

- **Immunsuppression**, die auf einer Freisetzung von Glucocorticoiden über einen langen Zeitraum basiert und in eine erhöhte Anfälligkeit für bakterielle und virale Erkrankungen mündet (Abb. 1-1).
- **Gesteigerte Vulnerabilität des myokardialen Erregungs- und Leitungssystems** bis hin zum Ventrikelflimmern.
- **Pulmonale Dysfunktionen** sind eine der hauptsächlichen postoperativen Komplikationen, insbesondere nach thorakalen und intraabdominellen Eingriffen [1, 2]. Hierbei kommt es neben einer unzureichenden Ventilation und einer daraus resultierenden Ventilations-Perfusions-Störung mit Hypoxie auch zu einem ungenügenden Abhusten, wodurch Atelektasen auftreten und sich eine Pneumonie aufpfropfen kann.
- **Zirkulatorische und metabolische Dysfunktionen** führen zu einem erhöhten Herzschlagvolumen, Blutdruck und Metabolismus sowie zu einem gesteigerten O_2 -Verbrauch.
- **Gastrointestinale und urologische Komplikationen** entstehen durch reflektorische Motilitätshemmung, sodass sich Übelkeit und Emesis bis hin zum Ileus entwickeln, während eine durch Schmerzen ausgelöste reflektorische Hypomotilität der harnableitenden Wege und der Blase zu Harnretention führt.
- **Reflektorische Vasokonstriktionen** führen nach Eingriffen im Bereich der großen Gelenke zur Inaktivitätsatrophie und Gelenkversteifung [3].
- **Thrombosen** entstehen nach operativen Eingriffen an den unteren Extremitäten bei ungenügender postoperativer Analgesie [4]. Erschwerend kommen die hormonell induzierte Blutviskositätszunahme und eine gesteigerte Fibrinolyse sowie Thrombozytenaggregation hinzu [3].
- **Chronifizierung von Schmerzen** aufgrund elektrophysiologischer und morphologischer Veränderungen im nozizeptiven System, die das eigentliche Schmerzereignis überdauern [5, 6].

Letztere sind später sehr schwer mit dem eigentlichen Entstehungsmechanismus in Verbindung zu

bringen [7], und das Schmerzgeschehen, welches die gesamte Aufmerksamkeit des Individuums beansprucht, verselbstständigt sich und mündet schließlich, trotz Behebung des auslösenden Faktors, in ein chronisches Schmerzverhalten. Der chronifizierte Schmerz schließlich hat seinen eigentlichen Sinn als Schadensmelder verloren, er begleitet den Patienten über Jahre und Jahrzehnte [8-10]. Der Schmerz ist zu einer Krankheit sui generis geworden und muss entsprechend auch behandelt werden.

1.2 Gründe für ungenügende Schmerztherapie – die Opioid-Mythen

Weil der Schmerz in vielen Fällen nicht verhindert werden kann, ist es eine der vordringlichsten Aufgaben der Medizin, sich des Schmerzes in seinen vielfältigsten Erscheinungsformen sowie der möglichen Therapiekonzepte anzunehmen. Für die Behandlung von Schmerzen stehen Analgetika zur Verfügung, wobei insbesondere „zentrale“ Analgetika – die Opiode – eine Gruppe darstellen (Abb. 1-2), die im therapeutischen Schmerzkonzept nicht nur eine „zentrale“ Stellung einnimmt, sondern auch die wirkungsvollsten Pharmaka in der Therapie des Schmerzes darstellt.

Dieser Hinweis erscheint umso dringlicher, als die Verschreibung von Analgetika, insbesondere die von Opioiden, aufgrund gesetzlicher Bestimmungen in den vergangenen Jahren nicht

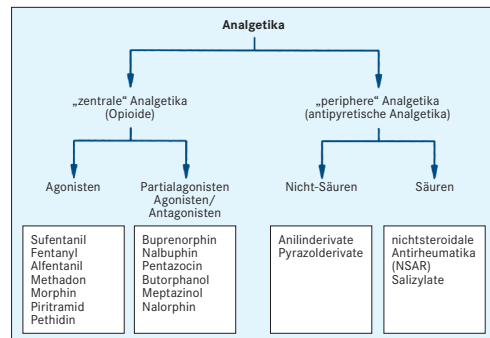


Abb. 1-2: Übersicht der zur Schmerzbehandlung verwendeten Analgetika.

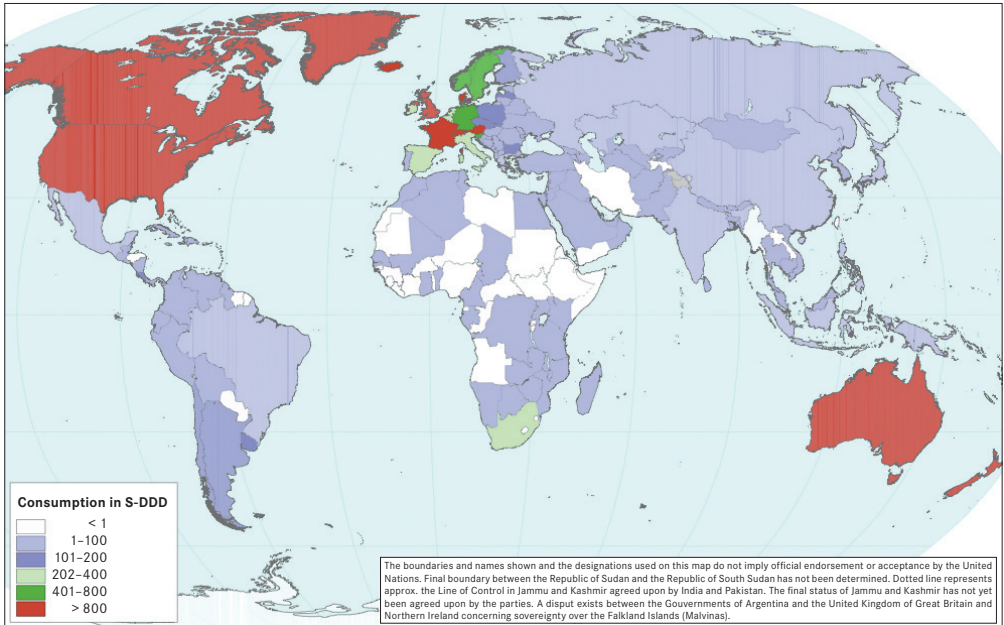


Abb. 1-3: Der mittlere Verbrauch von Morphin in der Welt, festgelegt als „defined daily dose (DDD) pro Mio. Einwohner/Tag in den Jahren 2010-2012 (Quelle: International Narcotics Control Board)

unbedingt erleichtert, sondern erschwert wurde [11]. Deutschland nimmt, im Vergleich zum umliegenden Ausland in Westeuropa, aufgrund der Aufklärung über den chronifizierten Schmerz und seine Therapie mittlerweile zwar eine Mittelstellung ein, was die Verschreibung des Betäubungsmittels Morphin betrifft (Abb. 1-3). Im internationalen Vergleich landet Deutschland jedoch immer noch auf einem der hinteren Plätze, was ursächlich nicht nur an der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) liegt (Abb. 1-4). Immerhin hat diese Verordnung in den vergangenen Jahren dazu geführt, dass:

- eine Verfestigung von Vorurteilen eintrat,
- der Patient Opiode als eine Stigmatisierung empfindet,
- Schmerzpatienten den Drogenabhängigen gleichgesetzt wurden,
- immer noch ein enormer Aufwand nötig ist, was das Ausfüllen, Aufbewahren und Anfordern („die 3 As“) der Rezepte betrifft.

Dies sind alles Gründe, die eine ausreichende Schmerztherapie eher verhindern, statt sie zu fördern.

