und parietalen Kortex assoziiert war. (Liaw et al., 1998)

Melzack (1990) schlug zur Erklärung der verschiedenen Ursachen von Phantomschmerz das Modell der „Neuromatrix“ vor. Er bezeichnet damit ein angeborenes neuronales Netzwerk

verschiedener Hirnstrukturen, welches individuelle neuronale Muster und Informationen generiert, die letztendlich das individuelle Körperbild prägen.

Die Neuromatrix schließt dabei mindestens drei große neuronale Schleifen ein (siehe Abb.3).

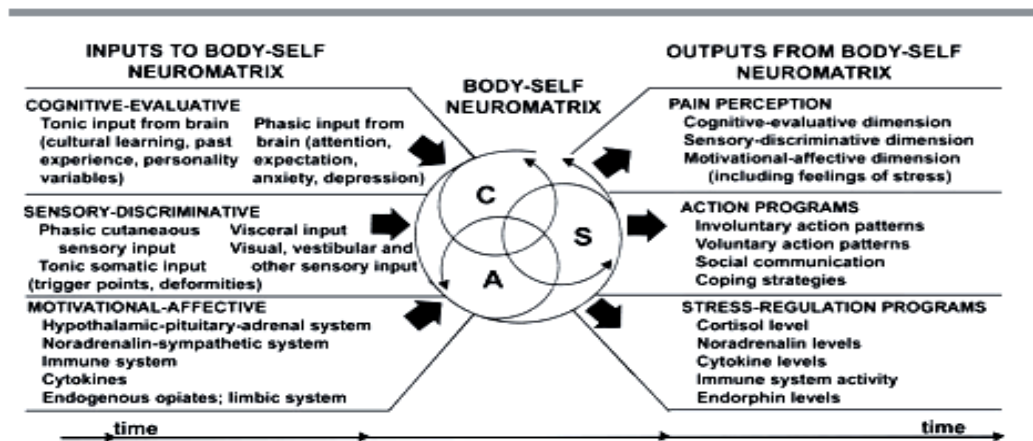


Figure 1. Factors that contribute to the patterns of activity generated by the body-self neuromatrix, which comprises sensory, affective, and cognitive neuromodules. The output patterns from the neuromatrix produce the multiple dimensions of pain experience as well as concurrent homeostatic and behavioral responses.

### Abb. 3: Das Prinzip der Neuromatrix nach Melzack

1. Der sensorische Pfad durch den Thalamus zum somatosensorischen Kortex, welcher die primären Informationen aus der Peripherie weiterleitet.

2. Neuronale Schleifen durch die Formatio reticularis zum limbischen System, welche für Emotionen und Motivation verantwortlich sind und die affektive Komponente von Phantomschmerz beeinflussen.

3. Neuronale Strukturen, die den Parietallappen des Kortex einschließen, welcher für die Verarbeitung sensorischer Signale und die Selbstwahrnehmung (Kognition) signifikant ist.

Dieses Modell ist in seiner Verteilung und seinen synaptischen Verbindungen initial genetisch determiniert. Im Laufe des Lebens wird es durch sämtliche sensorische Erfahrungen modifiziert – diese Impulse hinterlassen eine Neurosignatur. Auf diese Art entsteht ein individuelles neuronales Engramm, sozusagen ein dreidimensionales Körperschema des individuellen „Selbst“. Nach einer Amputation führt der abnorme Input infolge der Deafferenzierung oder der peripheren neuronalen Überaktivität zu einer Veränderung dieses Engramms, welche dann als Phantomschmerz wahrgenommen wird. Dabei kann das Hirn die Erfahrung realisieren, ohne dass die entsprechenden Afferenzen zwangsläufig vorhanden sein müssen. Der Phantomschmerz wird von denselben Hirnprozessen begleitet, die auch ablaufen, wenn der Körper intakt ist, er ist also authentisch (Melzack, 2001).

