

Michael Behr, Jochen Fanghänel, Charlotte Eysholdt, Woochehol Sim, Christina Huber

# Schmerzentstehung und -kontrolle

## Pain formation and control of pain



### Fragestellungen

Wie entsteht ein Schmerzreiz? Wie wird ein Schmerzreiz weitergeleitet? Wie entsteht ein chronischer Schmerz? Welche Schmerzkontrollmechanismen besitzt unser Körper?

### Hintergrund

Der Schmerz ist ein lebensnotwendiges Sinnessystem. Es ist eine Antwort des Organismus auf einen spezifischen Reiz und stellt die Erlebnis- und Leidensfähigkeit eines körperlich oder seelisch Verletzten dar. Bislang wurde der Schmerz als ein Vorgang angesehen, der an einem zumeist lokal umschriebenen Rezeptor ausgelöst wird. Dieser Vorgang wird dann über die Axone der Nerven, ähnlich wie ein Elektrokabel, über drei Umschaltstationen in den Kortex fortgeleitet. Im Bereich des Kortex wird das Schmerzgeschehen bewusst. Diese Vorstellung trifft für akute Schmerzzustände im Wesentlichen zu. Im Fall langandauernder und chronischer Schmerzzustände wissen wir inzwischen, dass im zentralen Nervensystem (ZNS) Veränderungen nachgewiesen werden können, die die Schmerzantwort modulieren. Diese Veränderungen finden wir hauptsächlich im Bereich des Rückenmarks und in den höheren Zentren der Schmerzverarbeitung des Gehirns. Neuere Erkenntnisse zeigen [16], dass die „Beeinflussung“ der Schmerzleitung schon in der Peripherie stattfindet. Es werden beispielsweise von Makrophagen oder Bakte-

rien Botenstoffe wie TNF oder IL-1 ausgeschüttet, wodurch Schmerzintensität und -dauer verstärkt werden können. Wir bezeichnen derartige Vorgänge als periphere Sensitization. Die weiteren Stationen der Schmerzmodulation liegen in den Spinalganglien und im Rückenmark bzw. in den Trigemini-Kerngebieten. Dort beginnt die sog. zentrale Sensitization. Der bereits verstärkte Schmerzimpuls wird in den schmerzverarbeitenden Hirnarealen „etabliert“, auf weitere Körperareale ausgeweitet und mit Zentren, die Emotion, Verhalten und Gedächtnis steuern, weiter verknüpft. Wir dürfen also das Schmerzgeschehen nicht als ein aus der Peripherie per „Kabel“ in den Kortex geleitetes Ereignis verstehen, sondern als ein komplexes, wechselseitiges Beeinflussen von neuronalen und nichtneuronalen Strukturen entlang der klassischen auf- und absteigenden Schmerzbahnen.

### Klassifizierung und Beschreibung von Schmerzen

Im Fall des Auftretens von Schmerzen differenzieren wir zwischen peripherer und zentraler Schmerzauslösung sowie somatischen, viszeralen, zentralen oder psychogenen Schmerzen [8, 23].

### Periphere Schmerzauslösung

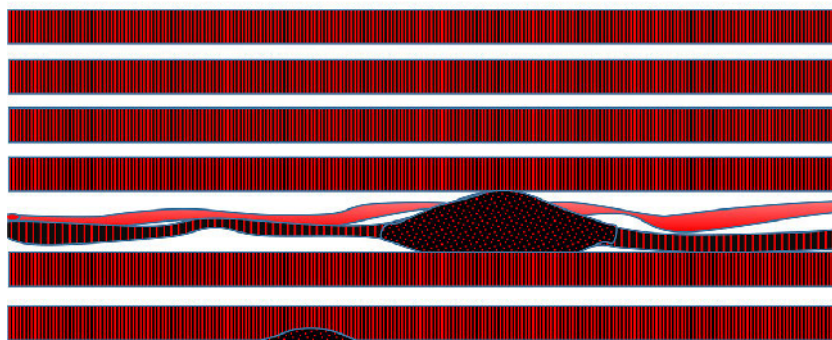
Beim somatischen Schmerz unterscheiden wir den Oberflächenschmerz, der bei der Reizung der Haut entsteht, vom Tiefenschmerz, der in Bindegewebe, Muskulatur, Knochen oder Gelenkstrukturen seinen Ursprung hat. Der Oberflächenschmerz ist zumeist hell und spitz. Er lässt sich gut lokalisieren und klingt rasch ab. Diesem Schmerz folgt der tiefe Schmerz. Er ist dumpf, schlechter lokalisierbar und strahlt in die Umgebung aus (Tab. 1) [22].

Auch der viszerale oder Eingeweideschmerz ist dumpf. Er ist begleitet

Somatischer Schmerz	Viszeraler Schmerz
<p><b>Oberflächenschmerz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– hell</li> <li>– spitz, schneidend</li> <li>– gut lokalisierbar</li> </ul> <p><b>Tiefer Schmerz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dumpf</li> <li>– schlecht lokalisierbar</li> <li>– ausstrahlend</li> <li>– anhaltend</li> <li>– Patient nimmt ruhige Schonhaltung ein</li> </ul>	<p><b>Eingeweideschmerz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dumpf</li> <li>– unscharf lokalisiert</li> <li>– anfallsweise („Koliken“)</li> <li>– Patient wälzt sich unruhig hin und her oder läuft im Zimmer umher</li> <li>– begleitet von vegetativen Erscheinungen</li> </ul>

**Tabelle 1** Vergleich von somatischen und viszeralen Schmerz; verändert nach Lippert [22]

Zitierweise: Behr M, Fanghänel J, Eysholdt C, Sim W, Huber C: Schmerzentstehung und -kontrollen. Dtsch Zahnärztl Z 2022; 77: 151–164  
DOI.org/10.53180/dzz.2022.0013



**Abbildung 1** Longitudinale Ansicht von Skelettmuskelfasern mit Triggerpunkten/-knoten. 1 = normale Faser, 2 = Kapillare, 3 = geschädigte Muskelfaser. Knotenförmige Verdickung (akzentuiert), in der die A-Bänder verdichtet erscheinen, sodass sie nicht mehr als Bandstruktur erkennbar sind. Außerhalb der knotenförmigen Verdickung stellen sich die A-Bänder als auseinandergezogen dar. Durch die lokale Verdickung der Faser werden die begleitenden Kapillaren komprimiert. Es entsteht eine lokale Ischämie.

von vegetativen Erscheinungen wie Übelkeit oder Erbrechen. Ursache sind Entzündungen in Organsystemen sowie Spasmen der glatten (Eingeweide-)Muskulatur [8].

Der Ort der Schmerzauslösung ist nicht immer identisch mit dem Ort oder der Region, in der der Schmerz empfunden wird. Wir unterscheiden in derartigen Fällen zwischen projiziertem und übertragenem Schmerz:

- **Projizierter Schmerz.** Die Ursache ist eine Irritation oder Läsion eines Spinalnerven oder einer dorsalen Nervenwurzel, beispielsweise Reizung des N. ulnaris, wenn wir uns den Ellenbogen stoßen. Die Irritation des Nervs erfolgt zwar im Sulcus ulnaris, der Reiz wird aber auch in den kleinen Finger projiziert. Die Irritation/Läsion führt zu einer zentripetalen Auslösung von Aktionspotenzialen im Bereich der Seite der Läsion/Irritation. Der projizierte Schmerz ist daher spezifisch im Ausbreitungsgebiet des betroffenen Nervs zu spüren.
- **Übertragener Schmerz.** Afferenzen aus den Organen und der Haut konvergieren im Hinterhorn des Rückenmarks. Daher werden beispielsweise Störungen der Durchblutung im Herzen aufgrund der Konvergenz als Schmerz in dem zugehörigen Dermatome empfunden (Head-Zonen). Wir sprechen von übertragenem Schmerz. Für die drei Äste des N. trigeminus lassen sich spezifische Dermatome finden, die

auf Störungen der vom Trigemini- versorgten Strukturen und Organe (Schleimhaut der Stirnhöhlen, Speicheldrüsen, Zunge) mit Schmerzempfindungen reagieren. Nicht nur eine Schädigung der Organe, auch die Schädigung der Muskulatur, der Sehnen und Faszien kann zu übertragenen Schmerzen führen. Dieser myofasziale Schmerz wurde früher ausschließlich als ein von Triggerpunkten (Muskel) verursachter Schmerz definiert [37]. Gegenwärtig wird zunehmend der myofasziale Schmerz als ein Schmerz angesehen, der von Weichgeweben (auch Sehnen, Faszien) ausgeht. Da nach wie vor der „klassische“ (muskuläre) Triggerpunktschmerz in der Diagnostik der kranio-mandibulären Dysfunktionen eine wichtige Rolle spielt, soll er in der klassischen Definition näher betrachtet werden.

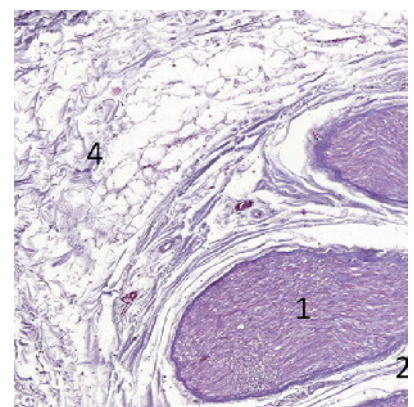
- **Triggerpunktschmerz.** Ein Triggerpunkt ist ein auf Palpation schmerzhaftes Knötchen im Verlauf eines harten gespannten Bandes der Muskelfasern [25]. Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Triggerpunktarealen im Muskel zeigen im Bereich des A-Bandes (Bereich mit überwiegend dicken Myosinfilamenten) einer Myofibrille eine Verdichtung und Verbreiterung der A-Bänder, während die I-Bänder (Aktinfilamente) auseinandergezogen wirken. Die Abstände zwischen I- und A-Bän-

dern, die sonst in der Ansicht die Streifung des Skelettmuskels verursachen, sind im Bereich einiger A-Bänder eines Triggerpunktes weitgehend verschwunden. Kapillaren (Abb. 1), die das Myosinfilament zur Sicherstellung der Energieversorgung begleiten ( $Ca^{2+}$ , ATP), erscheinen komprimiert. Die Myofibrille ist aufgrund der unterbrochenen Energiezufuhr „steif“. Daher finden wir im Triggerpunkt auch keine EMG-Aktivität. Die Bezeichnung der Triggerpunkte als „Kontraktionsknoten“ (engl. contraction knots) ist somit irreführend [25]. Eine Kontraktion des Sarkomers bedürfte darüber hinaus der elektrischen Aktivität der motorischen Endplatte und würde mehrere Myofibrillen aktivieren, auch diejenigen ohne Veränderung in den A-Bändern.