Andererseits besteht bei niedergelassenen Allgemein- und auch Fachärzten immer noch Unkenntnis darüber, wie mit der Gruppe der Opiode ausreichend therapiert werden kann, und man verordnet lieber ein bis sogar zwei verschiedene periphere Analgetika gleichzeitig. Als Erklärung wird v.a. die oft zitierte Abhängigkeitsentwicklung als Vorwand für eine mangelnde Versorgung mit Schmerzmitteln herangezogen, die darin gipfelt, dass der erwartete Nutzen gegenüber dem Risiko einer Suchtentwicklung in Frage gestellt wird [12].

Die Gefahr der Abhängigkeit besteht bei einer Opioidtherapie nicht, wenn einfache Richtlinien wie feste Einnahmezeiten eingehalten werden: d.h. wenn vorbeugend nach der Uhr – bevor der Schmerz durchbricht – die retardierte Form des Opioids verabreicht wird, die eine konstante Konzentration im Plasma garantiert, und wenn der Patient dahingehend aufgeklärt wird, dass ohne große Nebenwirkungen oder gar Bewusstseins Einschränkungen auch über jahrelange Behandlungszeiträume keine Sucht ausgelöst wird. Dem Patienten ist auch zu erklären, dass seinem in-

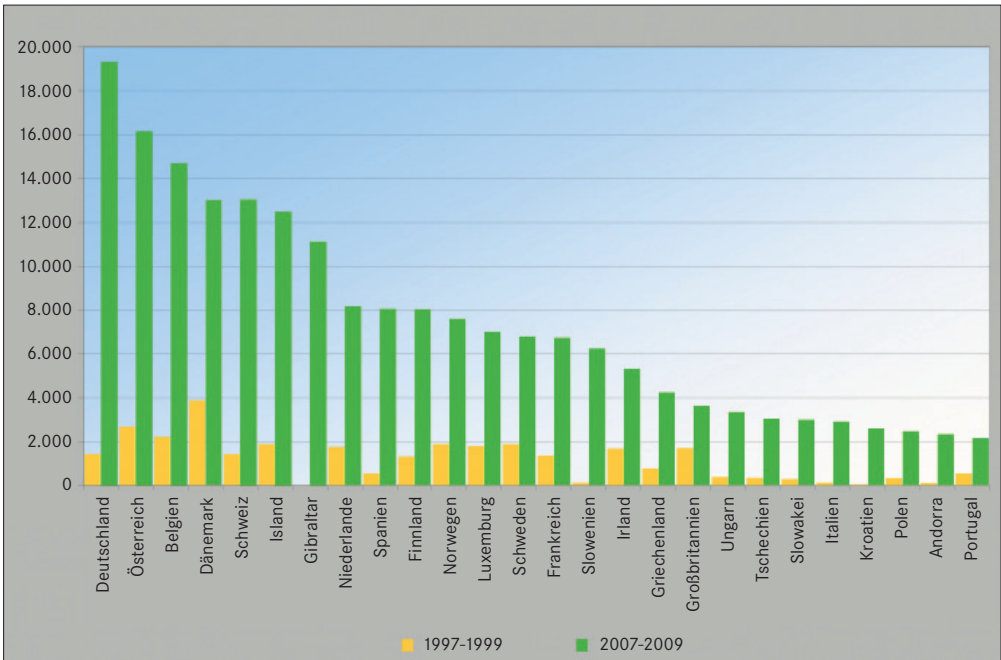


Abb. 1-4: Morphinverbrauch in kg/Mio. Einwohner in den Jahren 1997-1999 und 2007-2009 (Quelle: International Narcotics Control Board)

dividuellen Schmerzniveau angepasste, entsprechend stark wirkende Opioide eingesetzt werden können.

Dieser Aufklärungsbedarf besteht nach wie vor, weil bei einer repräsentativen Umfrage der EMNID immer noch zahlreiche Vorurteile und Mythen gegenüber starken Schmerzmitteln vorherrschen, die eine angemessene Behandlung verhindern. So halten etwa 13% der Befragten chronische Schmerzen für eine Alterserscheinung, die man ertragen müsse, 3% glauben sogar, Dauerschmerzen seien Einbildung und psychisch bedingt, und nur 30% schätzen chronische Schmerzen als eine eigenständige Erkrankung ein, die behandelt werden muss. Die Mehrzahl der Befragten (60%) ist jedoch der Meinung, bei chronischen Schmerzen müsse man die Grunderkrankung behandeln, und fast ein Drittel glaubt fälschlicherweise, dass Opioide Drogen seien, die die Sinne betäuben und süchtig machen. Es sind jedoch 59% der Bürger davon überzeugt, dass Opioide bei Patienten mit starken Schmerzen eingesetzt werden sollten, obgleich hiervon

34% solche Substanzen nur für Krebspatienten im Endstadium anwenden würden.

Weil 70% der Tumorpatienten im fortgeschrittenen Stadium Schmerzen als Hauptsymptom angeben, könnten hiervon 90% schmerzfrei oder schmerzärmer sein, wenn sie adäquat behandelt würden. In Deutschland leiden die Tumorpatienten mitunter an schweren Schmerzen, weil ihnen die nötigen Schmerzmittel versagt werden. Hingegen sind in England, wo die Opioide auf normalen Rezepten verschrieben werden, 90% der Tumorpatienten schmerzfrei. Nach Zimmermann [13] geht bei Ärzten, Pflegern und Patienten das „Schreckgespenst von Sucht und Lebensverkürzung durch Opioide“ um. Aus diesem Grund werden von den schätzungsweise 100.000 Krebspatienten mit Schmerzsymptomatik in Deutschland weniger als 10% ausreichend mit Opioiden versorgt.

Von den Mythen über Opioide kursieren die unterschiedlichsten Varianten, die der Schmerztherapeut bei der Beratung des Patienten auszuräumen hat:

Mythos 1: Opiode deprimieren die Atmung und sind deshalb zu gefährlich, um sicher eingesetzt zu werden.

Fakt ist, dass die Atemdepression zwar eine gefährliche Nebenwirkung darstellt, diese jedoch klinisch bei Patienten nicht auftritt, wenn die Opioiddosis der Schmerzintensität entsprechend verordnet, eingenommen und nach der Wirkung titriert wird.

Mythos 2: Opiode führen zur Sucht (zur psychischen Abhängigkeit) und stellen ein Problem bei der Therapie des Patienten mit einem Opiod dar.

Fakt ist, dass eine echte Suchtentwicklung, bei entsprechender Indikation und bei Einnahme sog. retardierter Formen des Opioids, ein sehr seltenes Ereignis ist und überbewertet wird.

Mythos 3: Unter Opiodeinnahme kommt es sehr schnell zur Toleranzentwicklung, sodass die Dosis stetig erhöht werden muss.

Fakt ist, dass eine Toleranzentwicklung nur langsam einsetzt, in den meisten Fällen nicht zu verzeichnen und zum größten Teil auf ein Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen ist.

Mythos 4: Opiode führten zu einer unkontrollierbaren Obstipation.

Fakt ist, dass die Obstipation zwar ein universelles Problem jeglicher Opioidtherapie darstellt, diese jedoch beherrschbar ist. Die opioidbedingte Obstipation darf kein Grund sein, dem Patienten ein Opioid vorzuenthalten.

Mythos 5: Der größte Teil der Patienten unter einer Opioidtherapie benötigt prophylaktisch ein Antiemetikum.

Fakt ist, dass Nausea und Emesis gewöhnlich nur vorübergehende Nebenwirkungen darstellen, die innerhalb der ersten Tage einer Therapie sistieren.

Mythos 6: Eine starke Sedierung und Verwirrheitszustände sind wiederholt auftretende Nebenwirkungen.

Fakt ist, dass bei korrekter Verabreichung der Opiode bei mittleren und starken Schmerzen in den seltensten Fällen Sedierung und Verwirrheitszustände zu verzeichnen sind, wenn das Opioid mit einem dem Patienten (Alter, Komedikationen) angepassten Wirkprofil verordnet wird.