Neben sensorischen Erlebnissen wird die Neuromatrix auch von psychologischen und sozialen Erfahrungen getriggert und aktiviert. Das erklärt die Beobachtung, dass Episoden von Phantomschmerz durch Stress, Erschöpfung oder Angst ausgelöst und verschlimmert werden können. Ein weiterer Hinweis, dass Erfahrungen das Muster der Neuromatrix formen, ist die Hypothese eines somatosensorischen *Schmerzgedächtnisses*, welches vor der Amputation im Hirn integriert wird und dazu führt, dass Phantomschmerz sehr häufig dem präamputativen Schmerz in Lokalisation und Ort ähnelt (Katz & Melzack, 1990, Huse et al., 2001). Diese Beobachtung führte zu der Annahme, dass anhaltendes Schmerzerleben zu langanhaltenden Veränderungen zentraler neuronaler Strukturen führen kann.

Obwohl die Neuromatrix-Theorie eine plausible Begründung für Phantomerleben enthält, kann sie nicht hinreichend erklären, warum dieses häufig als schmerzhaft empfunden wird. Beobachtungen, dass die Linderung von Phantomschmerz selten die Phantomempfindungen verändert und umgekehrt, führen zu der Annahme, dass es unterschiedliche Generatoren für schmerzhafte und nichtschmerzhafte Phantomempfindungen geben könnte. Neuere Untersuchungen postulieren, dass eine kortikale Reorganisation nach Deafferenzierung die Basis für Phantomschmerz sein könnte (Flor et al., 1995, 1998; Grüsser et al., 2001; Lotze et al., 2001). Dabei handelt es sich sowohl um funktionelle als auch strukturelle kortikale Veränderungen, die sich zum Beispiel in einer Verschiebung der umliegenden kortikalen Regionen in das deafferenzierte Areal hinein präsentieren. Flor et al. (1995,1998) beschreiben eine signifikant ausgeprägtere kortikale Reorganisation des somatosensorischen Kortex bei Amputierten mit Phantomschmerz im Vergleich mit Patienten mit nichtschmerzhaften Phantomsensationen. Lotze et al. (2001) zeigen in einer fMRI-Studie an Arm-amputierten Patienten, dass sich diejenigen mit Phantomschmerzen von den schmerzfreien Patienten durch eine Verschiebung der kortikalen Repräsentation der Lippen in das deafferenzierte Handareal sowohl des somatosensorischen als auch des motorischen Kortex unterschieden. Es konnte eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß dieser Verschiebung und der Ausprägung von Phantomschmerzen nachgewiesen werden (Flor et al., 1995; Lotze et al., 2001). Die Annahme, dass die Veränderung kortikaler Repräsentationen nach Amputation (Reorganisation) die neurophysiologische Basis des Phantomschmerzes sein könnte, widerspricht Melzacks Neuromatrix-Theorie nicht. So könnte die kortikale Umstrukturierung ein adaptiver Kompensationsmechanismus infolge des fehlenden oder gestörten afferenten Inputs nach peripherer Nervenläsion sein, welcher bei Phantomschmerzpatienten durch eine Übererregbarkeit der schmerzleitenden Nervenbahnen oder andere periphere Veränderungen gestört ist.

## ***Therapie***

Die Behandlung von Phantomschmerzen ist oft wenig effektiv und den zugrundeliegenden Mechanismen nicht angemessen. Die Anwendung verschiedener Therapieformen wie Lokalanästhesie, Sympathektomie, Rhizotomie oder pharmakologische Versuche mit Antikonvulsiva, Antidepressiva, Barbituraten, Neuroleptika oder Muskelrelaxantien zeigen insgesamt eher unbefriedigende Ergebnisse, die nur wenig über einen Placeboeffekt hinausgehen. Lediglich für die Anwendung von Opioiden, Calcitonin und Ketamin, sowie für die transkutane Nervenstimulation (TENS) liegen kontrollierte Studien vor, die einen positiven Effekt beschreiben (Flor, 2002).

Rasmussen & Rummans (2000) beschrieben eine deutliche Linderung von Phantomschmerzen nach einer Elektrokrampftherapie bei zwei Patienten. Die Autoren führen dies auf eine Beeinflussung thalamokortikaler Verbindungen zurück.

Neuere Untersuchungen geben Hinweise darauf, dass eine Umkehrung der kortikalen Reorganisation durch die Generierung eines künstlichen „Inputs“ aus der Amputationszone z.B. durch den Gebrauch einer myoelektrischen Prothese oder durch diskriminatorisches Training mit elektrischen Reizen am Stumpf möglich ist und zu einer Linderung der Phantomschmerzen führen könnte (Lotze 2001, Flor 2001).