Die Kompression der die Myosinfilamente begleitenden Kapillaren und die dadurch bedingte Minderversorgung mit Blut könnten auch erklären, warum nichtsteroidale Analgetika bei Triggerpunkten kaum Wirkung zeigen. Es fehlt die dazu notwendige Blutzirkulation. Das per os verabreichte Medikament erreicht seinen Wirkort nicht. Eine direkte Applikation vor Ort brachte in einer Studie von Frost [12] eine bessere Schmerzreduktion.

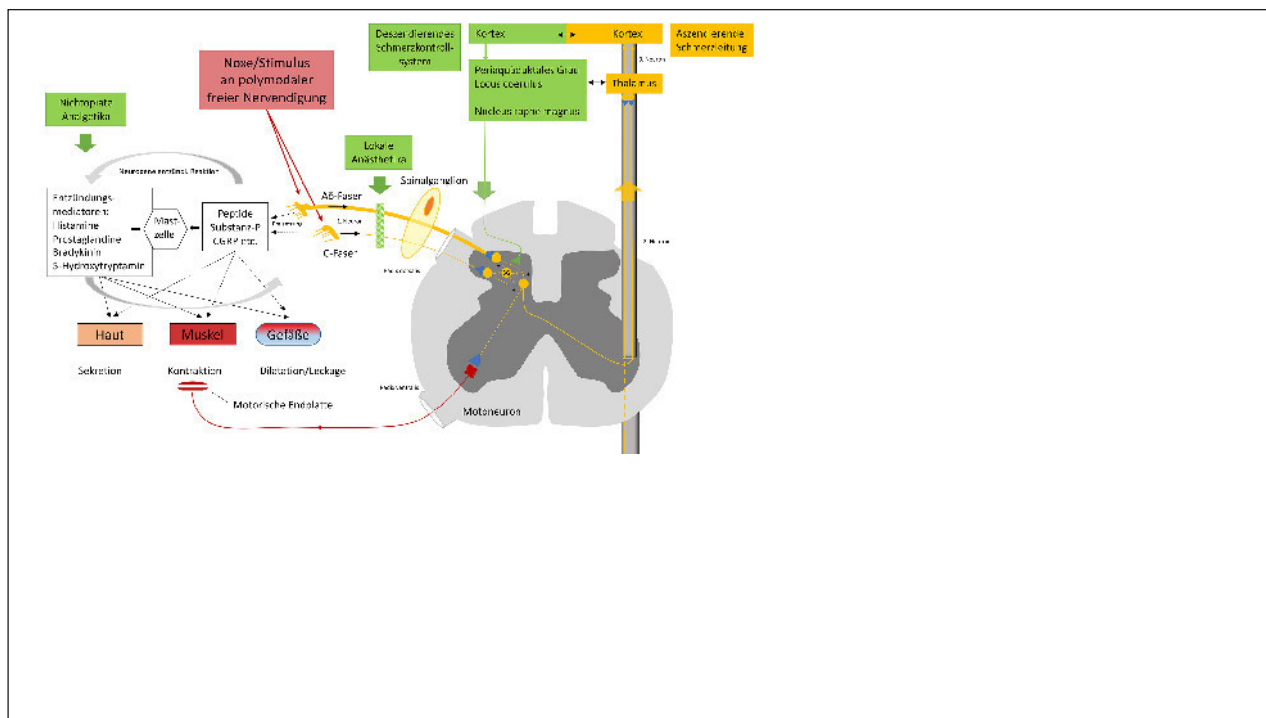
### Zentrale Schmerzauslösung

Schädigungen der auf- und absteigenden Schmerzbahnsysteme, beispiels-



**Abbildung 2** Peripherer Nerv mit Endoneurium (1), Perineurium (2), Epineurium (3) und lockeres Bindegewebe (4). Färbung: Kresazan, Vergrößerung: 40x.

Abb. 2: B. Miehe



**Abbildung 3** Darstellung der Leitung eines Schmerzimpulses (Pfeile) mittels Aδ-Fasern und C-Fasern von der Peripherie in das Rückenmark. Die Reizantwort des Nozizeptors unterliegt bereits am Ort der Schädigung einer wechselseitigen Modifikation durch verschiedene Mediatoren, die von Bakterien, Viren, nichtneuronalen Zellen bzw. vom Rezeptor selbst stammen können. Weiterhin wird die Reizantwort der Aδ- und C-Fasern im Rückenmark modifiziert. Gemäß der Gate-control-Theorie (s. Text) kann die Reizantwort abgeschwächt oder verstärkt werden. Weitere Anpassungen erfolgen über das ZNS und deszendierende Schmerzbahnen, was der Kontrolle höherer Hirnareale unterliegt. Die therapeutische Beeinflussung des Schmerzes erfolgt in der Zahnmedizin zumeist durch Analgetika und Lokalanästhetika (SG = Substantia gelatinosa, CGRP = calcitonin-gene-related peptide).

weise durch einen ischämischen Insult nach einem Trauma, werden als zentraler Schmerz bezeichnet. Häufig ist der Thalamus „Schaltzentrale oder auch Zentrum der Sensibilität“ für derartige Schmerzen, weshalb wir dann auch von Thalamusschmerz sprechen. Im Thalamus werden alle sensorischen (Berührung, Schmerz, Temperatur usw.) Informationen aus dem gesamten Körper verarbeitet, bevor sie zur weiteren Bewertung und Bewusstwerdung in die Körperfühlsphäre weitergeleitet werden. Nach zerebrovaskulären Insulten treten (mitunter Monate oder auch Jahre später) infolge der Schädigung der Reizverarbeitung im Thalamus Missempfindungen wie Taubheit, Kribbeln und dauerhafte oder intermittierende Schmerzen auf, die von Temperaturmissempfindungen begleitet werden [7]. Die Formen der zentralen Schmerzauslösung können vielfältig sein. Auch der Phantomschmerz, beispielsweise im amputierten Bein, Zahnschmerz trotz Extraktion, zählt zu den zentralen Störungen.

Eine Besonderheit der zentralen Schmerzauslösung ist der psychogene Schmerz beispielsweise bei nicht bewältigten Problemen. In seinem Fall lassen sich keine somatischen Ursachen feststellen, sodass alle Maßnahmen einer somatischen Schmerzausschaltung in der Regel erfolglos bleiben [8].

### Strukturen und Prozesse der Schmerzauslösung, -verstärkung, -hemmung

#### Schmerzrezeptoren/Nervenfasern

Die meisten Schmerzrezeptoren, Nozizeptoren, sind polymodal. Das bedeutet, dass ein Nozizeptor auf verschiedene physikalische, chemische oder thermische Reize reagieren kann. Ein Nozizeptor besteht aus varikös aufgetriebenen Endverzweigungen eines Nerven (Abb. 2). Die Endverzweigungen sind nicht von Schwannzellen umhüllt; sie wirken wie eine Antennenverstärkung. In der Umgebung der Endverzweigungen liegen zahlreiche Mitochondrien und Vesi-

kel, die die Energie und die Stoffwechselprodukte bereitstellen, die für die Funktion notwendig sind. Darüber hinaus unterstützen Neuropeptide die Funktion der Nozizeptoren. Eine unterschätzte Rolle spielt auch die Ernährung. Eine Übersäuerung der Interzellulärsubstanz als Grundlage des Stoffwechsels beeinflusst die Nozizeption ebenso wie die häufige Einnahme beispielsweise glutamathaltiger Nahrungsmittel [10, 36].

Die afferente Weiterleitung des Schmerzimpulses erfolgt über dünne, langsam leitende C-Fasern und dicke, schnell leitende Aδ-Fasern. Die Impulsfortleitung innerhalb einer Nervenzelle ist dadurch gesichert, dass die elektrischen Potenzialänderungen innerhalb einer Nervenzelle auf unmittelbar benachbarte Zellabschnitte übertragen und somit bis zur nächsten Synapse, wie bei einer Relaischaltung, ständig „wieder aufgefrischt“ werden. Verschiebt sich das Ruhepotenzial über einen Schwellenwert, so ändert sich die Permeabilität der Membran für Natriumionen an

dieser Stelle und löst lokal in der Zellwand ein Aktionspotenzial aus [19]. Dieses Aktionspotenzial wird über die Membran der Nervenfasern bis zu deren Endpunkt fortgeleitet. Der Impuls ist eine „Alles oder Nichts“-Kommunikationseinheit. Eine Modulation der Informationsübertragung kann nur über eine Variation von Anzahl und Zeitintervallen erfolgen. Diese relativ einfache Art der Kommunikationsübertragung erfordert bei komplexen Lebewesen eine unvorstellbar hohe Zahl an Nervenzellen, um die Impulse zu modulieren. Andererseits ist ein sehr leistungs- und anpassungsfähiges Kommunikationssystem entstanden, das aus einfachen Bausteinen wie Natrium- und Kaliumionen (u.a.) sowie Lipiden und Aminosäuren aufgebaut ist [19].

### Aszendierende Bahnen der Schmerzleitung.

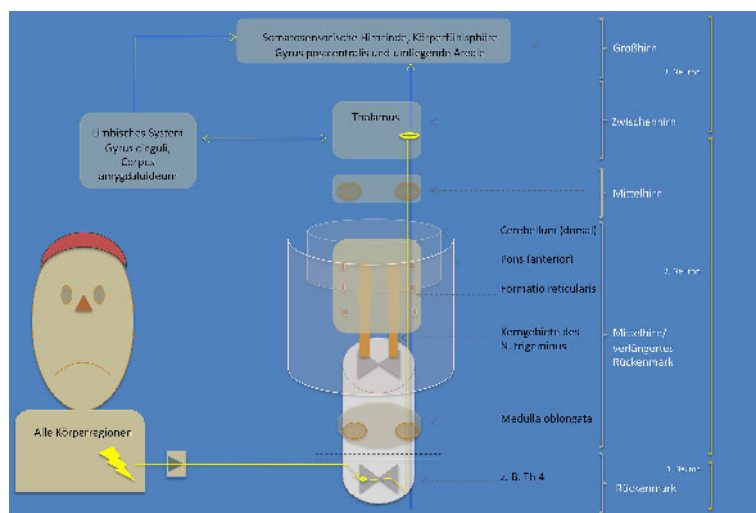
#### Vom Nozizeptor zum Rückenmark/Trigeminuskern