Mythos 7: Nur kurzwirkende Opiode von 3-6 Std. Wirkungsdauer stellen das ideale Analgetikum zur Beherrschung mittlerer und starker Schmerzen dar.

Fakt ist, dass kurzwirkende Opiode eher zur Toleranzentwicklung führen, der Patient die notwendige wiederholte Einnahme vergisst und deshalb Schmerzen durchbrechen. Mit der kontrollierten Freisetzung eines Opioids über 12 oder 24 Std. bestehen solche Nebenwirkungen nicht.

Mythos 8: Die kontrolliert freisetzende Form eines Opioids ist nur für den Tumorpatienten angebracht.

Fakt ist, dass die kontrolliert freisetzende Form eines Opioids bei allen Formen mittlerer und schwerer Schmerzen angebracht ist, sodass hiervon auch Patienten mit starken Schmerzen, wie sie bei der Osteoarthritis, der rheumatoiden Arthritis oder bei neuropathischen Schmerzen bestehen, profitieren können.

Mythos 9: Dosisanpassung und präzise Titration nach Wirkung sind bei der kontrolliert freisetzen Form der Opiode sehr schwierig.

Fakt ist, dass bei opioidnaiven Patienten mit der niedrigsten Dosis begonnen und innerhalb von 1-2 Tagen schnell bis zur effektiven Dosis in festen Zeitabständen hochtitriert werden kann, wobei eine Dosiserhöhung um 25-50% sich an der vorangegangenen Dosis orientiert. Sogenannten Durchbruchschmerzen ist mit einer schnell freisetzen Galenik zu begegnen.

Mythos 10: Schwere Schmerzen bei einer Krebserkrankung können nur mit der parenteralen Verabreichung eines Opioids erfolgreich bekämpft werden.

Fakt ist, dass die orale Einnahme eines Opioids, nach Angaben der WHO unabhängig von der

Schwere der Erkrankung, allen anderen Applikationsformen vorzuziehen ist. Sollte eine orale Aufnahme nicht möglich sein, wird die rektale oder transdermale Applikationsform gewählt.

Mythos 11: Die Konzentration eines Opioids im Plasma korreliert eng mit dem analgetischen Niveau.

Fakt ist, dass eine exakte Korrelation zwischen der Konzentration im Plasma und der Analgesie nicht besteht, weil der Wirkspiegel am spezifischen Opioidrezeptor für die Wirkvermittlung verantwortlich ist.

Je besser verstanden wird, wie und auf welchem Wege Schmerzen entstehen und wie Schmerzen optimal zu behandeln sind, desto eher lässt sich auch ein wirkungsvoller therapeutischer Ansatzpunkt finden. So dienen die Hälfte aller Hautnervenfaser der Schmerzleitung, wobei die Reizaufnehmer (periphere Nozizeptoren) thermisch (Wärme oder Kälte), mechanisch (Stoß, Druck) oder chemisch (Säuren, Laugen) aktiviert werden können. Dies wird beispielsweise bei einem der häufigsten Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparates, dem Rezeptorschmerz mit seiner Warnfunktion, am besten verständlich: Infolge von Noxen wie Quetschung, Zerrung, Entzündung sowie thermischer oder elektrischer Schädigung treten am Ort der Verletzung sog. algetische Substanzen auf, die die peripheren Nozizeptoren (freie Nervenendigungen) erregen (Abb. 1-5).

Die Nozizeptoren werden direkt durch Traumata (z.B. Stich) oder indirekt durch Bradykinin oder Prostaglandin E (körpereigene Stoffe, die durch Entzündung oder Schädigung von Gewebe vermehrt freigesetzt werden) erregt. Durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX), das die Synthese von Prostaglandin aus Arachidonsäure steuert, ist die periphere analgetische Wirkung zu verstehen. Es ist aber auch hinreichend nachgewiesen worden, dass diese Analgetika außerdem eine zentrale Wirkung ausüben [14].

Neuere Daten aus Deutschland weisen darauf hin, dass im Jahre 2011 6,3 Mio. Packungen starker Schmerzmittel abgegeben wurden. Be-

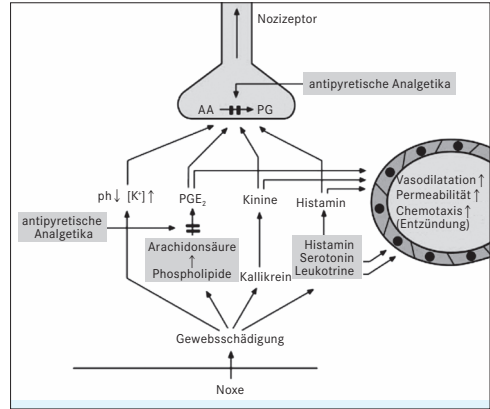


Abb. 1-5: Schematische Darstellung der peripheren Nozizeptoren und die Wirkungsweise antipyretischer Analgetika (AA = Arachidonsäure, PG = Prostaglandine)

deutet dies, dass mittlerweile eine verbesserte Behandlung von Schmerzpatienten erfolgt? Nach Informationen der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände ABDA haben im Jahr 2011 die Apotheken 6,3 Millionen Packungen starker Schmerzmittel an gesetzlich versicherte Patienten abgegeben. Das ist eine Steigerung von etwa 50% in den letzten sechs Jahren [15]. Doch was bedeutet dies genau? Haben immer mehr Deutsche starke Schmerzen? Oder nehmen sie die Medikamente länger ein? Oder werden die Deutschen opioidsüchtig? Epidemiologisch betrachtet sind die Zahlen für chronische Schmerzpatienten in allen Ländern Europas mit 17 bis 23% auf gleich bleibendem Niveau hoch. Die gestiegenen Zahlen – von 1 Mio. gesetzlichen Krankenkassen-Patienten von im Jahr 2005 auf 1,2 Mio. im Jahr 2009 – deuten darauf hin, dass sich die Diagnostik von Schmerzen und das Verständnis als eigenes Krankheitsbild geändert haben. Sicherlich gab es in der Vergangenheit und gibt es in Deutschland immer noch eine Unterversorgung von Patienten, die eine vernünftige Schmerztherapie benötigen. Das sind z.B. Patienten, die nach dem WHO-Stufenschema für die Schmerztherapie mit Medikamenten der Stufe 3, also stark wirksamen Opioiden oder Nicht-Opioid-Analgetika, behandelt werden müssen. Hierbei handelt es sich oftmals – aber nicht ausschließlich – um onkologische

oder Palliativpatienten. Insofern scheinen die Zahlen der Apothekerverbände zu zeigen, dass mittlerweile vieles richtig gemacht wird und Patienten mit chronischen Schmerzen besser und zufriedenstellender behandelt werden. Ursache hierfür ist, dass immer mehr Ärzte bessere Kenntnisse über Chronifizierungsmechanismen und die Notwendigkeit einer frühen Intervention mit wirkstarken Opioiden erlangt haben. Hieraus ergibt sich auch ein geändertes Ordnungsverhalten. In die Gruppe, die mit starken Analgetika behandelt werden soll, fallen unter anderem Patienten mit neuropathischen Schmerzen oder Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. Kontinuierlich zugenommen hat aber auch die durchschnittliche Menge an Packungen pro Patient. Zurückzuführen ist dies auf mehr Folgeverordnungen, denn in der Vergangenheit gab es unter den Ärzten Vorbehalte, die Patienten richtig einzustellen, und es wurde die niedrigstmögliche Dosis verordnet, und dies oft nur einmalig. Auch hat die Etablierung von Schmerztagebüchern und Schmerzskalen mittlerweile in der Ärzteschaft das Verständnis für die Bedeutung einer guten Einstellung auf die wirkstarken Analgetika und einer länger andauernden Therapie zugenommen. Es werden die Patienten mit chronischen Schmerzen kontinuierlich behandelt und sie bekommen auch die notwendigen Folgeverordnungen.