Ramachandran & Rogers-Ramachandran (1996) erzeugten mit Hilfe eines Spiegels bei Armamputierten den Eindruck einer intakten Gliedmaße, mit der dann wiederholte symmetrische Bewegungen durchgeführt wurden. Die Illusion einer echten Bewegung mit dem fehlenden Arm führte zu einer besseren Kontrolle über die Phantomempfindungen und in einigen Fällen auch zu einer Besserung von Phantomschmerz.

## **2.4 Zentraler Schmerz**

### ***Definition***

Die internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP, 1986) definiert zentralen Schmerz zerebraler Genese inklusive thalamischen Schmerz als „... *diffusen, einseitigen Schmerz, häufig brennend und assoziiert mit Allodynie, Hypästhesie, Hypalgesie, Hyperpathie, Dysästhesie und neurologischen Zeichen einer Läsion der, den Affektionen zugrundeliegenden Strukturen*“.

Die Kenntnisse über den zentralen Schmerz sind noch nicht sehr alt. So beschrieben Dejerine und Roussy 1906 erstmals ein zentrales Schmerzsyndrom, welches durch eine Störung der

Berührungs- und Tiefensensibilität, Hemiataxie, geringe Hemiparese und intolerablen Schmerz nach einer nachgewiesenen Thalamusläsion charakterisiert war und heute als „Thalamusschmerz“ bekannt ist (Gonzales, 1995).

Der Begriff „zentraler Schmerz“ bezeichnet Schmerzsyndrome, die nach Verletzungen des zentralen Nervensystems unterschiedlicher Genese und Lokalisation beobachtet werden.

### ***Prävalenz***

In etwa 90% aller Fälle treten zentrale Schmerzen nach Hirninfarkten, meist ischämischer Genese, auf, dabei überwiegend (78%) supratentorieller Lokalisation. Von den zu zentralen Schmerzen führenden Hirninfarkten sind 25% hämorrhagische Hirn- oder Hirnstamminfarkte. Man nimmt an, dass etwa 1,5- 8% aller Schlaganfallpatienten innerhalb eines Jahres nach Hirninfarkt ein zentrales Schmerzsyndrom entwickelten, welches auch als „central-post-stroke-pain“ (CPSP) bekannt ist (Andersen et al., 1995; Bowsher, 1996; Schwartzmann et al., 2001).

Andere Ursachen zentraler Schmerzsyndrome können supraspinale Traumata oder Tumoren sein, ebenso spinale Läsionen zum Beispiel bei Enzephalitis disseminata, spinalen Wurzelausrissen oder Syringomyelie.

Das Auftreten von zentralen Schmerzen nach Verletzungen des zentralen Nervensystems ist nicht zwangsläufig und vorhersagbar. So bedingt das Vorhandensein einer Läsion an einer bestimmten Lokalisation nicht notwendigerweise auch das Auftreten von zentralem Schmerz. Das heißt, dass Patienten mit Verletzungen oder Infarkten an fast identischen anatomischen Strukturen völlig unterschiedliche Schmerzsyndrome entwickeln können, oder auch völlig symptomlos bleiben können (Gonzales, 1995). Zentraler Schmerz kann in jedem Alter auftreten, Korrelationen zu bestimmten Altersgruppen sind bisher nicht beschrieben. Beim zentralen Schmerz nach Hirninfarkt ist jedoch das mittlere Alter der Betroffenen mit durchschnittlich 57 Jahren auffallend niedriger als das mittlere Alter (durchschnittlich 75 Jahre) in der gesamten Schlaganfallpopulation (Bowsher, 1996).

Für gewöhnlich treten zentrale Schmerzen erst nach einer gewissen Latenzzeit auf, die bis zu einige Jahre nach der auslösenden Schädigung betragen kann. Im Mittel beträgt diese Latenzzeit drei bis vier Monate. Eine Studie an 156 Patienten mit zentralen Schmerzen nach cerebralen Schädigungen zeigte, dass diese Schmerzen bei über 60% des Kollektivs erst einige Wochen bis zu sechs Jahre später auftraten (Bowsher, 1996). Eine andere, prospektive Untersuchung fand die Inzidenz zentraler Schmerzen bei 63% des Kollektivs innerhalb des ersten Monats nach Schlaganfall (Andersen et al., 1995).