Impulse von C-Fasern und schnell leitenden A $\delta$ -Fasern treten im Fall einer Schmerzauslösung in das Hinter-

horn des Rückenmarks ein (Abb. 3, Abb. 4). Beim N. trigeminus und anderen Hirnnerven übernehmen die Zellen der Nuclei trigemini die „Funktionen des Rückenmarks“ (Abb. 5). Somit sind die Trigeminuskern strukturell vergleichbar mit dem Rückenmark. Im Rückenmark teilt sich der Nervenstrang. Ein Teil tritt in die Substantia gelatinosa über und verläuft im Hinterstrang zu den Kerngebieten der gleichen Seite (Nucleus cuneatus und Nucleus gracilis). Der andere Teil verbleibt in der grauen Substanz. Er bildet eine synaptische Verbindung zu der ebenfalls in die graue Substanz einlaufenden dünnen C-Faser und hemmt deren Impulsweiterleitung. Da die C-Faser den Schmerzimpuls langsamer und damit zeitlich verzögert leitet, erfolgt zunächst eine Hemmung durch die schnellere A $\delta$ -Faser. Diese Art der Hemmung wird in der Gate-Control-Theorie beschrieben [24] (Abb. 3). Die schnellere A $\delta$ -Faser schließt das „Tor“ für die langsamere C-Faser. Verringert sich die Impulsrate der A $\delta$ -Fasern, öffnet sich das „Tor“ wieder. Zu

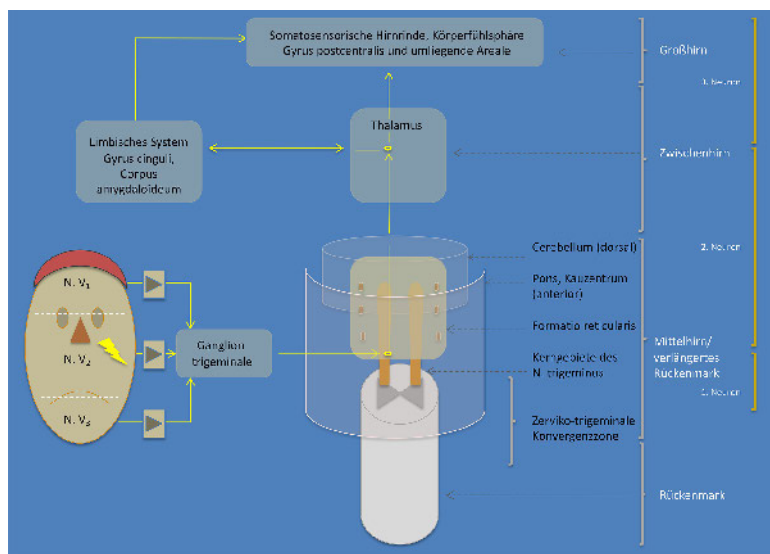
beachten ist auch die Tatsache, dass die Zahl der C-Fasern die der A $\delta$ -Fasern überwiegt, sodass bei intensiven Schmerzreizen die C-Fasern immer weniger gehemmt werden und ihre Impulse auf das 2. Neuron im Rückenmark/Trigeminuskern weiter-schalten können [24].

Nozizeptive Impulse im Gebiet des N. trigeminus oder anderer Hirnnerven wie des N. facialis, des N. glossopharyngeus oder N. vagus werden überwiegend von dünnen C- und A $\delta$ -Fasern und mechanotaktile Impulse von niedrigschwelligen dickeren A $\delta$ -Fasern weitergeleitet. Während die „reinen“ Nozizeptoren der dünnen C- und A $\delta$ -Fasern ein relativ kleines rezeptives Feld aufweisen und beispielsweise in der Zahnpulpa lokalisiert sein können, besitzen die niedrigschwelligen Mechanorezeptoren ein größeres rezeptives Feld (wide dynamic range, WDR). Sie befinden sich zumeist peripher in der Gesichtshaut. Bei länger andauernden Schmerzreizen werden zunehmend die lokalen Mechanorezeptoren ange-regt, die ähnlich wie die schnellen



**Abbildung 4** Schematische Darstellung der aufsteigenden Schmerzbahnen mit ihren drei Neuronen außerhalb des Trigeminussystems im Organismus





**Abbildung 5** Schematische Darstellung der aufsteigenden Trigeminus(schmerz)bahn. Die Unterteilung der Bahn in drei Neurone unterscheidet sich nicht von den Schmerzbahnen in anderen Bereich des Organismus (s. Abb. 4).

A $\delta$ -Fasern auf Rückenmark-/Trigeminusebene die C-Fasern hemmen können. Diese Tatsache lässt sich beispielsweise in der Physiotherapie nutzen, da moderate Bewegungen schmerzlindernd wirken [11].

Die afferenten nozizeptiven Fasern laufen vom rezeptiven Feld zunächst Richtung Ganglion (Ort der Zellkerne), etwa des Ganglion trigeminale (Gasser; N. V) oder des Ganglion oticum (N. VII), und enden für alle Hirnnerven mit nozizeptiver Leitung überwiegend am kaudalen Teil des spinalen Trigeminuskerns. Die rein nozizeptiven C- und A $\delta$ -Fasern strahlen überwiegend in die Laminae I, II, V und VI der Trigeminuskern ein, während die Afferenzen der WDR-Neurone in den Laminae III bis VI sowie den rostralen Bereichen der Trigeminuskern enden. Durch diese „Streuung“ der Impulseingänge ist es den weiterfolgenden zentralen Stellen des Gehirns einerseits möglich, den Ort der Schmerzquelle zu lokali-

sieren, andererseits führt die Überlappung zu Problemen in der Diskriminanz.

Es ist festzuhalten, dass die Pars caudalis des spinalen Trigeminuskerns das Hauptkerngebiet darstellt, in dem nozizeptive Afferenzen der Hirnnerven weiter auf das 2. Neuron geschaltet werden. Über den Tractus trigeminothalamicus lateralis und den Tractus spinothalamicus werden die Erregungen, nach Kreuzung zur Gegenseite, zum Thalamus weitergeleitet.

### Veränderungen des Nervensystems bei langanhaltenden Schmerzen und Entwicklung chronischer Schmerzen

Der chronische Schmerz kann als biopsychosoziale Erkrankung aufgefasst werden. Die Chronifizierung von Schmerzen ist kein Problem der Zeit, sondern der Zunahme von beteiligten somatischen und psychosozialen Faktoren, von genetischen Faktoren

[36] sowie der Ausbreitung der Beschwerden selbst.

Periphere Sensitization finden wir (peripher) in den Nozizeptoren, Neuronen und Satellitengliazellen. Diese Veränderungen tragen zur Entwicklung chronischer Schmerzzustände bei. Bei der weiteren Verarbeitung des Schmerzimpulses tritt die zentrale Sensitization in Rückenmark/Trigeminuskernen und in schmerzverarbeitenden Hirnarealen hinzu. Diese Form der Sensitization „etabliert“ den chronischen Schmerz (Abb. 6), breitet ihn auf weitere Körperareale aus und verknüpft das Schmerzgeschehen mit Zentren, die Emotion und Verhalten steuern [16].

Die Entwicklung chronischer Schmerzen wird nach neueren Erkenntnissen vor allem auch mit der Steigerung der Aktivität peripherer sowie zentraler Gliazellen in Verbindung gebracht. Einige Autoren sprechen auch von einer „Gliopathie“ als Ursache chronischer Schmerzen.

Wir unterscheiden in der Peripherie Gliazellen wie die Schwann-Zellen, die die Neurone begleiten, und Satellitengliazellen, die sich in den dorsalen Ganglien vor Eintritt des Nervs in das Rückenmark und in den Ganglien des N. trigeminus befinden, von zentralen Gliazellen. Zentren der Gliazellen sind Mikrogliazellen, Astrozyten und Oligodendrozyten. Sie befinden sich im Rückenmark und in den Trigemuskerngebieten.

### Änderungen der Schmerzverarbeitung in der Peripherie

Im Falle der Schädigung von Geweben unseres Körpers durch sog. PAMP (pathogen-activated molecular patterns), ausgelöst durch Bakterien, Viren, oder DAMP (danger-activated molecular patterns), aktiviert durch mechanische oder physikalische Insulte (Temperatur, pH-Wert), werden an den Zellenwänden spezielle Liganden freigesetzt [16]. Eine solche Gruppe bilden die toll-like receptors (TLR). Bei Gewebeschädigungen werden beispielsweise TLR4 und TLR7 aktiviert. TLRs agieren bilateral zwischen neuronalen und nichtneurona-

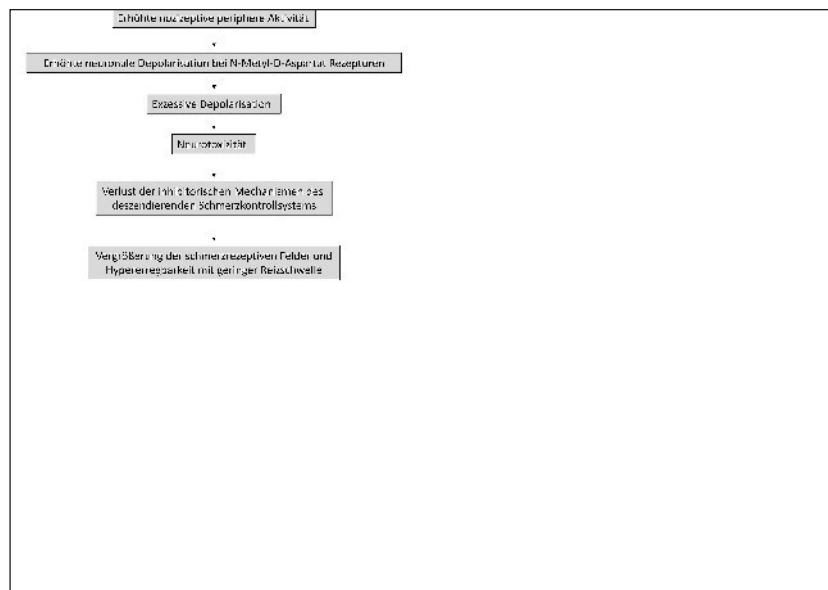


Abbildung 6 Modellvorstellung der Entstehung chronischer Schmerzzustände

len Zellen. Sie aktivieren die Freisetzung von TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  und verstärken somit in den peripheren Nozizeptoren die Auslösung des Schmerzreizes (Abb. 7). Als inflammatorisches Zytokin ist IL-1 $\beta$  seit längerer Zeit bekannt [9]. Durch eine Phosphorylierungsreaktion ver-

ändern IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  die Durchlässigkeit der Na-Kanäle (Nav $_v$ 1.8, Nav $_v$ 1.9) in der Zellwand einer Nervenzelle und generieren verstärkte Aktionspotenziale. Diese Veränderung äußert sich dann in einer mechanischen wie thermischen Hyperalgesie [33].