Gleichzeitig soll aber eine problematische Entwicklung nicht übersehen werden. Es werden nämlich Patienten mit Rücken- oder Osteoporoseschmerzen inzwischen häufig im Rahmen der Ersttherapie mit starken Schmerzmitteln behandelt – ein Verhalten, das bei opioidnaiven Patienten zu einer Über- und Fehlversorgung führen kann. In solchen Fällen sind öfters leichtere Medikamente – wie z.B. Ibuprofen – ausreichend wirksam. Denn weniger potente Analgetika sind am Anfang einer Opioidgabe bei opioidnaiven Patienten den potenteren Wirkstoffen vorzuziehen, weil es mitunter zu Überdosierungen mit schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen wie z.B. einer Atemdepression kommen kann. So wird z.B. beobachtet, dass in 60% bis 70% aller Verordnungen von Schmerzpflastern mit dem

Wirkstoff Fentanyl gleich die höchste Dosierung gegeben wird. Die Einfachheit, eine Therapie mit Pflastern zu verordnen, scheint viele Ärzte dazu zu verführen, solche wirkstarken Opioide schneller zu verordnen. Bedenklich ist in diesem Zusammenhang auch, dass die meisten Verordnungen starker Schmerzmittel, d.h. 56%, von Allgemeinmedizinern vorgenommen werden, wo die Schmerztherapie im Verhältnis zu den zahlreichen anderen Therapien in einer Praxis nicht im Vordergrund steht. Es sollte deshalb zwischen den behandelnden Allgemeinmedizinern und den speziell ausgebildeten Schmerztherapeuten, die in der Behandlung chronischer Schmerzen mehr Erfahrung haben, ein Austausch stattfinden, wobei günstigerweise die Einstellung direkt von einem Schmerztherapeuten durchgeführt werden sollte und die Weiterbehandlung dann von einem Allgemeinmediziner vorgenommen wird.

Das Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential im Rahmen einer Dauertherapie mit wirkstarken Opioiden sind, trotz eines geringen Prozentsatzes von Fehlgebrauch, nicht entscheidend. Dies liegt an der überwiegenden Verordnung retardierter Substanzen in Form von Retard-Tabletten oder Pflastern, wo ein schneller Konzentrationsanstieg, um einen euphorisierenden Effekt zu erzielen und wie er von Abhängigen gesucht wird, nicht auftritt. Es darf Patienten mit chronischen Schmerzen aufgrund der geringen Möglichkeit einer Abhängigkeitsentwicklung nicht eine adäquate Schmerztherapie vorenthalten werden.

Ein viel größeres Problem besteht jedoch in der großen Menge an nichtopioidartigen Schmerzmitteln, die im Rahmen der Selbstmedikation eingenommen werden. Denn von den jährlich verkauften 150 Mio. Packungen an Schmerzmitteln entfallen 120 Mio. auf eine Selbstmedikation. Dies bedeutet, dass die Schmerztherapie – mengenmäßig betrachtet – überwiegend nicht unter ärztlicher Kontrolle stattfindet. Die Daten der Apothekerverbände müssen daher auch unter diesem Gesichtspunkt differenziert betrachtet werden. Mit ziemlicher Sicherheit gibt es einen beträchtlichen Prozentsatz von Patienten mit chronischen Schmerzen, die aufgrund einer schlechten Einstellung unterversorgt sind und

zusätzlich dauerhaft zu frei verkäuflichen Präparaten greifen. Solche frei verkäuflichen Analgetika, insbesondere vom Typ der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), sind aber keineswegs ungefährlich. Sie führen, wenn dauerhaft angewendet, zu schweren Nebenwirkungen, insbesondere wenn sie in willkürlicher Dosierung und Zusammensetzung eingenommen werden. Die daraus resultierenden Nebenwirkungen bis hin zu Magenblutungen und Perforationen führen zu Notfällen, die bei bis zu 2.000 Patienten als Ursache einer Todesfolge anzusehen sind. Obgleich der medikamentösen Schmerztherapie mit Opioiden bei chronischen Schmerzen eine zentrale Rolle zukommt, darf nicht vergessen werden, dass sich die Behandlung aus einem komplexen Konzept an Maßnahmen zusammensetzt. Denn Zielsetzung ist es, die Störung von Bewegungseinschränkungen ebenso zu verbessern wie die Aktivitäten zu steigern und eine Depression sowie soziale Ausgrenzung des Patienten umzukehren. Denn die medikamentöse Schmerztherapie schafft häufig erst die nötigen Voraussetzungen, damit der Patient ein Kraft- und Ausdauertraining durchführen oder eine Verhaltenstherapie mit Schmerzkontrollmechanismen erlernen kann. Langfristig soll jedoch immer versucht werden,

die Dosierung der Analgetika zu verringern oder diese im Rahmen von Auslassversuchen sogar ganz abzusetzen.

Von den gesteigerten Verordnungen profitiert natürlich auch die Pharmaindustrie. Die Schmerztherapie ist mit den vorhandenen Präparaten gut umzusetzen, wobei die neuen galenischen Aufbereitungen der Opiode in den letzten zwei bis drei Jahren einen deutlichen Zusatznutzen für die Patienten bringen. Jedoch benötigt z.B. gerade das neuropathische Schmerzsyndrom dringend Neuerungen, weil bei der Behandlung mit einzelnen Substanzen keine ausreichende Wirkung erzielt werden kann und immer Kombinationen von Medikamenten notwendig sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die stark gestiegene Zahl von Schmerzmittelverordnungen vorwiegend positive Aspekte – mit einigen negativen Aspekten – zur Folge hat. Sofern Patienten mit chronischen Schmerzen eine verbesserte, angepasste Behandlung mit starken Schmerzmitteln erhalten, ist das als Schritt in die richtige Richtung zu werten. Doch sollte nicht aus den Augen gelassen werden, Übertherapien und Fehlversorgung zu vermeiden und viele Patienten anfänglich auch mit schwächer wirkenden Opioiden zu therapieren.

2 Neurophysiologische Grundlagen des Schmerzes

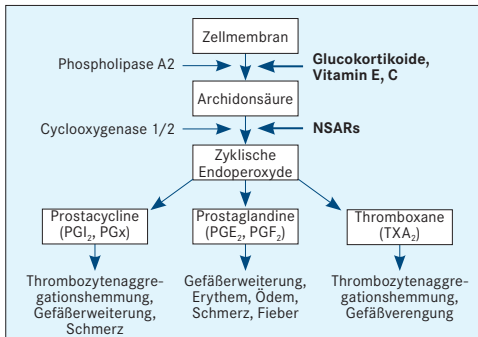


Abb. 2-1: Unspezifische Blockade durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und/oder Glukokortikoide auf die bei einer Entzündung aktivierte Synthese der Prostanoiden

Bei der Zerstörung, Entzündung oder Schädigung von Zellen werden sog. algetische Stoffe wie Prostanoiden (Prostaglandin D, E, F, I), Thromboxan, Tachikinine (Substanz P, Neurokinin A, B), Histamin, Bradykinin, sowie H⁺- und K⁺-Ionen freigesetzt (Abb. 2-1). Prostaglandin E₂ (PGE₂) nimmt hierbei eine Schlüsselstellung ein, denn dieser Stoff muss vor einer Erregung vorhanden sein, indem es die peripheren Schmerzrezeptoren für weitere Neurotransmitter, die dann erst am Nozizeptor des afferenten Neurons eine Schmerzempfindung auslösen, sensibilisiert. Hierzu zählen unter anderem:

- Histamin,
- Acetylcholin,
- Serotonin,
- Bradykinin.