### ***Charakteristik***

Die meisten Patienten (85%) beschreiben ihren Schmerz als überwiegend konstant bestehend; nur etwa 15% berichten von intermittierenden oder sogar alternierenden (7%) Schmerzen (Gonzales, 1995).

Nicht selten gibt es schmerzauslösende oder schmerzverstärkende Ursachen, häufig Berührung oder Bewegung, aber auch Stress und Kälte, welche die Empfindung triggern.

Die subjektive Lokalisation des Schmerzes wird von den Patienten sowohl als eher oberflächlich wie auch als tieferliegend beschrieben. Dabei können beide Formen getrennt wahrgenommen werden, bestehen jedoch oft gleichzeitig (Gonzales, 1995)

Am häufigsten wird zentraler Schmerz als „brennend“ (59%), „ziehend“ (30%) oder „stechend“ (30%), bzw. „klopfend“ (26%) charakterisiert. Dabei tritt brennender Schmerz möglicherweise eher bei jüngeren Patienten auf. In einer Untersuchung waren nur 3,2% der Patienten, die ihren Schmerz als „brennend“ charakterisierten über 70 Jahre alt – gegenüber 25% mit nicht-brennenden Schmerzen (Gonzales, 1995; Bowsher, 1996, 1998).

Häufig findet man das Phänomen des „paradoxen Brennschmerzes“. Dieser bezeichnet das Empfinden von brennendem Schmerz welches durch Kältereize ausgelöst wird, und ist ein typisches Symptom zentraler Schmerzsyndrome (Bowsher, 1996). Dieses Phänomen ist schon 1896 vom dänischen Physiologen Thunberg als „Thermal grill illusion“ demonstriert worden. Patienten mit Brennschmerzen weisen ein signifikant größeres Defizit im Wärme- und Kälteempfinden auf, als jene mit nichtbrennenden Schmerzen (Bowsher, 1998).

Neben diesem Schmerzsyndrom findet sich klinisch sehr häufig eine Allodynie (ca. 60%), Dysästhesie oder Parästhesie. Eine verminderte Durchblutung (Kältegefühl) und eine Hyper- (selten Hypo-) hydrosis des schmerzenden Areals sind typische Zeichen einer häufig zu findenden autonomen Instabilität (Bowsher, 1995).

Typisches Merkmal des zentralen Schmerzsyndroms ist eine gleichzeitig bestehende Sensibilitätsstörung der entsprechenden Körperregion. Dabei handelt es sich meistens um mittlere bis schwere Störungen des Berührungs- und besonders des Temperaturempfindens. Das gestörte Temperaturempfinden äußert sich dabei in einer verminderten Wahrnehmung kalter und warmer Reize, während heiße Reize noch relativ gut erkannt werden können.

Es scheint sogar, dass die Intensität der zentralen Schmerzen mit der Ausprägung des Defizits der Berührungs- und Temperaturempfindung korreliert, während das Auftreten von Störungen anderer sensorischer Modalitäten keine entsprechende Assoziation zeigt.

Das Berührungs- (von Frey) und Vibrationsempfinden, sowie die Zwei-Punkt-Diskrimination sind meist weniger eingeschränkt als das Temperatur- und Schmerzempfinden (Bowsher, 1998). Das Areal des sensorischen Defizits ist in der Regel größer als das Schmerzareal, das sensorische Defizit ist jedoch im Bereich der stärksten Schmerzintensität am ausgeprägtesten.

Motorische Störungen finden sich im Gegensatz zu den sensiblen Defiziten bei Patienten mit zentralen Schmerzen nach Hirninfarkt seltener und deutlich milder ausgeprägt als im gesamten Schlaganfallkollektiv (Bowsher, 1995, 1996).

