

[Startseite](#) > [Presse](#) > [Publikationen](#) > [Ruperto Carola](#) > [Ausgabe 1/1995](#) >

Neuroplastizität und chronischer Schmerz

Während akute Schmerzen mit den vorhandenen Medikamenten meist schnell beseitigt werden können, ist Patienten, die unter chronischen Schmerzen leiden, oft schwer zu helfen. Am Institut für Anatomie und Zellbiologie untersuchen Siegfried Mense und sein Team, wie die Neurone des Rückenmarks auf Schmerzreize reagieren. Chronische Schmerzen, die bestehen bleiben, obwohl die Verletzung längst verheilt ist, gehen möglicherweise auf unerwünschte Lernprozesse der Nervenzellen im Rückenmark zurück. Und das Phänomen der Schmerzausstrahlung basiert auf einer Fehlinterpretation von Nervensignalen.

Jeder von uns hatte wahrscheinlich schon einmal länger anhaltende Schmerzen in der Muskulatur, bedingt zum Beispiel durch Muskelkater, eine Muskelzerrung oder einen Muskelfaserriß. Die lange Dauer der Schmerzen wurde früher ausschließlich darauf zurückgeführt, daß die Verletzung für ihre Heilung Zeit benötigt. Seit einigen Jahren gibt es jedoch Hinweise darauf, daß das Zentralnervensystem unter dem Einfluß einer länger bestehenden Gewebsläsion seine Funktion in vielen Aspekten verändert. Von der Verletzung in der Körperperipherie gelangen anscheinend Signale zum Rückenmark, die die Verarbeitung der einlaufenden Sinnesinformationen umgestalten. Im Extremfall kann das dazu führen, daß der Patient noch Schmerzen fühlt, obwohl die Muskelverletzung nachweislich geheilt ist.

Aus Verhaltensexperimenten ist bekannt, daß auch relativ einfach aufgebaute wirbellose Tiere, wie die Meeresschnecke *Aplysia*, lernfähig sind. Dies bedeutet, daß ihre Nervenzellen in der Lage sind, sich in ihrer Funktion zu verändern. Bei Wirbeltieren wird primär das Großhirn als Ort von Lernvorgängen angesehen; das Rückenmark gilt dagegen als relativ fest „verdrahtetes“ Reflex- und Leitungsorgan, das lebenslang benutzt wird, ohne daß funktionelle Veränderungen ablaufen.

Ein wesentliches Merkmal von Lernvorgängen auf der Ebene einzelner Nervenzellen ist, daß ein externer Reiz die Funktion der Zelle anhaltend ändert. Solches Verhalten wird allgemein als plastisch bezeichnet. In diesem Artikel wird der Begriff „Neuroplastizität“ für jede anhaltende neuronale Veränderung verwendet, unabhängig von der Dauer des auslösenden Reizes. Als meßbare Parameter für die Änderung des Verhaltens einer Nervenzelle dienen meist die spontan auftretenden elektrischen Entladungen, das heißt die kurzzeitigen Änderungen des immer vorhandenen Membranpotentials, und die Erregbarkeit der Zelle durch externe Reize.

Das Konzept der Neuroplastizität ist nicht nur für die Untersuchung von Lern- und Gedächtnisvorgängen von Bedeutung, sondern auch für die Schmerzforschung. Plastische Veränderungen von Nervenzellen werden seit einiger Zeit als mögliche Erklärung für die Chronifizierung von Schmerzen diskutiert. Ein besseres Verständnis des chronischen Schmerzes hätte große klinische Bedeutung, denn die Behandlung der betroffenen Patienten bereitet oft große Probleme. Dagegen lassen sich akute Schmerzen, zum Beispiel nach Verletzungen, mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten meist schnell beseitigen.

Meine Arbeitsgruppe, zu der neben anderen Ulrich Hoheisel, Andreas Reinert, Beate Quenzer, Michaela Pauli und mehrere Doktoranden gehören, erforscht seit vielen Jahren die neurobiologischen Vorgänge, die zu Muskelschmerz führen. Die Arbeiten werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert, in der letzten Zeit im Rahmen des Projekts „Plastizität und Genexpression im Nervensystem unter pathologischen Bedingungen“.