Histamin löst erst in relativ hohen Konzentrationen eine Schmerzempfindung aus, während Acetylcholin bereits in niedrigen Konzentrationen die Schmerzrezeptoren für andere Mediatoren sensibilisiert. In Verbindung mit anderen Mediatoren, insbesondere PGE₂, das allein unwirksam ist,

werden Schmerzen ausgelöst. Auch Serotonin ist in der Gruppe der schmerz erzeugenden Mediatoren ein Stoff mit einer zentralen Stellung.

Prostanoiden werden sowohl bei Gewebeschädigung als auch bei Entzündung vermehrt gebildet, wobei eine besondere Rolle dem Prostaglandin E₂ zuteil wird. Sie sind maßgeblich am Dauerschmerz beteiligt, erregen jedoch die Nozizeptoren nicht direkt, sondern sensibilisieren sie, wodurch andere Mediatoren verstärkt einwirken. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Cyclooxygenasehemmer (COX-1/2-Hemmer) ist somit ein wichtiges analgetisches Wirkprinzip. Die für Prostaglandine und andere Mediatoren empfindlichen Endorgane, die Nozizeptoren, sind keine besonders ausgebildeten Rezeptororgane, sondern einfache Nervenendigungen, sodass auch durch Druck auf die sensible Nervenfasern eine Erregung ausgelöst wird. Bei chronischer Irritation nehmen die Nervenendigungen jedoch die Eigenschaft von Rezeptoren an, die intrazellulär über das zyklische Aminomonophosphat (cAMP) maßgeblich an einer peripheren Sensitivierung und einer in diesem Areal entstehenden Hyperalgesie beteiligt sind.

2.1 Bedeutung unterschiedlicher Schmerzqualitäten

Bereits in der Peripherie, also am Beginn der Schmerzbahn, können hemmende, aber auch stimulierende Rückkopplungsreize entstehen. So werden Schmerzrezeptoren im Muskelgewebe besonders dann erregt, wenn Serotonin und Prostaglandin vorhanden sind. Bradykinin selbst fördert hierbei die Prostaglandinsynthese. Dies erklärt die erniedrigte Schmerzschwelle in Entzündungsgebieten. Die Schmerzafferenz kann

anschließend in unterschiedliche qualitative Merkmale untergliedert werden:

- **Oberflächenerstschmerz.** Er ist stechend, hell, kurz und kann gut lokalisiert werden.
- **Oberflächenzweitschmerz.** Er ist zeitlich etwas verzögert, dauert länger an, ist dumpf und kann schlecht lokalisiert werden.
- **Eingeweide- oder Viszeralerschmerz.** Er ist dumpf bis kolikartig, kann schlecht lokalisiert werden und ist von vegetativen Sensationen begleitet.
- **Tiefenschmerz** in subkutanen Regionen wie Muskeln, Gelenken und Knochen. Er ist dumpf und strahlt in die Umgebung aus.

Diese verschiedenen Schmerzqualitäten werden über zwei Fasertypen zum Rückenmark geleitet:

1. die A_δ -Fasern, die relativ schnell (15-20 m/s) den Oberflächenschmerzreiz leiten, und
2. die C-Fasern, die die übrigen Schmerzqualitäten leiten und durch eine langsame Leitung (1 m/s) charakterisiert sind.

Die Umschaltung der peripheren, sensiblen Afferenzen (A_δ - und C-Fasern) des 1. Neurons auf das 2. Neuron (Tractus spinothalamicus) erfolgt im Hinterhorn des Rückenmarks, der Substantia gelatinosa. Hier enden die schnellen A_δ -Fasern in den Laminae II, III und IV, während die langsamere C-Fasern in den Laminae I und II enden [16]. Transmitter an den Synapsen dieser Dendriten ist das Neuropeptid Substanz P. Substanz P ist ein Undekapeptid und besteht aus 11 Aminosäuresequenzen, das bei Reizung auch retrograd zu den freien peripheren Nervenenden wandert, an denen es freigesetzt wird und zu einer Rötung der Haut führt. Diese Transmission vom 1. auf das 2. Neuron stellt ein Regulations-, Modulations- und Entscheidungszentrum dar. Denn die aus den verschiedenen Segmenten einlaufenden Reizintensitäten werden hier gesammelt, integriert und modelliert. Zusätzlich erfolgt über die von höheren Hirnarealen einlaufenden Bahnen (Tractus corticospinalis, Tractus reticulospinalis), die als

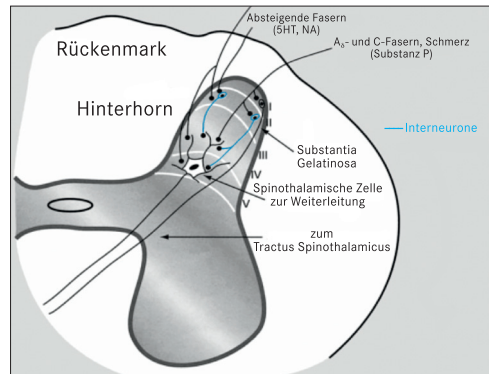


Abb. 2-2: Segmentale Hemmung der Schmerzafferenz im Hinterhorn des Rückenmarks, wo eine Schmerzmodulation durch descendierende Fasern und Interneuronen mit Freisetzung endogener Peptide (Enkephalin) stattfindet

Überträgersubstanz Serotonin verwenden (serotonerge Bahnen) und über lokale endorphinerge Neuronen (Endorphine, Enkephaline) einwirken, eine Hemmung der einschießenden Afferenzen; die Schmerzschwelle wird erhöht (Abb. 2-2). Die Enkephaline hemmen hierbei die Freisetzung von Substanz P sowie die anderer exzitatorischer Transmitter (z.B. Glutamat, „calcitonin-gene-related peptide“ CGRP) und damit die Erregungsübertragung. Hierin ist auch der Wirkmechanismus eines analgetischen Effekts spinal oder peridural applizierter Opioide begründet, die an den gleichen Rezeptoren angreifen.

Weil bei einer ungenügenden Schmerzunterbrechung und Schmerzlinderung die postoperative Morbidität und Mortalität ansteigen [17-19], ist schon vor dem Eintreffen nozizeptiver Afferenzen eine ausreichende Blockade in den schmerzleitenden und schmerzverarbeitenden Systemen des Rückenmarks, des Hirnstamms und der subkortikalen Zentren anzustreben. Ansonsten induzieren die afferenten Schmerzinformationen neuronale Veränderungen in den verschiedensten Regionen des ZNS.

3 Hinterhorn des Rückenmarks – Modulation nozizeptiver Afferenzen

3.1 Verstärkung und Chronifizierung von Schmerzen

Bei der Entstehung chronischer Schmerzen wird der nozizeptive Reiz, neben anfänglichen elektrophysiologischen und [20] hormonellen Veränderungen, auch die Empfindlichkeit peripherer und zentraler Nozizeptoren erhöhen [21, 22]. Es kommt zu einer gesteigerten Bahnung afferenter Schmerzreize [23] und einer langdauernden, morphologischen Veränderung im Sinne eines Schmerzengramms im Rückenmark [7, 20, 24]. Besonders bei repetitiver Reizung afferenter C-Fasern kommt es an den erregenden, glutaminergen Synapsen der spinalen Neurone zu einer über den NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor ausgelösten Potenzierung („wind-up“; Abb. 3-1) der Erregungsübertragung [25, 26]. Dies erscheint insofern von Bedeutung, weil ein bekannter unspezifischer NMDA-Antagonist, das Ketamin, in

subanästhetischen Dosen Analgesie erzeugen kann, wenn aufgrund einer Toleranzentwicklung auf Opioide zur ausreichenden Schmerzunterbrechung höhere Dosen notwendig werden.