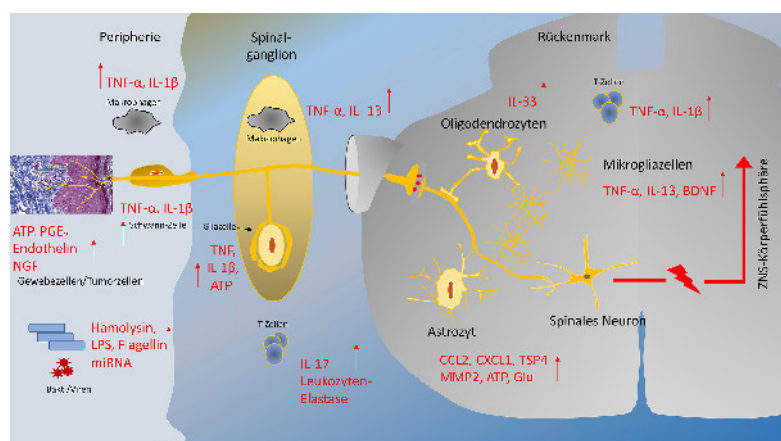
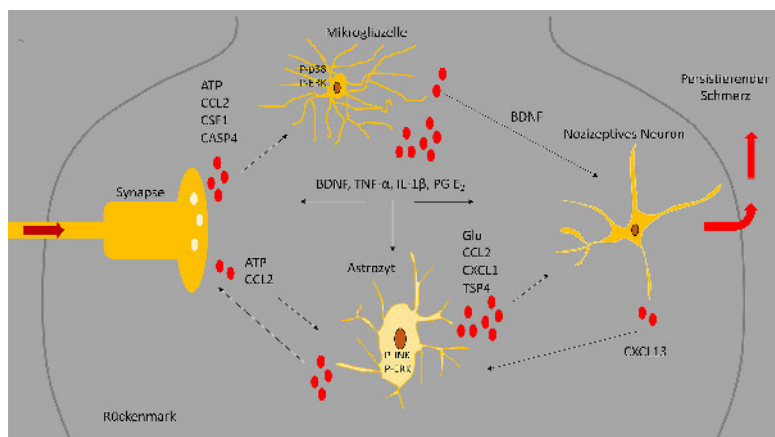


Abbildung 7 Darstellung der möglichen Mechanismen, die auf lokaler Ebene sowie auf dem Weg zum und im Rückenmark auf die Schmerzleitung einwirken und zu einer erniedrigten Schmerzschwelle bzw. chronischen Schmerzen führen können. ATP = Adenosintri-phosphat, BDNF = brain-derived neurotrophic factor, CSF-1 = (macrophage) colony-stimulating factor receptor, CCL2 = Chemokinligand 2; CXCL1 = C-X-C-Motif-Chemokineligand 1, Glu = Glutamat, IL = Interleukin; LPS = Lipopolysaccharide, MMP2 = Matrix-Metalloproteinase-2, NGF = nerve growth factor, PGE $_2$  = Prostaglandin E $_2$ , TSP4 = Thrombospondin-4, TNF = Tumornekrosefaktor.



**Abbildung 8** Mögliche Wechselwirkungen zwischen Synapsen, Mikrogliazellen, Astrozyten und nozizeptiven Neuronen im Rückenmark bei persistierenden Schmerzzuständen. ATP = Adenosintriphosphat, BDNF = brain-derived neurotrophic factor, CASP 4 = Caspase 4, CSF-1 = (macrophage) colony-stimulating factor, CCL2 = CC-Chemokinligand 2; CXCL1 = C-X-C-Motif-Chemokineligand 1, Glu = Glutamat, IL = Interleukin; LPS = Lipopolysaccharide, MMP2 = Matrix-Metalloproteinase-2, NGF = nerve growth factor, PGE<sub>2</sub> = Prostaglandin E<sub>2</sub>, P JNK = phosphorylated Jun N-terminal kinase (stress-activated phospho-kinase), J-ERK = phosphorylated extracellular signal-regulated kinases, TSP4 = Thrombospondin-4, TNF = Tumornekrosefaktor

Die Innervation von Geweben mit hoher turn-over rate wie der Schleimhaut ist ein dynamischer Prozess und bedarf der Modulation durch neurotrophe Faktoren wie den nerve growth factor (NGF). Dieser Faktor wird auch bei Entzündungen von Immunzellen freigesetzt. Er bindet an die Tropomyosin-Rezeptor-kinase A (TrkA), einen katalytischen Rezeptor für den o.g. Nervenwachstumsfaktor, der eine Signalkaskade an den Zellkern auslöst. In der Folge kommt es zur Differenzierung der Nervenzelle. Es bilden sich Aussprossungen der Nervenzelle, die zu einer verstärkten Reizantwort der Nozizeptoren beitragen [9].

Bakterien und Viren wirken nicht nur indirekt über die Freisetzung von Entzündungsmediatoren ihrerseits, sie können auch direkt den Nozizeptor beeinflussen. Bakterien, die  $\alpha$ -Hämolyysin freisetzen (*Staphylococcus aureus*), ändern beispielsweise über Hämolyysin die Zellmembran des Nozizeptors so, dass in der Zellmembran Kanäle entstehen, die Kationen einströmen lassen. So wird ein Aktions-

potenzial ausgelöst [4]. Die Schmerzverarbeitung unterliegt also bereits in der Region ihres Ursprungs zahlreichen Einflüssen, die die Frequenz der Auslösung von Aktionspotenzialen der Nozizeptoren mitbestimmen (Abb. 3).

Die weitere Modulation der Schmerzimpulse erfolgt in den Spinalganglien vor Eintritt in das Rückenmark/die Trigemuskern, aber auch in den Ganglien von Sympathikus und Parasympathikus. Dort liegen sog. Satellitengliazellen, die von der Neuralleiste abstammen. Jede Satellitengliazelle hat, im Gegensatz zu Astrozyten, nur zu einem Neuron Kontakte. Dieses Neuron ummantelt die Satellitengliazellen mit dünnen, schalenartigen Zellkörpern. Nervenschädigungen, aber auch Entzündungen [39] veranlassen diese Gliazellen, ATP, TNF $\alpha$ , IL 1 $\beta$  vermehrt auszuschütten, was die Schmerzauslösung verstärkt [16] (Abb. 7). Die Reaktion der Satellitengliazellen erfolgt rasch nach Nervenverletzungen innerhalb von vier Stunden. Sie erreicht ihren Höhepunkt nach einer

Woche und klingt nach drei Wochen langsam ab.

### Änderungen der Schmerzverarbeitung im ZNS

An der Verarbeitung von Schmerzreizen im ZNS, zunächst im Rückenmark und in den Trigemuskernen, sind Mikrogliazellen, Astrozyten und Oligodendrozyten beteiligt (Abb. 8). Insbesondere Mikrogliazellen sind schon bei geringen pathologischen Veränderungen im ZNS aktiv [15]. Mikrogliazellen sind kleine, spindelförmige Zellen mit zahlreichen feinerästelten Fortsätzen, die zumeist direkten Kontakt zu Synapsen haben und damit deren Funktion beeinflussen können. Mikrogliazellen stammen von Monozyten ab. Daher wurde ihre Aufgabe ursprünglich in der Entzündungsabwehr im Hirngewebe und in der Phagozytose geschädigter Areale gesehen. Inzwischen weisen wir ihnen eine wichtige Funktion in der Steuerung und Beeinflussung von Neuronen zu [15].

Von geschädigten oder sensorisch aktivierten Neuronen empfan-

gen die Mikrogliazellen proinflammatorische Mediatoren wie ATP, colony-stimulating factor-1 (CSF1), Chemokine (CCL2, CX3CL1) und Proteasen [15]. Dies führt innerhalb von zwei Tagen zu einer Proliferation der Mikrogliazellen, was an speziellen Markern wie CCR3 (chemokine receptor type 3) und IBA1 (ionized calcium-binding adaptor molecule-1) nachgewiesen werden kann. Wir sprechen in dieser Phase von einer Aktivierung der Gliazellen. In der weiteren Entwicklung von chronischen Schmerzen scheint die weitere Aktivierung der Gliazellen durch sog. MAP-Kinasen (mitogen-activated protein) (Phosphorylierungsreaktion) eine besondere Bedeutung zu haben. Zu Familie der MAP-Kinasen gehören die extrazellulär regulierenden Kinasen 1 und 2 (ERK1, ERK2), p 38 und die c-Jun terminale Kinase (JNK). MAP-Kinasen regulieren die Zellentwicklung bis hin zum Zelltod. Im Tierexperiment konnte die gezielte lokale Gabe von MAP-Kinase-Inhibitoren eine Schmerzhemmung erzielen [17] (Abb. 8).

In der Folge sezernieren die Mikrogliazellen  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, den brain-derived nerve growth factor (BDNF) sowie eine Cyclooxygenase (COX), die die Synthese des Entzündungsmediators Prostaglandin E2 veranlasst.  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1 $\beta$  verstärken exzitatorische und hemmen inhibitorische synaptische Verbindungen im ZNS. Auch BDNF ändert die Signalweiterleitung in den Synapsen der projizierenden Neurone, die in die Lamina I im Rückenmark einstrahlen. Durch eine Änderung des Chloridionenstoffwechsels hebt BDNF die inhibitorische Wirkung des GABA-Mediators ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) auf und verstärkt somit die Reizweiterleitung [6].

Astrozyten (Makrogliazellen) gehen wie die Nervenzellen aus dem Neuroektoderm hervor. Fibröse Astrozyten tragen lange verzweigte Fortsätze. Sie kommen in der weißen Substanz des Rückenmarks vor. Ihre Aufgabe wurde ursprünglich darin gesehen, Nervenzellen zu stützen und zu ernähren. Sie scheinen aber darüber hinaus auch bei neurologischen Erkrankungen wie Krämpfen, beim Schlaganfall und diversen Ischämien

eine Rolle zu spielen [20]. Astrozyten formen Netzwerke, die durch gap junctions miteinander Signale austauschen können. Astrozyten haben intensiven Kontakt zu Synapsen und zerebralen Blutgefäßen, verfügen über einen Einfluss auf die Blutflussrate im Gehirn und bauen die Blut-Hirn-Schranke auf. Weiterhin recyceln Astrozyten Transmittersubstanzen, regulieren die extrazelluläre Ionenkonzentration und modulieren die synaptische Aktivität und übernehmen dadurch eine Funktion in der Modulation der Verstärkung bzw. Abschwächung von Schmerzreizen [15].