Im folgenden sollen einige Experimente zur Untersuchung der Neuroplastizität vorgestellt werden. Es handelt sich um eine Kombination von zellbiologischen und neurophysiologischen Ansätzen, die auf ein besseres Verständnis der neuronalen Netzwerke im Rückenmark zielen. An narkotisierten Ratten, bei denen durch intramuskuläre Injektion eines Reizstoffes (Carrageenan) in den Wadenmuskel eine Entzündung ausgelöst wurde, registrierten wir die elektrischen Impulse von Nervenzellen des Rückenmarks; und zwar im sogenannten Hinterhorn, mit Mikroelektroden, die in das freigelegte Rückenmark eingeführt wurden. Unsere Untersuchungen konzentrierten sich auf sensible Nervenzellen, die bevorzugt auf mechanische Schmerzreize aus peripheren Geweben und auf starke elektrische Reizung peripherer Nerven mit einem Anstieg ihrer Entladungsfrequenz reagieren. Diese Zellen werden als

nozizeptiv bezeichnet, das heißt, sie registrieren die Einwirkung von Schadreizen und lösen mit ihren Entladungen in einem wachen Organismus Schmerz aus. Unter Nozizeption versteht man dementsprechend alle neuronalen Vorgänge, die der Erkennung von Schadreizen und der Einleitung von Abwehrreaktionen dienen. Ratten in Narkose können und sollen keine Schmerzen empfinden, jedoch laufen nozizeptive Vorgänge an Nervenendigungen der Körperperipherie und an Nervenzellen des Rückenmarks nach derzeitigem Wissensstand unter Narkose weitgehend unverändert ab. Daher können narkotisierte Tiere für die Untersuchung der Schmerzwahrnehmung eingesetzt werden. Wie zu erwarten, wiesen die nozizeptiven Neurone bei den Tieren mit einer Muskelentzündung eine erhöhte Ruheaktivität auf. Viele dieser Zellen verhielten sich in einer Weise, die eine Funktion bei der Vermittlung von Schmerzen nahelegte. Die anhaltende Aktivität in den Neuronen könnte für die Spontanschmerzen verantwortlich sein, wie sie bei vielen Patienten mit einer Muskelentzündung auftreten.

Überraschend war der Befund, daß sich die Zellpopulation, die durch elektrische Reizung des Wadenmuskelnerven erregt werden konnte, vergrößerte. Unter normalen Umständen reagieren hauptsächlich Zellen in den Lendensegmenten L4 und L5 nahe der Mittellinie auf die Reizung des Nerven. Bei den Tieren mit einer Entzündung des Wadenmuskels stieg der Anteil aktivierter Zellen deutlich an. Besonders bemerkenswert waren Veränderungen in den äußeren (lateralen) Teilen des Segments L3. Dort reagierte bei normalen Tieren kein einziges Neuron auf die Reizung des Muskelnerven, bei Tieren mit einer Muskelentzündung jedoch fast ein Drittel der untersuchten Population. Das bedeutet, daß Nervenzellen im Segment L3, die normalerweise nicht durch Aktivität in den Fasern des Muskelnervs treibbar sind, unter dem Einfluß der Entzündung effektive synaptische Verbindungen mit Nervenfasern aus dem Muskel bekommen. Offensichtlich ist eine Umorganisation der Verschaltung im Rückenmark abgelaufen. Eine mögliche Erklärung für diesen Vorgang ist, daß Hinterhornneurone zwei funktionelle Typen von Nervenverbindungen mit der Körperperipherie besitzen, nämlich 1. Verbindungen hoher Effektivität, die immer durchgeschaltet sind, deren Aktionspotentiale also praktisch immer Aktionspotentiale im nachgeschalteten Hinterhornneuron auslösen, und 2. Verbindungen geringer Effektivität, deren Entladungen normalerweise so geringe Wirkungen auf das Hinterhornneuron haben, daß sie dessen Impulsfrequenz nicht beeinflussen. Im Verlauf einer Entzündung von wenigen Stunden Dauer werden diese ineffektiven Verbindungen offenbar in ihrer Effektivität gesteigert, sie werden „durchgeschaltet“. Damit erhalten die Hinterhornneurone Verbindungen mit Körpergebieten, für die sie normalerweise nicht zuständig sind.

Die Neurone im Segment L3 vermitteln bei der Ratte normalerweise Empfindungen von der Innenseite des Hinterbeins; bei Tieren mit einer Entzündung des Wadenmuskels reagieren dieselben Zellen nun auch auf eine Reizung des Muskels. Da die Impulsaktivität in einer bestimmten Nervenzelle von höheren Zentren des Nervensystems immer als Reizeinwirkung an einer bestimmten Stelle des Körpers interpretiert wird - unabhängig davon, auf welche Weise und von welchem Ort die Zelle aktiviert wurde -, führt diese Situation zu der Fehllokalisierung eines Reizes. Die mechanische Reizung des entzündeten Wadenmuskels wird daher nicht nur am Reizort Schmerzempfindungen auslösen - über die auch normalerweise auftretende Erregung von Neuronen in den Segmenten L4 und L5 -, sondern auch an der Innenseite des Hinterbeins, über Neurone im Segment L3.