Das Hinterhorn des Rückenmarks kann somit als das Tor angesehen werden, durch das nozizeptive Reize durchtreten müssen, um zu den höheren supraspinalen schmerzverarbeitenden Zentren im ZNS zu gelangen. Es ist aber auch das Tor, an dem eine Modulation ankommender Schmerzimpulse im Sinne einer Verminderung bzw. Verstärkung stattfindet. Während allgemein akzeptiert wird, dass Opioidrezeptoren und die hierzu gehörigen endogenen Liganden, die Endorphine oder Enkephaline, eine entscheidende Bedeutung bei der Verminderung eintreffender Schmerzimpulse haben [25, 27-29], sind besonders die pronozizeptiven Transmitter von Bedeutung, die eine Verstärkung eintreffender nozizeptiver Afferenzen bewirken [30]. Zu den pronozizeptiven Mediatoren gehören unter ande-

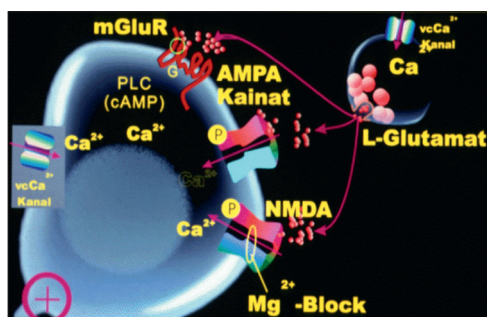


Abb. 3-1: Die unterschiedlichen pro-nozizeptiven Rezeptortypen (der langsame metabotrope NMDA- und der schnelle ionotrope AMPA- sowie Kainat-Rezeptor), die alle an der Entwicklung chronischer Schmerzen beteiligt sind, indem die exzitatorische Substanz Glutamat an den Rezeptoren bindet, als Folge vermehrt Ca^{2+} -Ionen einströmen und ein vorhandener Mg^{2+} -Block aufgelöst wird

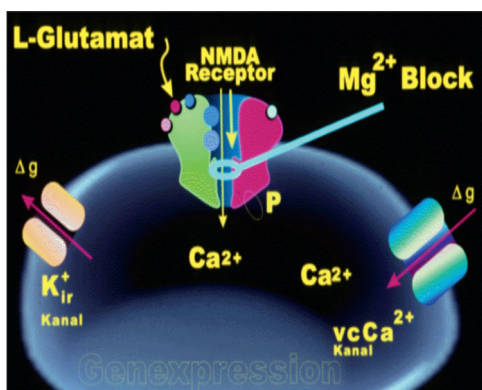


Abb. 3-2: Im Anschluss an die Aktivierung des exzitatorischen NMDA-Rezeptors kommt es über spezielle Ionenkanäle zu einem gesteigerten Fluss von Ca^{2+} -Ionen von extra- nach intrazellulär, ein Effekt, der in eine gesteigerte Genexpression mündet

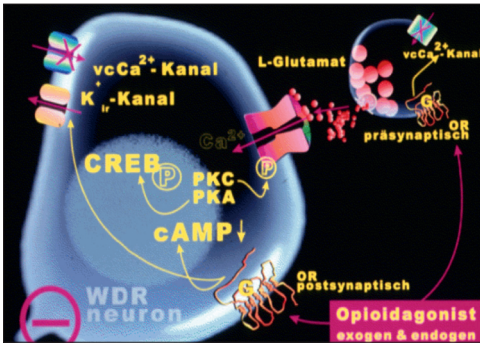


Abb. 3-3: Bei chronischen Schmerzen führen sowohl die Proteinkinase C (PKC) als auch die Proteinkinase A (PKA) zu einer Aktivierung der intrazellulären CREB (c-AMP response element-binding protein), die die Synthese exzitatorischer Rezeptorbindungsstellen anregt. Eine höhere Anzahl an Bindungsstellen führt dann zu einer gesteigerten Transmission von Erregungspotentialen mit der Ausbildung von spontan einschießenden Schmerzen, wie sie bei neuropathischen Schmerzen charakteristisch sind. Diese Ausbildung lässt sich ebenfalls durch Opiode herunterregeln, so dass schließlich der Schmerz sistiert

rem die Gruppe der exzitatorischen Aminosäuren wie Glutamat, Aspartat und die Gruppe der Tachykinine, zu denen Substanz P sowie Neurokinin A, B und C zählen. Nach Andocken an die hierfür spezifischen ionotropen und metabotropen Glutamatrezeptoren sowie die Neurokininrezeptoren 1-3 (Abb. 3-1), erfolgen intrazellulär auf molekularbiologischer Ebene Reaktionen über sog. „second-messenger“-Systeme, die alle in eine zentrale Sensitivierung und eine Potenzierung (sog. „wind-up“) nozizeptiver Reize münden.

Hierbei wird nach Bindung des exzitatorischen Überträgerstoffs Glutamat am ionotropen Neurokinin-(NMDA-) und am metabotropen Glutamat-(AMPA-)Rezeptor ein Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Ionen erreicht, die direkt durch die NMDA-Rezeptorkanäle in die Nervenzellen gelangen (Abb. 3-2).

Dieser Vorgang wird zusätzlich durch Substanz P, das am benachbarten Neurokinin-Rezeptor bindet, verstärkt. Erst durch die gleichzeitige Koaktivierung von Glutamat- und Tachykinin-(Substanz-P-)Rezeptoren werden in der Nervenzelle neuroplastische Veränderungen über Ca^{2+} -Einstrom ausgelöst, die die postsynap-

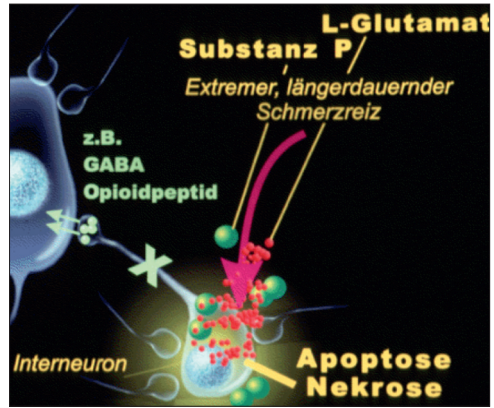


Abb. 3-4: Der durch langanhaltende Schmerzen durch neuronale Zellen selbst eingeleitete Untergang (Apoptose), der anschließend mit einem Substanzdefizit einhergeht

tischen Ströme verstärken, um über das c-AMP den Transkriptionsfaktor CREB („c-AMP-response element-binding protein“) und die Zielgene c-fos und c-jun zu aktivieren, und in eine gesteigerte Synthese von Rezeptoren mit „wind-up“ münden (Abb. 3-3)

Bei eintreffenden nozizeptiven Afferenzen wird das durch Afferenzen aktivierte G-Protein, der hauptsächlichste sekundäre Mittler („second messenger“) einer Rezeptorbindung, die inaktive Adenylcyclase (AC) aktivieren, die wiederum Adenosintriphosphat (ATP) in zyklisches Adenomonophosphat (c-AMP) überführt. C-AMP aktiviert mehrere Kinasen, u.a. die Proteinkinase A, die über Phosphorproteine weitere physiologische Effekte mit Ca^{2+} -Einstrom auslöst. Die c-AMP-abhängigen Kinasen, insbesondere die Proteinkinase-A (PKA) und die Proteinkinase-C (PKC), werden jetzt aktiviert, so dass sich der eigene spannungsabhängige Ca^{2+} -Ionenkanal öffnet und mehr Ca^{2+} -Ionen von extra- nach intrazellulär wandern (Abb. 3-2). Eine Verhinderung dieser Genexpression mit Opioiden ist deswegen eines der vornehmlichsten Ziele der Schmerztherapie, wobei die Genexpression dann am besten verhindert werden kann, wenn Opiode vor dem Auftreten der Schmerzreize verabreicht werden [31]. Ein akuter Schmerz kann deshalb chronisch werden, wenn er nicht ausreichend von Anfang

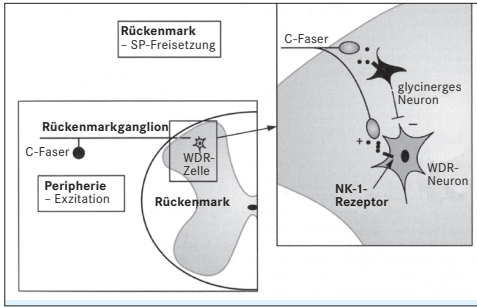


Abb. 3-5: Dauerhafter Schmerz führt über C-Fasern zu einer im Rückenmark induzierten Freisetzung von Substanz P (SP), die direkt am Neurokinin-Rezeptor (NK-1) oder über ein glycinerges Interneuron eine verstärkte Aktivierung über sog. „Wide-dynamic-range (WDR)“- und nozizeptiv-spezifische Neurone auf ascendierende Axone bewirkt, um anschließend die Reize supraspinal zum Thalamus weiterzuleiten

an therapiert wird. Dies zumal die durch Dauerschmerzen ausgeschütteten exzitatorischen Transmitter wie Substanz P und Glutamat über eine eingeleitete Apoptose und Nekrose zu einem Untergang von Neuronen führen (Abb. 3-4).