### Weiterführende aufsteigende Schmerzbahnen. Vom Rückenmark/Trigeminuskern zum Kortex

Ausgehend vom Nozizeptor hat der Schmerzimpuls auf seinem aufsteigenden Weg über das Neuron, das Ganglion und das Rückenmark/den Trigeminuskern bereits einige Modifikationen erfahren. Jetzt steigt der Schmerzreiz in Richtung Thalamus. Der Thalamus erhält zusätzliche Impulse aus der Formatio reticularis des unteren Hirnstamms und aus dem zentralen Höhlengrau. Diese beiden Strukturen sind Ursprungsorte und zentrale Schaltstellen des endogenen Schmerzhemmungssystems. Für die Schmerzleitung im Gesicht scheint ein internuklearer Tractus von Bedeutung zu sein. Seine Fasern verlaufen vom Nucleus caudatus zum Nucleus principalis des N. trigeminus. Dieser Tractus kreuzt dann die Seite in Höhe der Brücke und schließt sich dem Tractus trigeminothalamicus lateralis an. Die klinische Bedeutung dieses internuklearen Tractus liegt darin, dass eine vollständige Unterbrechung der Schmerzleitung nur im Gesicht erfolgen kann, wenn auch dieser Tractus miteinbezogen wird. Im Thalamus werden die Afferenzen der Schmerzleitung auf das 3. Neuron umgeschaltet. Die Erregung erreicht dann den somatosensorischen Cortex des Parietallappens („Körperfühlsphäre“), den präfrontalen Cortex des Frontallappens und den Gyrus cinguli, der dem limbischen System angehört [8].

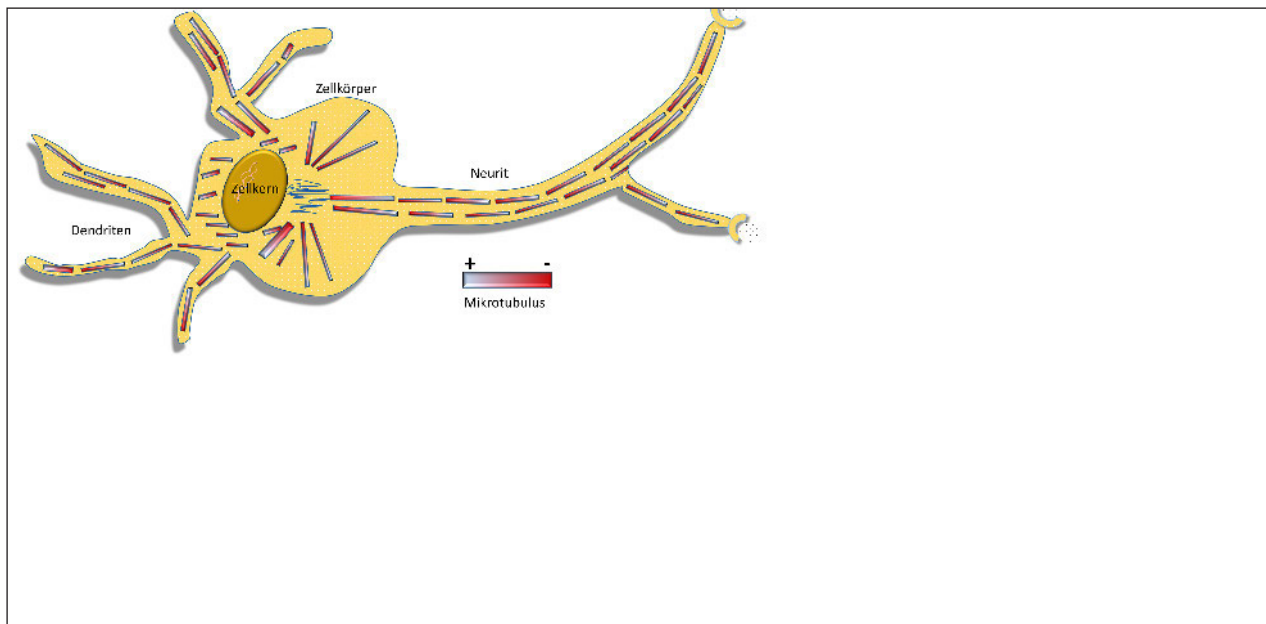
### Wie werden die eintreffenden Informationen zum Schmerzgeschehen weiterverarbeitet, und wie und wann werden sie uns bewusst?

Aus allen Körperregionen treffen neuronale Informationsflüsse in den Cortex-Arealen ein. Dabei handelt es sich um Signale der Reizverarbeitung von Sinnesorganen und zahlreichen Rezeptoren, die beispielsweise die Funktion der Organe überwachen. Dieser Informationsfluss muss ausgewertet, nach Wichtigkeit bewertet und an Zentren weitergeleitet werden, die die einzelnen Körperfunktionen sicherstellen. Ein Teil dieser einlaufenden Informationen wird bewusst erfahren. Warum einige dieser Informationsflüsse uns bewusst werden, andere nicht und wie diese Vorgänge im neuronalen Netzwerk unseres Gehirns ablaufen, ist derzeit ungeklärt; es existieren dazu aber verschiedene Theorien [14, 31].

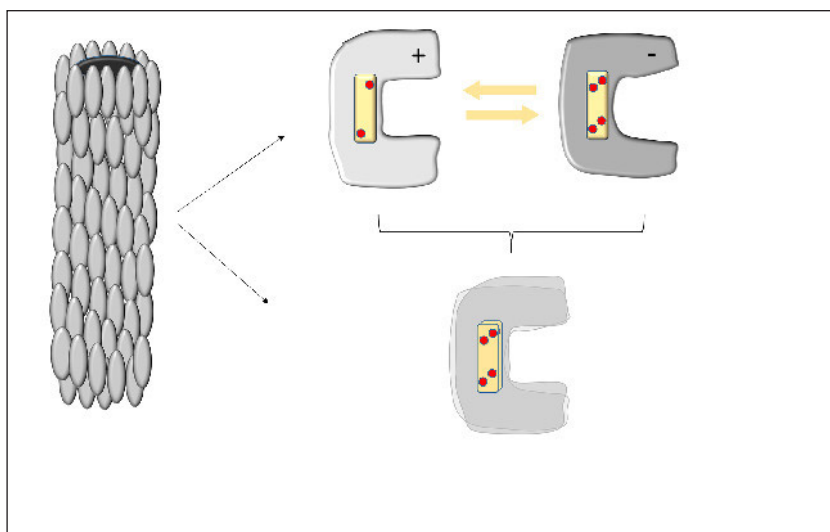
Die Dendriten und der Zellkörper eines Neurons stehen über Synapsen (chemisch) und gap junctions (elektrisch) in einem engen Informationsaustausch mit ihren Nachbarneuronen [5, 28]. Innerhalb von funktionell zusammengehörigen Dendriten und Zellkörpern bauen diese neuronalen Elemente ein gemeinsames Membranpotenzial auf. Erreicht dieses „gemeinsame“ Membranpotenzial einen Schwellenwert, wird die Erregung an die nächste Synapse weitergeleitet. Die Summation von benachbarten Membranpotenzialen lässt spezifische lokale Feldpotenziale entstehen, die über das EEG abgeleitet werden können.

Bereits bei Einzellern beobachten wir koordinierte Funktionen wie Fortbewegung, Fortpflanzung oder Nahrungsaufnahme. Diese Leistungen erbringt der Einzeller, ohne über ein mittels Synapsen oder gap junctions verbundenes Nervensystem zu verfügen. Die Funktionen des Einzellers werden über Strukturen des Zytoskeletts seiner Zelle erbracht. Zu diesen Strukturen zählen sog. Mikrotubuli, die netzwerkartige Strukturen bilden. In Neuronen wurden Mikrotubuli bislang als Elemente der mechanischen Stabilisierung von Dendriten und Soma angesehen. Mittlerweile werden den Mikrotubuli elementare





**Abbildung 9** Schematische Darstellung eines Neurons mit Neurit, Zelle mit Zellkern und Dendriten. Innerhalb des Neurons finden sich polare Mikrotubuli, die im Neurit alle die gleiche polare Ausrichtung haben, während in den Dendriten auch gegenläufige Polaritäten der Mikrotubuli vorliegen.



**Abbildung 10** Mikrotubulus. Mikrotubuli sind kleine Hohlzylinder mit ca. 25 nm Durchmesser und variabler Länge. Sie bestehen aus dimeren Tubulinproteinen, die eine hexagonale Gitterstruktur einnehmen. Jedes Tubulinmolekül kann in zwei Konformationen (+ Form; – Form) auftreten und in eine Quanten-Superposition übergehen (s. Text).

Funktionen in der Informationsausbreitung, -verarbeitung und -speicherung zugesprochen [1, 21]. Mikrotubuli bestehen aus zylinderförmig angeordneten Polymeren und haben einen Durchmesser von 25 nm (Abb. 9, Abb. 10). Sie setzen sich aus 13 Ketten von Protofilamenten zusammen. Jede Kette fügt sich aus bogenförmig angeordneten Proteinen (Tubulin) zusammen. Tubulin existiert bei Ver-

tebraten im Verhältnis 1:1 in einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Form. Dieser Unterschied führt dazu, dass Mikrotubuli einen polaren Charakter haben.  $\beta$ -Tubulin repräsentiert die sog. Plus-Form, an die sich weitere Untereinheiten anlagern können, während das  $\alpha$ -Tubulin als Negativ-Form bezeichnet wird. Die Polarität der Mikrotubuli liegt aber nicht nur an deren Enden vor; sie ist auch an verschiedenen Positio-

nen im Polymer existent. Diese strukturelle Polarität dient molekularen Motorproteinen, sich an der Oberfläche der Mikrotubuli entlang zu bewegen. Diese Motorproteine nutzen dazu die Energie, die von ATP bereitgestellt wird. Motorproteine können verschiedene Stoffe transportieren. Die spezifische Polarität der Mikrotubuli bestimmt den Transportweg, so dass Informationen „gezielt“ weitergegeben werden. In den Axonen sind die Mikrotubuli so ausgerichtet, dass die Plus-Enden vom Soma wegzeigen, während in den Dendriten keine polare Ausrichtung der Tubuli vorliegt (Abb. 9, Abb. 10). In wachsenden Neuronen dienen die Zentrosome des Somas als Leitstrukturen zur Anordnung der Mikrotubuli. Wir unterscheiden lange Mikrotubuli, die vom Soma ausgehend dem Axon oder den Dendriten ihre Struktur geben und als stabil gelten, von kurzen Mikrotubuli mit teilweise frei austauschbaren instabilen Enden. Diese Tubuli dienen wahrscheinlich als „Keimzellen“ der Entwicklung von Dendriten und Axonen und spielen eine Rolle als Informationsträger.

Proteine steuern innere Zellfunktionen, indem sie ihre Struktur und Konformität ändern. Sie falten oder entfalten sich beispielsweise in spezifische Formen. Diese Veränderungen

basieren auf van der Waals Kräften, die auf Elemente des Proteins einwirken. Nach der These von Hameroff und Penrose [13, 14] liegen den Dipol-Änderungen und Formveränderungen der Proteine durch van der Waals Kräfte quantenmechanisch beschreibbare Prozesse zugrunde. Quantenmechanik beschreibt Bewegungsgesetze von subatomaren Teilchen in der Mikrowelt ( $< 10^{-8}$  m).