Falls solche Vorgänge auch bei Menschen ablaufen, empfänden Patienten dies als Ausstrahlung der Schmerzen von der Wade zur Innenseite des Beins. So basiert das jedem geläufige und scheinbar triviale Phänomen der Schmerzausstrahlung wahrscheinlich auf recht komplexen neuroplastischen Vorgängen im Rückenmark.

Natürlich erhebt sich die Frage, auf welche Weise die Umschaltvorgänge im Rückenmark bewerkstelligt werden. Sicher ist, daß durch die schmerzhafte Veränderung des Wadenmuskels in sensiblen Nervenendigungen innerhalb des Muskels Aktionspotentiale ausgelöst werden, die zum Rückenmark laufen und dort aus den Endverzweigungen der Nervenfasern Transmittersubstanzen wie die Aminosäure Glutamat freisetzen. Die Transmitter erregen nozizeptive Hinterhornneurone, die beim Überschreiten einer bestimmten Entladungsfrequenz Schmerz auslösen. Ein möglicher Mechanismus für die oben beschriebenen neuroplastischen Umschaltvorgänge ist, daß neben den eigentlichen Transmittern weitere Substanzen freigesetzt werden, welche die Effektivität von Synapsen steigern. An dieser Stelle sollen nur zwei dieser Substanzen angesprochen werden, nämlich 1. das Neuropeptid „Substanz P“ (SP), das seine Wirkung über die Bindung an ein spezielles Rezeptormolekül in der Membran der Nervenzellen ausübt, und

2. Stickoxyd (NO), welches durch das Enzym NO-Synthase in Nervenzellen synthetisiert wird. Stickoxyd kann als gelöstes Gas viele Nervenzellen in der Umgebung seines Syntheseortes beeinflussen.

Um zu testen, ob die Freisetzung der effektivitätssteigernden Substanzen im Rückenmark die beobachteten Umschaltungen verursacht, brachten wir Substanzen auf das Rückenmark auf, welche die SP-Rezeptormoleküle oder die NO-Synthase blockierten; in der Vorstellung, daß die anhaltende Blockade der Wirkung von plastizitätsauslösenden Stoffen das Auftreten der entzündungsbedingten Veränderungen verhindern muß. Tatsächlich unterband die Blockade der SP-Rezeptoren die entzündungsbedingte Vergrößerung der auf Muskelnervenreizung reagierenden Neuronenpopulation fast völlig. Dieser Befund spricht für eine Beteiligung des Neuropeptids Substanz P an der veränderten Reaktion der Neurone.

Im Gegensatz zur Erregbarkeit durch Nervreizung blieb die Ruheaktivität der Hinterhornneurone durch den SP-Rezeptorblocker völlig unbeeinflusst. Dagegen hatte die Blockade der NO-Synthase eine enorme Steigerung der Ruheaktivität der Nervenzellen zur Folge. Diese Befunde lassen vermuten, daß die Erregbarkeit durch periphere Reize und die Ruheaktivität unabhängig voneinander variieren können. Offensichtlich werden verschiedene Aspekte der Neuroplastizität von unterschiedlichen Mechanismen kontrolliert. Mit histochemischen Methoden kann man die chemische Zusammensetzung von Körpergeweben an mikroskopischen Schnitten durch Zugabe geeigneter Nachweissubstanzen untersuchen. Ein Spezialgebiet ist die Immunhistochemie, in der Gewebsschnitte mit Antikörpern in Kontakt gebracht werden, um große Moleküle wie Neuropeptide nachzuweisen. So wird eine Nervenfasern, die SP enthält, Antikörper gegen SP binden und damit „immunreaktiv“ für SP sein. An die Antikörper gekoppelte Markierungssubstanzen machen diese im Mikroskop sichtbar.

Das normale Rückenmark der Ratte enthält eine Vielzahl von Neuropeptiden, unter anderem SP und „calcitonin gene-related peptide“ (CGRP). Die Funktion der Neuropeptide ist vielfältig, einige werden wahrscheinlich bei der Erregung der peripheren Nervenfasern zusammen mit den eigentlichen Transmittern im Rückenmark freigesetzt und modulieren deren Wirkung. Wie oben erwähnt, sind sie eventuell auch an der Auslösung neuroplastischer Prozesse beteiligt. Änderte sich die Immunreaktivität für ein bestimmtes Neuropeptid parallel zu den Änderungen der Impulsaktivität, gäbe das einen wichtigen Hinweis auf die Beteiligung des Peptids an den Umschaltvorgängen. Tatsächlich zeigte die immunhistochemische Untersuchung des Hinterhorns am Ende der neurophysiologischen Messungen eine Zunahme der Immunreaktivität für CGRP. Dieser Befund spricht dafür, daß neben SP auch CGRP für die Auslösung der entzündungsbedingten Veränderungen im Rückenmark von Bedeutung ist.