### ***Pathogenese***

Die Pathophysiologie zentraler Schmerzen ist noch nicht vollständig verstanden. Die Grundlage der derzeit diskutierten pathophysiologischen Modelle bildet die Annahme, dass das Gehirn eigenständig aktiv sensorische Empfindungen auch ohne einen Input des peripheren Nervensystems generieren kann (Gonzales, 1995; Bowsher, 1996,1998). Dabei scheinen mehrere Faktoren an der Entstehung zentraler Schmerzen beteiligt zu sein. Eine Hauptrolle spielt der Thalamus mit seiner Fähigkeit, Schmerzempfinden auch ohne afferente Impulse ab- oder aufsteigender spinothalamischer Bahnen zu produzieren. Es ist mittlerweile gesichert, dass es einen thalamischen Nucleus (Nucleus ventroposterolateralis thalami) gibt, der für Schmerz- und Temperaturempfinden spezialisiert ist. So können solche Empfindungen durch elektrische Stimulation einer definierten Region des posterolateralen Thalamus ausgelöst werden. Diese Region erhält einen dichten Einstrom sowohl nozizeptiver, als auch thermorezeptiver spinothalamischer Lamina-I-Neurone, eine Läsion an diesem Ort führt zu Analgesie und Thermästhesie (Craig et al.,1994).

Es ist unwahrscheinlich, dass ein Patient mit zentralem Schmerzsyndrom eine Läsion aufweist, die nicht in irgendeiner Form das spinothalamische System in Mitleidenschaft zieht. Andererseits kann jede Verletzung einer sensorischen Region des ZNS an der Entstehung dieses Schmerzsyndroms beteiligt sein. So können zentrale Neurone, die für die Verarbeitung nozizeptiver Informationen spezialisiert sind, andauernde Veränderungen ihrer Empfindlichkeit durch vorübergehende oder permanente Veränderung des sensorischen Input aufweisen. Dabei wird die Erregbarkeit von exzitatorischen oder inhibitorischen Mechanismen dieser auch

extrahalamischen Neurone durch innerhalb des Thalamus liegende isolierte Neurone wechselseitig beeinflusst (Gonzales, 1995).

Während der diskriminatorische sensorische Aspekt des Schmerzes wahrscheinlich im ventralen posterolateralen und posteromedialen Thalamus lokalisiert wird, vermutet man die affektive Komponente im posterioren ventralen medialen Nucleus mit seinen Verbindungen zum limbischen System. Einbrüche in beide thalamische Systeme können beim zentralen Schmerz eine Rolle spielen. (Gonzales, 1995).

Computertomographische Untersuchungen, die Andersen et al. (1995) an einem Kollektiv von 267 Schlaganfallpatienten durchführten, zeigten, dass Patienten mit zentralen Schmerzen im Vergleich zu schmerzfreien Patienten häufiger akute singuläre und größere Läsionen aufwiesen. Im Gegensatz dazu beschreiben Bowsher et al. (1998) in einer Untersuchung an 73 Patienten mit zentralen Schmerzen, dass fast alle in MRT-Untersuchungen multiple Läsionen in verschiedenen Hirnarealen aufweisen. Eine für das zentrale Schmerzsyndrom typische Hirnläsion scheint es also nicht zu geben.

Eine Hypothese zur Entstehung der veränderten Erregbarkeit thalamischer und extrathalamischer Neurone ist die, dass eine „Up- oder Down-Regulation“ von Rezeptoren für exzitatorisch oder inhibitorisch wirkende Neurotransmitter, bzw. eine Abhängigkeit von der Konzentration dieser Rezeptoren infolge der Deafferenzierung besteht – diese Hypothese würde unter anderem auch die Latenzzeit bis zum Auftreten der Schmerzen erklären (Bowsher, 1996).

Canavero & Bonicalzi (1998) führen zentralen Schmerz auf ein Ungleichgewicht im GABA-Glutamat-Transmitter-System zurück. Sie konnten zeigen, dass die Antagonisierung der exzitatorischen Glutamat-Transmission oder die Verstärkung der GABAergen Inhibition in einer teilweisen oder vollständigen Schmerzlinderung bei entsprechenden Patienten resultiert. Dies führte zu der Hypothese, dass zentraler Schmerz auf einer relativen Unterfunktion der GABAergen Hemmung beruht. In Tierexperimenten führte die sensorische Denervierung zu einer verminderten GABA-Rezeptorendichte im somatosensorischen thalamischen Nucleus bei einer unveränderten Anzahl GABAerger Neurone. Die Verringerung von GABA verschiebt das biochemische Milieu hin zu einem relativen glutamatergen Hypertonus. Dieser Überschuss an Glutamat-Aktivität an NMDA-Rezeptoren auf thalamokortikaler Ebene könnte die Hyperaktivität und Übererregbarkeit schmerzkodierender Zellen triggern (Canavero & Bonicalzi, 1998). Die reduzierte tonische Inhibition thalamischer oder kortikaler nozizeptiver Neurone wäre demnach ein entscheidender Faktor bei der Entstehung zentraler Schmerzsyndrome.