Zu den Objekten, in denen Proteine verschiedene Polaritäten aufgrund der Van-der-Waals-Kräfte einnehmen, zählen die bereits beschriebenen Mikrotubuli. Es ist vorstellbar, dass die Tubuli je nach Verteilung der Polarität in einem Tubulus Information ähnlich den „bits“ mit der Besetzung „0“ oder „1“ in einem Computer speichern (Abb. 10). Aufgrund der von Hameroff und Penrose [14] vermuteten quantenmechanischen Verarbeitung würden wir von „qubits“ sprechen, und die Bearbeitung der Datenfülle im Gehirn würde wie bei einem Quantencomputer erfolgen. Basis der Verarbeitung der Impulse aus den Rezeptoren der Körperperi-

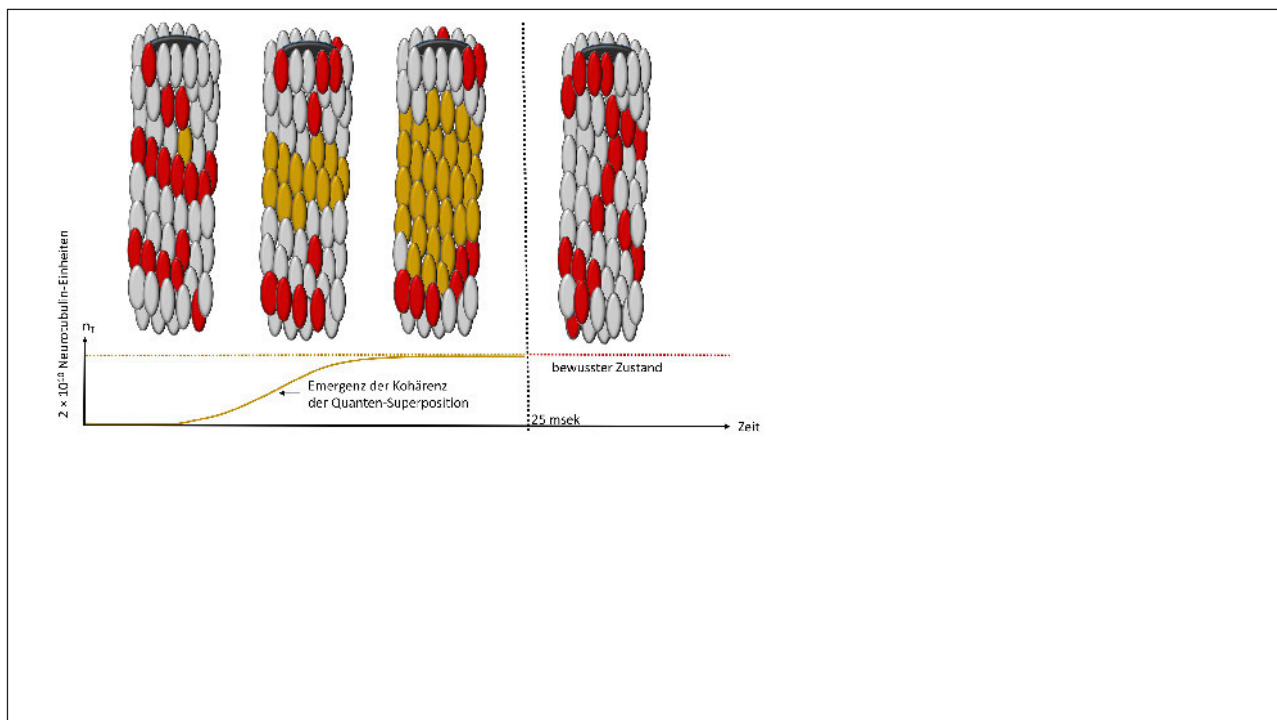
pherie wären neben den Synapsen und gap junctions der Nervenzellen auch die Neurotubuli innerhalb eines Nervs in Axon und den Dendriten im Gehirn.

Wie werden uns aber die verarbeiteten neuronalen Impulse bewusst? Wenn die neuronalen Impulse quantenmechanisch verarbeitet werden, gelten in der Mikrowelt Bedingungen einer anderen Raumzeit als derjenigen, die wir permanent erfahren. Daher kann die Verarbeitung der eingehenden Informationen viel schneller und viel umfangreicher erfolgen, als wir es normalerweise wahrnehmen. Dabei spielt es offensichtlich auch eine Rolle, dass in der Mikrowelt „Wellen“ und nicht mehr „Teilchen“ „korespondieren“. Nach der These von Hameroff und Penrose [14] entstehen zunächst in anderen Raumzeiten in der neuronalen Mikrowelt unzählige leicht verschiedene Repräsentationen (Wellenformen) unserer Umwelt/Körperwelt. In einer dieser „Repräsentationen“ bleiben die Wellen längere Zeit stehen (Abb. 11). Es kommt, wie Hameroff und Penrose [14] ver-

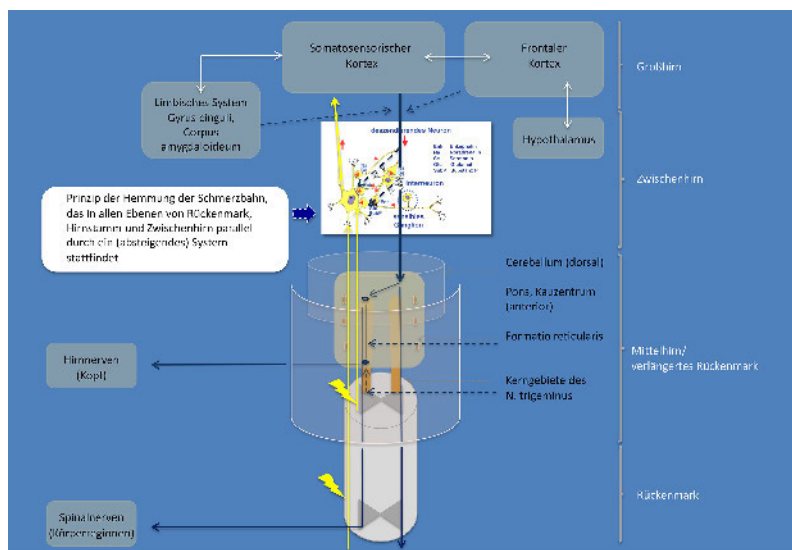
muten, zu einer „orchestrated objective reduction“ (Orch OR). Das bedeutet, die Superposition der Wellen tritt quasi in unsere (gewohnte) Raumzeit ein. Das Ereignis wird uns dadurch bewusst, und wir können uns später daran erinnern und es beschreiben. So faszinierend die These von Hameroff und Penrose [14] auch ist, wir müssen uns darüber im Klaren sein, dass es nur eine These ist, die kontrovers diskutiert wird [35].

### Deszendierende Bahnen: Modulation, Kontrolle und Hemmung von Schmerzimpulsen

Eine Modulation und Abschwächung der Schmerzempfindung erfolgt teilweise schon in der Peripherie durch die Wechselwirkungen zwischen Nozizeptoren, Neuronen, Gliazellen und nichtneuronalen Zellen, durch die in der Gate-control-Theorie beschriebenen Mechanismen und über übergeordnete Zentren im Hirnstamm und Cortex. Eine wichtige Schaltstelle ist dabei der Thalamus. Die aufsteigenden Schmerzreize, die den Thalamus erreichen, werden dort verarbeitet



**Abbildung 11** Übergang vom präbewussten in den bewussten Zustand. Dargestellt ist ein sog. orchestrierter Objekt-Reduktionsprozess (orchestrated objective reduction) nach Hameroff und Penrose [14]. Die eingehenden Nervenimpulse aus der Peripherie erfahren in den zentralen Bereichen des Kortex eine komplexe Verarbeitung. In Rahmen der Verarbeitung erfolgen in den Mikrotubuli, die mit + oder – qubits (grau/rot) belegt werden können, in einigen Bereichen Quanten-Superpositionszustände, die eine Zeit lang Bestand haben können. Erreichen derartige Superpositionszustände einen Schwellenwert, wird uns ein gewisser „Aufbereitungszustand“ des Informationsflusses bewusst. Berechnungen von Hameroff legen die Vermutung nahe, dass ein solches Ereignis mindestens 25 msek anhalten muss und dass ca.  $2 \times 10^{10}$  Mikrotubuli beteiligt sein müssen.



**Abbildung 12** Schematische Darstellung des deszendierenden Schmerzsystems. Inset: der Einfluss von endogenen Opioiden und Transmittern auf Strangzellen und auf Interneurone (gestrichelte Linien)

und nach der Umschaltung auf das 3. Neuron in Kerngebiete der „Körperfühlsphäre“ geleitet. In diesen Kerngebieten werden sie mit weiteren eingehenden Impulsen abgeglichen, die u. a. aus dem limbischen System sowie aus den Sinnesorganen stammen. Diese Neurone und neuronalen Verschaltungen koordinieren unter physiologischen Bedingungen eine kognitive oder auch nicht kognitive, bedarfsgerecht gesteuerte Inhibition des nozizeptiven Systems (Abb. 12).

Frontaler Cortex, somatosensorischer Cortex, limbisches System (u.a. Corpus amygdaloideum) sowie Hypothalamus aktivieren dazu Zentren im Hirnstamm. Zu dieser mesenzephalen Ebene des deszendierenden Systems zählt das zentrale Höhlengrau mit zwei direkt benachbarten Kernen, dem Nucleus raphe dorsalis und dem Nucleus cuneiformis sowie der Formatio reticularis. Von der mesenzephalen Ebene verbreiten sich Impulse in die rhombenzephalen Kerngebiete

wie den Nucleus raphe magnus und seine benachbarten Strukturen. Von dort aus projizieren sich schmerzlin- dernde Impulse auf die spinalen Tri- geminuskern und in das Hinterhorn des Rückenmarks. Auf jeder der oben beschriebenen Ebenen erfolgt die Ausschüttung von Transmittern (bei- spielsweise: Enkephalin, Noradrena- lin, Serotonin, Glutamat, Substanz-P) zur Blockierung und Modulation der Erregbarkeit von Nervenfasern. Die aus der rhombenzephalen Ebene stammenden Projektionen haben syn- aptischen Kontakt zu den Bahnen der Strangzellen und können diese inhibieren.