Ein starker nozizeptiver Reiz führt somit zu einer Freisetzung von exzitatorisch wirkenden Neurotransmittern und Peptiden im Bereich des Hinterhorns, die nicht nur die Interneuronen aktivieren. Vielmehr stimulieren sie auch die Zellen des Tractus spinothalamicus, wodurch es zu einer langanhaltenden Empfindlichkeitssteigerung auf spätere eintreffende nozizeptive Reize kommt. Dieser Effekt kann sogar den eigentlichen Reiz überdauern [7], ein Phänomen, das als zentrale Hypersensibilisierung oder „wind-up“ [32] in die Literatur eingegangen ist. Klinisch sind bei diesem Phänomen eine Hyperalgesie im Gebiet der Schädigung und eine Hyperalgesie in den umgebenden nicht beschädigten Hautarealen mit anhaltenden Schmerzen nachweisbar (Abb. 3-5).

Molekularbiologisch liegt diesem Phänomen eine Aktivierung der Second-messenger-Systeme zugrunde, die bei der Signalübertragung auf das Genom der Zelle im Hinterhorn des Rückenmarks von Bedeutung sind, wodurch die Generierung langanhaltender Schmerzen vorprogrammiert wird, die schließlich in chronische Schmerzzustände einmündet [33]. Aufgrund dieser Erkennt-

nisse wird nicht nur die Forderung nach ausreichender Schmerzblockade verständlich, vielmehr lässt sich hieraus auch die Forderung nach vorangehender („pre-emptive“) Analgesie ableiten. Dieses Konzept stützt die Forderung nach ausreichender Schmerzblockade vor dem Einsetzen des eigentlichen eintreffenden nozizeptiven Reizes. Auf die Klinik übertragen bedeutet dies, dass z.B. im Rahmen einer Narkose schon vor dem operativen Eingriff eine genügende nozizeptive Blockade mit Opioiden eingeleitet bzw. bei anhaltenden Schmerzen frühzeitig mit einer Opioidtherapie begonnen werden sollte. Hieraus erhält auch die Forderung nach einer ausreichenden Sättigungsdosierung bei Schmerzen ihre Berechtigung. Denn der nozizeptive Impuls lässt sich effektiver und mit weniger Opioiden vor seinem Eintreffen blockieren, anstatt erst nach der Schmerzexposition mit einer Opioidtherapie zu beginnen [34].

3.2 Glutamaterezeptoren – pronozizeptives Rezeptorsystem

Bei nozizeptiven Reizen werden im Hinterhorn des Rückenmarks neben den Tachykininen (Substanz P, Neurokinin A und B) zusätzlich exzitatorische Aminosäuren wie Glutamat und Glycin freigesetzt. Letztere interagieren mit spezifischen Bindestellen, die grob gesehen in ionotrope und metabotrope Glutamaterezeptoren unterteilt werden können. Während der ionotrope Rezeptor direkt nach Ligandenbindung einen Ionenkanal beeinflusst, ist beim metabotropen Rezeptor als Mittler das G-Protein zwischengeschaltet, das nach Rezeptorbesetzung anschließend sekundäre intrazelluläre Veränderungen bewirkt. Letztlich schlägt sich diese Zwischenstufe auch in der Geschwindigkeit nieder, mit der eine Reaktion ausgelöst wird. So ist der ionotrope Glutamaterezeptor durch eine schnelle synaptische Transmission charakterisiert, während der metabotrope Glutamaterezeptor als Modulator synaptischer Vorgänge anzusehen ist und um ein Vielfaches träger reagiert (Abb. 3-4). Beide, sowohl der ionotrope

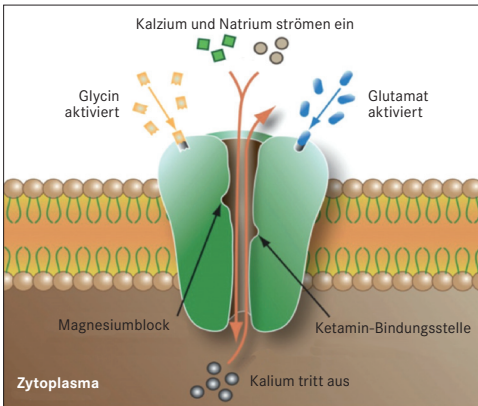


Abb. 3-6: Schematische Darstellung des bei der Ausbildung langanhaltender Schmerzsyndrome durch Glutamat und/oder Glycin aktivierten NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptors und der am Rezeptor angreifenden unterschiedlichen Substanzgruppen mit hemmenden Eigenschaften wie Phencyclidin, Ketamin, MK-801 oder Mg^{2+} -Ionen

als auch der metabotrope Glutamatrezeptor, können in mehrere Subtypen unterteilt werden. So existieren beim ionotropen Glutamatrezeptor NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptorsubtypen vom Glutamintyp und Nicht-NMDA-Rezeptoren, die mit Kainat (Kainat-Rezeptor) oder „ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-Propionsäure“ (AMPA-Rezeptor) interagieren.

Der NMDA-Rezeptor ist insofern von Bedeutung, weil über ihn schnelle Ionenkanäle geöffnet werden, die den Einstrom von Na^{+} - und Ca^{2+} -Ionen in die Zelle und den Ausstrom von K^{+} -Ionen aus der Zelle regulieren (Abb. 3-6). Er hat eine verstärkende Wirkung der exzitatorischen Aminosäuren Glyzin und Glutamat zur Folge, sodass schon eine nur geringe Besetzung des Rezeptors zu einer großen Folgereaktion führt [34]. So soll der NMDA-Rezeptor am sog. Wind-up-Phänomen maßgeblich beteiligt sein, indem die wiederholte Auslösung gleichbleibender nozizeptiver Stimuli zu immer stärkeren Reaktionen führt. Weil die NMDA-Rezeptorstimulation auch einen vermehrten Einstrom von Ca^{2+} -Ionen über spannungsabhängige Ionenkanäle zur Folge hat, bzw. eine Verringerung der Mg -abhängigen NMDA-Rezeptorblockade bewirkt, ist dieser „second-messenger“ bei den genetischen Verände-

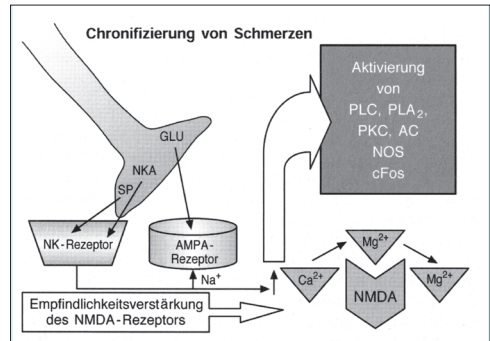


Abb. 3-7: Bedeutung sekundärer Transmitter in der Chronifizierung von Schmerzafferenzen nach Aktivierung von NMDA-Rezeptoren mit anschließendem intrazellulären Ca^{2+} -Ioneneinstrom. GLU = Glutamat; NKA = Neurokinin A; SP = Substanz P; PLC = Phospholipase C; PKC = Proteinkinase C, AC = Adenylcyclase; NOS = Nitritmonoxysynthase

rungen innerhalb der Zelle des Hinterhorns von entscheidender Bedeutung, die mit chronischen Schmerzzuständen vergesellschaftet sind. Am NMDA-Rezeptor wirkt die PCP (Phenylcyclidin)-Bindestelle als sog. Modulationseinheit, indem der rezeptorabhängige Ionenkanal blockiert wird. Über diesen Mechanismus wird die Wirkung sog. dissoziativer Anästhetika, wie z.B. PCP (Phencyclidin) und Ketamin erklärt [35, 36], während Magnesium und Doziciplin (MK-801) den Calciumeinstrom über eine gesonderte Bindestelle hemmen (Abb. 3-6, 3-7).