Die Ursache des typischen „paradoxen Brennschmerzes“ (s.o.) scheint ein Defekt in der zentralen Verarbeitung der von A-Delta-Fasern (Kälte und Schmerz) und auch der von C-Fasern (Wärme, brennender Schmerz) übertragenen Informationen zu sein. (Bowsher, 1996). Die Tatsache, dass die Störung des Kälteempfindens, welches von peripheren A-Delta-Fasern weitergeleitet wird, bei Patienten mit brennenden Schmerzen am ausgeprägtesten ist, scheint mit der Entdeckung, dass eine Blockade dieser Fasern zu paradoxem, schmerzdem Brennen führt, zusammenzuhängen. Craig & Bushnell (1994a) erklären „Thunberg’s thermal grill illusion“ mit dem Befund, dass im dorsolateralen Funiculus aufsteigende, durch (nichtnozizeptive) Kälte aktivierte A-Delta-Fasern normalerweise die den Brennschmerz vermittelnden, peripheren C-Fasern hemmen. Eine Unterbrechung oder Inaktivierung der A-Delta-Fasern würde demnach eine Enthemmung der nozizeptiven Neurone auslösen, was zu einer subjektiven Brennschmerzempfindung führt. (Bowsher et al., 1998, Defrin et al., 2002).

### ***Therapie***

Schon Dejerine und Roussy beschrieben 1906, dass das Nichtansprechen auf konventionelle Analgetika als eines der typischen Merkmale des zentralen (Thalamus-) Schmerzes zu gelten hat.

Zentrale Schmerzen lassen sich zwar zum Teil durch intravenös verabreichtes Lidocain und Morphin reduzieren, die orale Therapie erwies sich jedoch entweder als ineffektiv oder zu nebenwirkungsreich. Trizyklische Antidepressiva haben einen positiven Effekt (z. B. Schmerzlinderung in 67% bei 15 untersuchten Patienten), weisen jedoch aufgrund der anticholinergen Effekte gerade bei älteren Patienten oft unerwünschte Nebenwirkungen auf. Unter den Antiepileptika scheint Lamotrigin eine analgetische Wirkung bei zentralen Schmerzen zu haben (44% der untersuchten 27 Patienten). Die operative Transsektion von Spinalnerven oder Chordotomien zeigen nur initial einen guten Effekt. Innerhalb von zwei Jahren kommt es in 60 bis 80% der Fälle zu einem Rezidiv (Nicholson, 2004).

Canavero (1998) beschreibt gute Erfolge mit der Verabreichung von NMDA-Antagonisten (Ketamin) und GABA-Agonisten (Baclofen). Damit wird die Hypothese von einem Glutamat-GABA-Ungleichgewicht als Ausdruck funktioneller Veränderungen im ZNS im Zusammenhang mit zentralen Schmerzsyndromen gestützt.

Stimulationsverfahren wie die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), wo entweder das Schmerzareal oder der Hauptnervenstamm, der das Gebiet innerviert mit elektrischen Impulsen über Hautelektroden gereizt wird, zeigen bei zentralen Schmerzen nur gelegentliche Effekte (Hammes et al., 2000).

Die seit den neunziger Jahren angewandte, elektrische Stimulation des Motorkortex (MCS) als eine Methode zur Kontrolle zentraler Schmerzen erwies sich der bis dahin praktizierten tiefen Hirnstimulation (Kanner, 1997) in ihrer Wirksamkeit als ebenbürtig und risikoärmer. Dennoch ist eine breite Anwendung dieser Stimulationsform aufgrund des invasiven Charakters (operative Freilegung der Hirnrinde) und der potentiellen Nebenwirkungen nicht in Aussicht.

Ein verwandtes nichtinvasives Stimulationsverfahren stellt die repetitive transkranielle Magnetstimulation dar. Gemeinsame Grundlage der Anwendung kortikaler Hirnstimulationsverfahren ist die Annahme, dass mit ihrer Hilfe stattgefundenene kortikale Reorganisationsprozesse moduliert werden können. Die Grundlagen der kortikalen Reorganisation und ihre Bedeutung für Deafferenzierungsschmerzen sollen daher zunächst erläutert werden