Bei der Aktivierung des deszendie- renden endogen schmerzhemmenden Systems werden endogene Opio- ide bzw. körpereigene Peptide mit morphinähnlicher Wirkung freige- setzt. Alle körpereigenen opiatähn- lich wirkenden Peptide basieren auf drei Vorstufen: Pro-Opiomelanocor- tin (POMC) bildet die Vorstufe von

$\beta$ -Endorphin und ACTH. Es wird in Zellen des Hypothalamus gebildet. Pro-Enkephalin ist die Vorstufe mehrerer opiatähnlich wirkender Peptide, und aus Pro-Dynorphin entstehen drei Peptide, darunter Dynorphin A und Dynorphin B. In allen Bereichen des Zentralnervensystems von der Großhirnrinde bis zum Rückenmark lassen sich opiatähnlich wirkende Peptide nachweisen [18]. In Regio- nen, in denen sich wichtige Schalt- stellen des nozizeptiven Systems be- finden, ist die Konzentration der Pep- tide und der Opiatrezeptoren beson- ders hoch. Diese Tatsache finden wir in der Substantia gelatinosa, den Ra- phe-Kernen der Medulla oblongata, dem periaquäduktalen Grau und in medialen Thalamuskernen vor.

### Therapeutische Aktivierung der Schmerzreduktion

**Therapie mit Medikamenten.** Die klassische Therapie von Schmerzzuständen setzt überwiegend auf den

Einsatz von Medikamenten. Dazu zählen Lokalanästhetika, Opiate und nichtsteroidale, antiinflammatorische Arzneimittel [34]. Im „off-label use“ etablierten sich noch trizyklische Antidepressiva, beispielsweise Amitriptylin, die in niedriger Dosierung auch schmerzlindernde Wirkung haben. Derzeit greift die medikamentöse Schmerztherapie an folgenden Stellen der Schmerzleitung an:

1. Direkt durch Lokalanästhesie: Blockade von Natriumkanälen in der Zellmembran, sodass ein Aktionspotenzial zur Weiterleitung des Schmerzimpulses unterbleibt.
2. Rückgekoppelt über die Aktivierung der Opiat-Rezeptoren des deszendierenden Systems: Aktivierung der Opiat-Rezeptoren auf verschiedenen Ebenen des ZNS durch körpereigene opiatähnliche Peptide.
3. Indirekt durch nichtsteroidale, antiinflammatorisch wirkende Analgetika: Reduktion der Ausschüttung inflammatorischer Substanzen wie Prostaglandin, Substanz-P, calcitonin-gene-related peptid, Bra-

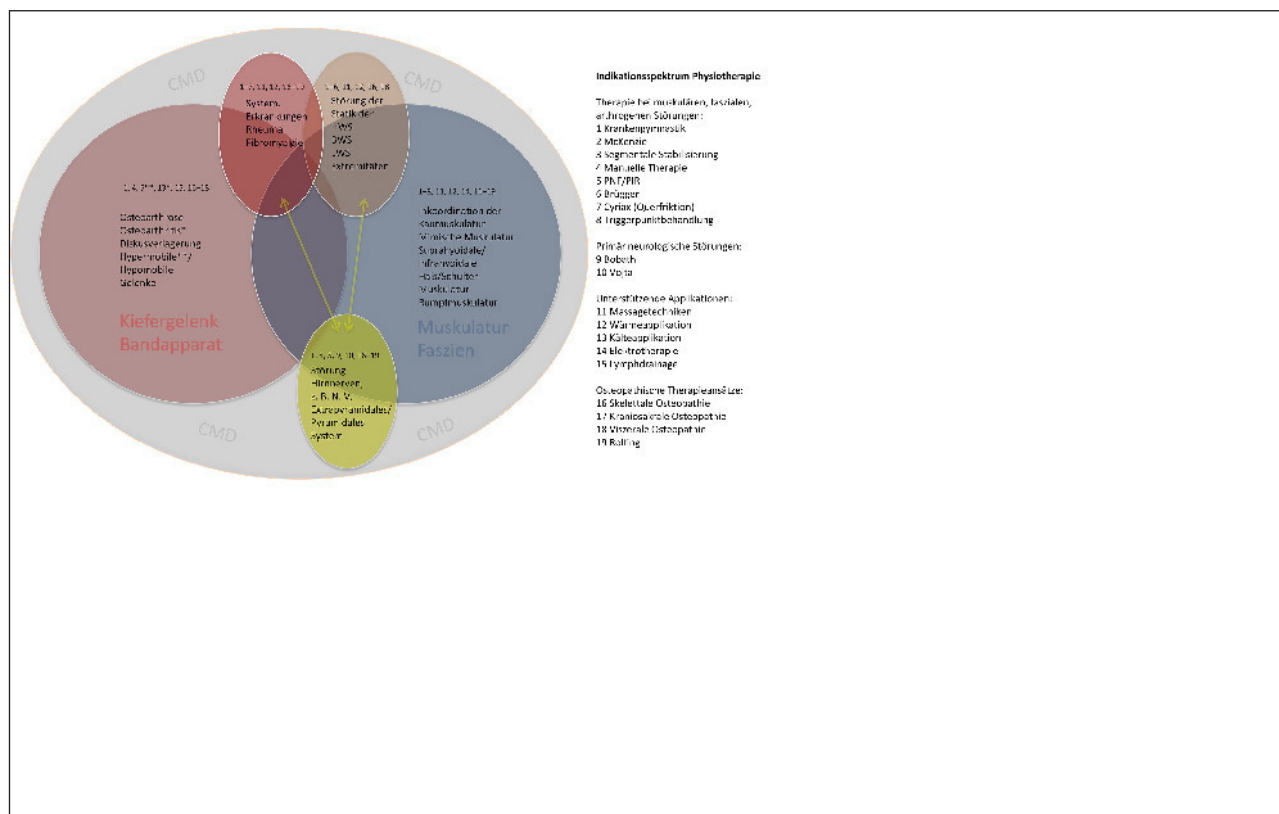
dykinin, Histamin, Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT).

Es ist bemerkenswert, dass der größte Teil der verordneten Analgetika eine indirekte und teilweise unspezifische Wirkungsweise auf die Schmerzleitung hat (Abb. 3). Wünschenswert wäre es, darüber hinaus auch mehr das deszendierende System in die Schmerzbekämpfung einzubeziehen. Dazu gibt es auch Ansätze für die Zahnmedizin. Diese lägen beispielsweise in der Nutzung von physiotherapeutischen Maßnahmen [27, 30, 40], von physikalischen Maßnahmen, der Ohr-Akupunktur [38, 41] und der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) [32].

**Physiotherapeutische Maßnahmen.** Sowohl bei arthrogenen Erkrankungen wie bei Erkrankungen der Weichgewebe (Muskeln, Sehnen, Faszien) lindern physiotherapeutische Konzepte die Beschwerden unserer Patienten. Es ist seit mehr als 40 Jahren bekannt [3], dass Bewegung eine schmerzreduzierende Wirkung entfalten kann. Dies betrifft akute Schmerzen, beispielsweise durch Anhebung

der Schmerzschwelle, aber auch chronische Schmerzzustände [40]. Als Kombination von Übungsprogrammen, Weichteildehnung und physikalischen Maßnahmen wie Kälte- oder Wärmeapplikation stellen die Maßnahmen der Physiotherapie eine breite Palette von Möglichkeiten zur Verfügung [2] (Abb. 13).

**Ohr-Akupunktur.** Während in China Akupunktur und Ohr-Akupunktur schon seit Jahrhunderten angewendet werden, wurde speziell die Ohr-Akupunktur in Europa erst durch die Arbeiten des französischen Arztes Paul Nogier [29] bekannt und verbreitet. Nogier entwickelte die These, dass die Topografie der Ohrmuschel die Topografie eines auf dem Kopf stehenden Embryos widerspiegelt (Abb. 14), sodass beispielsweise die Anthelix der Ohrmuschel die Wirbelsäule repräsentiert und im Cavum conchae die inneren Organe halbkreisförmig um das Crus helicilis angeordnet sind. Die Ohr-Akupunktur bietet sich für den Zahnmediziner an, da die Ohrmuschel gut zugänglich ist. Das Er-



**Abbildung 13** Übersicht über die zahlreichen Möglichkeiten der Beeinflussung von Schmerzzuständen bei kranio-mandibulären Dysfunktionen durch physiotherapeutische Maßnahmen. Mobilisationen mit geringer Bewegungsamplitude regen Mechanorezeptoren an und hemmen über das Gate-control-System die Schmerzleitung (s. dazu auch Abb. 3).



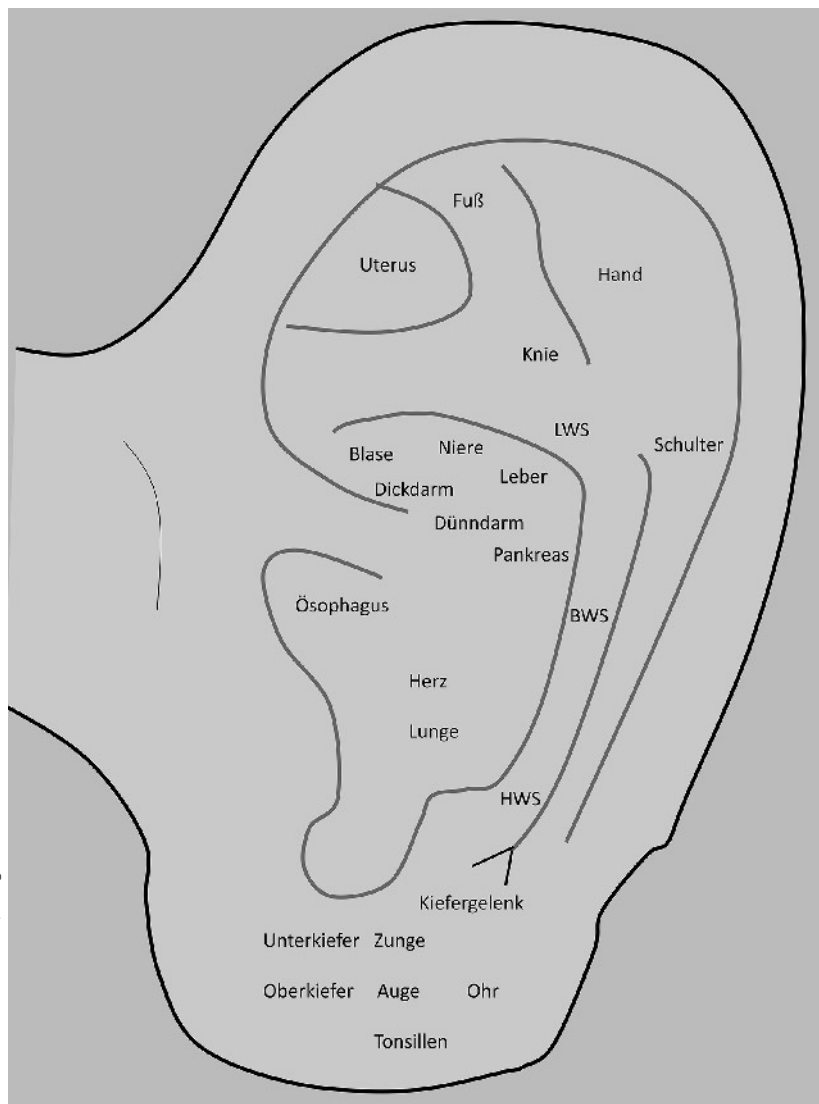


Abb. 1, 3–14, Tab. 1: M. Behr, J. Fanghänel

**Abbildung 14** Repräsentation der Körperareale auf einer Ohrkarte für Ohr-Akupunktur nach Nogier [29]. Für die Zahnmedizin sind Akupunkturpunkte im Bereich der LWS, BWS, HWS, des Kiefergelenks sowie der Kieferregionen des Ober- wie Unterkiefers von therapeutischer Bedeutung.

lernen der Akupunkturpunkte folgt bekannten anatomischen Schemata und orientiert sich nicht an den der chinesischen Philosophie folgenden Akupunkturpunkten auf (abstrakten) Meridianen, deren Organzugehörigkeit für uns ungewohnt erscheint. Anhand von Vorschlägen zur Punkteauswahl bei bestimmten, der westlichen Medizin bekannten Krankheitsbildern, beispielsweise Osteoarthritis, und mithilfe von Punktsuchgeräten können auch Anfänger nach kurzer Zeit die Ohr-Akupunktur praktisch anwenden [38]. Auch wenn die Zahl der klinischen Studien nicht sehr groß ist, bietet

die Ohr-Akupunktur doch eine nebenwirkungsfreie und ernstzunehmende Therapieoption zur Schmerzbekämpfung [26].