Da die pharmakologischen Experimente einen starken Einfluß von NO auf die Ruheaktivität der Hinterhornneurone gezeigt hatten, stellten wir auch Zellen mit der Fähigkeit zur Synthese von NO histologisch dar. Dazu diente eine chemische Reaktion, die NADPH-abhängige Diaphorase, welche die Zellen blau färbt, die das NO-synthetisierende Enzym enthalten. Bei den Tieren mit einer Entzündung war die Zahl der Diaphorase-positiven Zellen im Hinterhorn auf der Entzündungsseite stark vermindert. Unter dem Einfluß der Entzündung scheinen diese Hinterhornzellen die Fähigkeit zur NO-Synthese zu verlieren oder sogar zugrunde zu gehen. Der Grund dafür ist bisher unbekannt; eventuell spielen neurotoxische Wirkungen körpereigener Substanzen, zum Beispiel von Glutamat, eine Rolle. Andere Arbeitsgruppen haben unter pathologischen Bedingungen eine Zunahme der Diaphorase-positiven Zellen beschrieben. Offenbar reagieren diese speziellen Hinterhornneurone sehr empfindlich und innerhalb weniger Stunden auf pathologische Veränderungen in der Körperperipherie. Gleichzeitig mit der Abnahme der Gesamtzahl der Diaphorase-positiven Zellen stieg bei Tieren mit entzündetem Muskel die Zahl der lichtmikroskopisch erkennbaren engen Kontakte zwischen SP-immunreaktiven Fasern und den verbliebenen Diaphorase-positiven Nervenzellen. Zumindest ein Teil der Kontakte stellt wahrscheinlich Synapsen zwischen den Fasern und den Zellkörpern dar.

Welcher Art ist nun das Signal, das im Verlauf einer akuten Muskelentzündung zu den geschilderten funktionellen und histochemischen Änderungen im Rückenmark führt? Natürlich ist die Annahme naheliegend, die erhöhte Impulsaktivität in Nervenfasern aus dem entzündeten Muskel habe diese Signalwirkung. Es zeigte sich jedoch, daß eine Blockade der elektrischen Aktivität aus dem Wadenmuskel nur einen Teil der entzündungsbedingten Veränderungen im Rückenmark verhindert. So wurde zum Beispiel die gesteigerte Ruheaktivität der Hinterhornneurone dadurch nicht verändert. Die Ruheaktivität wird offenbar durch ein nicht-elektrisches, in seiner Art noch unbekanntes Signal kontrolliert. Für die

Veränderung der Ruheaktivität käme eine Substanz in Frage, die über das in Nervenfasern vorhandene Transportsystem als chemisches Signal vom Muskel zum Rückenmark gelangen könnte.

Natürlich stellt sich die Frage, inwieweit diese an narkotisierten Ratten erhobenen Befunde auf den wachen Menschen übertragbar sind. Im Detail ist dies wahrscheinlich nicht möglich, generell hat sich jedoch gezeigt, daß grundlegende Phänomene in allen Vertebraten in ähnlicher Art ablaufen. Wir müssen daher annehmen, daß auch bei Patienten mit einer schmerzhaften Muskelläsion neuroplastische Veränderungen im Rückenmark ablaufen.

Langfristig wird die primär funktionelle Reorganisation des Rückenmarks wahrscheinlich durch morphologische Umbauprozesse konsolidiert, zum Beispiel indem die in ihrer Effektivität gesteigerten Synapsen eine größere Kontaktfläche mit den nachgeschalteten Neuronen bekommen. Solche Vorgänge lassen sich im Tierexperiment bereits innerhalb weniger Stunden nach einer Läsion nachweisen. Es ist daher wahrscheinlich - wenn auch bisher unbewiesen -, daß das Rückenmark von Patienten mit chronischen Schmerzen morphologische Veränderungen aufweist, die eventuell zur Persistenz der Schmerzen beitragen. Unter solchen Umständen kann therapeutisch keine schnelle Rückkehr zur Normalität erreicht werden, denn dies erfordert den Umbau der plastisch veränderten neuronalen Netzwerke. Tatsächlich kann man die neuroplastischen Veränderungen bei diesen Patienten als einen unerwünschten Lernprozeß ansehen, der nur durch langwieriges „Verlernen“ rückgängig gemacht werden kann.

Autor:

Prof. Dr. med. Siegfried Mense

Institut für Anatomie und Zellbiologie, Im Neuenheimer Feld 307, 69120 Heidelberg,

Telefon (06221) 56 41 93