**TENS.** Die Wirkungsweise der transkutanen elektrischen Nervenstimulation ist noch nicht abschließend geklärt. Wir gehen davon aus, dass die („konventionelle“) Applikation mit hohen Frequenzen von 50–100 Hz bei niedriger Intensität Schmerzreduktionsmechanismen aktiviert, wie sie durch die Gate-control-Theorie beschrieben werden, also eine Hemmung der C-Fasern, während die („akupunkturähnliche“) Anwendung mit niedriger Frequenz

von 2–4 Hz bei hoher Intensität eher endogene opiatähnliche Stoffe des deszendierenden Systems aktiviert und zur Schmerzlinderung beiträgt [32].

### Statement

Schmerzlinderung und Schmerzausschaltung sind und bleiben ein zentrales Anliegen der Tätigkeit des Zahnmediziners in der täglichen Praxis. Neben den klassischen Therapieansätzen mittels Lokalanästhesie und Medikamenten werden in der Zahnmedizin die Möglichkeiten von Physiotherapie, transkutaner Nervenstimulation (TENS) oder Akupunktur zu wenig genutzt. Entscheidend ist es zu verstehen, dass der Schmerz bereits am Ort der Schädigung und auf dem Weg seiner Weiterleitung zu den zentralen Hirnarealen zahlreichen Einflüssen und Modifikationen unterworfen wird. Nichtneuronale Zellen und neuronale Zellen wie die Gruppe der Gliazellen haben einen großen Einfluss auf die Verstärkung, aber auch Abschwächung eines Schmerzreizes. Unser Wissen über die zahlreichen Mediatorstoffe, die die Funktionen der Gliazellen in der Peripherie wie im zentralen Nervensystem untereinander steuern, und über die von Gliazellen sezernierten Substanzen, die die Funktion der Synapsen beeinflussen, wird von Jahr zu Jahr größer. Dabei zeigt sich, dass gewisse Substanzen wie die Familie der MAP-Kinasen (mitogen-activated protein, s.o.) offensichtlich eine besondere Rolle bei der Entstehung von chronischen Schmerzen haben. Da bieten sich für die Zukunft mögliche therapeutische Optionen an. Die Zahnmediziner sind gut beraten, sich von dieser rasanten Entwicklung in der Medizin nicht abhängen zu lassen.

### Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Michael Behr, Jochen Fanghänel,  
Charlotte Eysholdt, Woochehol Sim,  
Christina Huber

## Literatur

1. Baas PW, Rao AN, Matamoros AJ, Leo L: Stability properties of neuronal microtubules. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2016; 73: 442–460
2. Behr K, van de Loo J, Behr M: Welche physiotherapeutischen Maßnahmen helfen bei kraniomandibulären Dysfunktionen? In: Behr M, Fanghänel J (Hrsg): *Kraniomandibuläre Dysfunktionen. Antworten aus Fragen aus der Praxis*. Thieme, Stuttgart, New York 2020, 237–261
3. Black J, Cheshier GB, Starmer GA, Egger G: The painlessness of the long distance runner. *Med J Aust* 1979; 1: 522–523
4. Chiu IM, Heesters BA, Ghasemlou N et al.: Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. *Nature* 2013; 501: 52–57
5. Choquet D, Triller A: The dynamic synapse. *Neuron* 2013; 80: 691–703
6. Coull JAM, Beggs S, Boudreau D et al.: BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005; 438: 1017–1021
7. Dydyk AM, Munakomi S: *StatPearls. Thalamic Pain Syndrome*, Treasure Island (FL) 2020
8. Fanghänel J, Behr M: Wie entsteht der Schmerz im kraniomandibulären System? In: Behr M, Fanghänel J (Hrsg): *Kraniomandibuläre Dysfunktionen. Ein Leitfa-den für die Praxis*. Thieme, Stuttgart, New York 2020, 98–105
9. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Bristow AF, Poole S: Interleukin – 1 beta as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. *Nature* 1988; 334: 698–700
10. Fifi AC, Holton KF: Food in chronic pain. Friend or foe? *Nutrients* 2020; 12
11. Fritsch H: *Programmierte Therapie am Bewegungsapparat*. Springer, Heidelberg 1999
12. Frost A: Diclofenac versus lidocaine as injection therapy in myofascial pain. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 153–156
13. Hameroff S: Consciousness, the brain, and spacetime geometry. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 929: 74–104
14. Hameroff S, Penrose R: Consciousness in the universe. A review of the ‚Orch OR‘ theory. *Phys Life Rev* 2014; 11: 39–78
15. Ji R-R, Berta T, Nedergaard M: Glia and pain. Is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013; 154 Suppl 1: S10–S28
16. Ji R-R, Chamesian A, Zhang Y-Q: Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science* 2016; 354: 572–577
17. Ji R-R, Gereau RW, Malcangio M, Strichartz GR: MAP kinase and pain. *Brain Res Rev* 2009; 60: 135–148
18. Jurna I: *Analgetika. Schmerzbekämpfung*. In: Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg): *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie*. BI Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich 1987, 523–546
19. Katz B: Die Funktionsmechanismen der Synapse. In: Dittfurth H v. (Hrsg): *Mannheimer Forum 79/80 Ein Panorama der Naturwissenschaften*. Boehringer Mannheim, Mannheim 1980
20. Kimelberg HK, Nedergaard M: Functions of astrocytes and their potential as therapeutic targets. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 338–353
21. Li T, Tang H, Zhu J, Zhang JH: The finer scale of consciousness. *Quantum theory. Ann Transl Med* 2019; 7: 585
22. Lippert H: *Lehrbuch Anatomie*. Urban & Fischer, München, Jena 2000
23. Loeser JD, Melzack R: Pain. An overview. *Lancet* 1999; 353: 1607–1609
24. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms. A new theory. *Science* 1965; 150: 971–979
25. Mense S: Morphology of Myofascial Trigger Points: What does a trigger point look like? In: Mense S, Gerwin RD (Hrsg): *Muscle pain. Diagnosis and treatment*. Springer, Berlin, Heidelberg 2010, 85–102
26. Murakami M, Fox L, Dijkers MP: Ear acupuncture for immediate pain relief – a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med* 2017; 18: 551–564
27. Musumeci G, Loreto C, Leonardi R et al.: The effects of physical activity on apoptosis and lubricin expression in articular cartilage in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 274–284
28. Nielsen MS, Axelsen LN, Sorgen PL, Verma V, Delmar M, Holstein-Rathlou N-H: Gap junctions. *Compr Physiol* 2012; 2: 1981–2035
29. Nogier PMF: *De l'auriculothérapie à l'auriculomédecine*. Maisonneuve, Sainte-Ruffine 1981
30. Otterness IG, Eskra JD, Bliven ML, Shay AK, Pelletier JP, Milici AJ: Exercise protects against articular cartilage degeneration in the hamster. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2068–2076
31. Pauen M: Bewußtsein/Selbstbewußtsein. In: Jordan S, Nimtz C (Hrsg): *Grundbegriffe der Philosophie*. Philipp Reclam, Stuttgart 2019, 62–65
32. Peng WW, Tang ZY, Zhang FR et al.: Neurobiological mechanisms of TENS–induced analgesia. *Neuroimage* 2019; 195: 396–408
33. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM: Nociceptor sensory neuron – immune interactions in pain and inflammation. *Trends Immunol* 2017; 38: 5–19
34. Rang HP: The nociceptive afferent neurone as a target for new drug types of analgesive drug. In: Bond, JR, Charlton JE, Woolf CJ (Hrsg): *Pain research and clinical management Vol. 4. Proceedings of the VI–th World Congress on Pain*. Elsevier, Amsterdam, Oxford 1991, 119–127
35. Reimers JR, McKemish LK, McKenzie RH, Mark AE, Hush NS: The revised Penrose-Hameroff orchestrated objective-reduction proposal for human consciousness is not scientifically justified. Comment on „Consciousness in the universe: a review of the ‚Orch OR‘ theory“ by Hameroff and Penrose. *Phys Life Rev* 2014; 11: 101–3; discussion 104–12
36. Sessle BJ: Chronic orofacial pain. Models, mechanisms, and genetic and related environmental influences. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 7112, doi: 10.3390/ijms22137112
37. Simons DG: Myofascial pain syndromes. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 561
38. Strittmatter B: *Taschenatlas Ohrakupunktur nach Nogier/Bahr. Grundlagen – Lokalisationen – Indikationen*. Haug, Heidelberg 2016
39. Takeda M, Takahashi M, Matsumoto S: Contribution of the activation of satellite glia in sensory ganglia to pathological pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 784–792
40. Vaegter HB, Jones MD: Exercise-induced hypoalgesia after acute and regular exercise. Experimental and clinical manifestations and possible mechanisms in individuals with and without pain. *Pain Rep* 2020; 5: e823
41. Wirz-Ridolfi A: The history of ear acupuncture and ear cartography. Why precise mapping of auricular points is important. *Med Acupunct* 2019; 31: 145–156



Foto: UKR

**PROF. DR. MED. DENT.**  
**MICHAEL BEHR**  
 Universität Regensburg  
 Fakultät für Medizin  
 Franz-Josef-Strauss-Allee 11  
 93053 Regensburg  
 michael.behr@klinik.uni-regensburg.de