3.3 Stickstoffmonoxid (NO) – Mediator chronischer Schmerzen

Dem Stickstoffmonoxid (NO), einem erst in den vergangenen Jahren entdeckten Transmitter im ZNS, kommt eine entscheidende Bedeutung in der Chronifizierung nozizeptiver Afferenzen zu [37]. Es entsteht NO als intrazellulärer Mittler einer nachgeschalteten NMDA-Rezeptoraktivierung im Rückenmark, indem die Nitritoxysynthase (NOS) aktiviert wird und das dabei entstehende NO langfristig im „wind-up“-Phänomen mit anschließenden neuronalen Strukturveränderungen sowie Genmodifikationen und Chronifizierung von

Schmerzen beteiligt ist (Abb. 3-8) [37]. Hinweise hierfür bieten Ergebnisse am Tier, an dem durch den Einsatz des NO-Synthesehemmers L-NAME (L-Nitroarginin-Methylester) in Dosen zwischen 400-1.500 µg intrathekal eine Verstärkung der morphinbedingten Analgesie beobachtet wurde [38]. Auch war eine Toleranzentwicklung auf Morphin, nicht jedoch auf κ-selektive Liganden mit Hilfe des NO-Synthesehemmers tierexperimentell zu verhindern [39]. Inwieweit Pharmaka, die die Freisetzung von NO regulieren, für die Schmerztherapie der Zukunft und somit für die Praxis von Bedeutung sein werden, wird zurzeit noch untersucht.

3.4 Das deszendierende Schmerzhemmsystem

Ein weiteres, klar definiertes System, das den nozizeptiven Input im Bereich des Rückenmarks moduliert, bilden die deszendierenden Bahnen aus dem periaquäduktalen Hohlengrau des Mit-

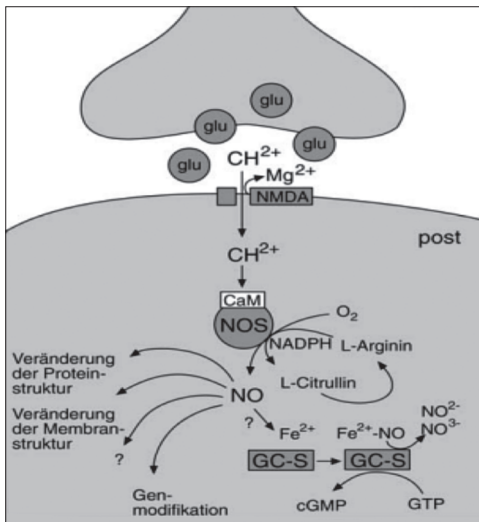


Abb. 3-8: Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) nach NMDA-Rezeptoraktivierung durch Glutamat. NMDA-Rezeptoraktivierung führt zu einem Ca²⁺-Einstrom, der an einer Calmodulin-(CaM)-sensiblen Stelle die Synthese von Stickstoffmonoxid aus L-Arginin und molekularem Sauerstoff in Gegenwart des Kofaktors NADPH bewirkt

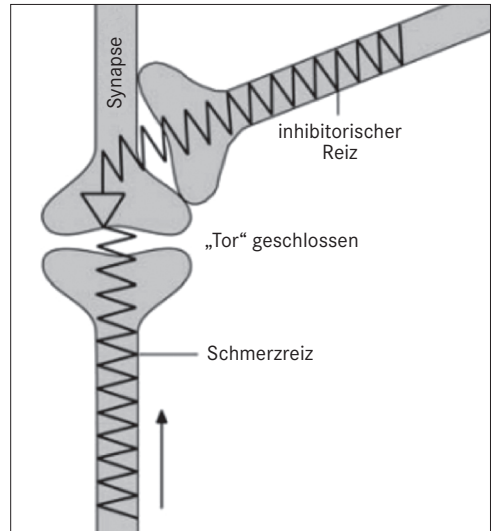


Abb. 3-9: Das Prinzip der „gate-control“-Theorie und Basis für den Einsatz von der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) im nozizeptiven System des Rückenmarks

telhirns und dem Nucleus raphe magnus [40]. Denn mittlerweile ist bewiesen, dass die analgetische Wirkung der Opiode bei systemischer Gabe z.T. auf einer Aktivierung der Bahnen beruht, die vom zentralen Hohlengrau zum Nucleus raphe magnus gelangen. Neuronen dieses Areals wiederum projizieren ihre serotonergen Bahnen in das Hinterhorn des Rückenmarks (Abb. 3-5), wo sie selektiv die Aktivität der nozizeptiven Hinterhornneuronen modulieren [41]. Die unterschiedlichsten Neurotransmitter sind an dieser deszendierenden und hemmenden Schmerzmodulation beteiligt. Zu ihnen zählen Glutamat, Aspartat, Serotonin und Neurotensin, die alle in Nervenleitungen aus dem periaquäduktalen Hohlengrau nachgewiesen werden konnten [42, 43].

Schließlich ist die Schaltstelle in der Substantia gelatinosa auch der Ort eines weiteren Schmerzhemmmechanismus, der als „gate-control“ in die Literatur eingegangen ist. Hierbei werden hemmende Zellen im Hinterhorn durch schnell leitende A_β-Fasern aus den Mechanorezeptoren der Haut erregt. Trifft auf diese Zellen eine Erregung aus den langsameren A_δ- und C-Fasern, wird die Übertragung gehemmt [44].

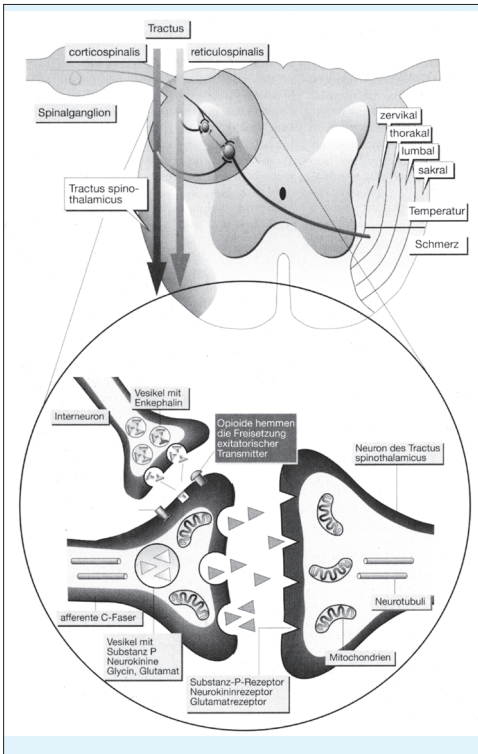


Abb. 3-10: Das nozizeptive System im Hinterhorn des Rückenmarks. Die Erregungsübertragung wird indirekt durch enkephalinerge Interneuronen blockiert. Gleichzeitig findet über descendierende serotonerge Bahnen aus dem periaquäduktalen Grau und den Raphe-Kernen eine direkte Aktivierung der Interneuronen statt (supraspinale Schmerzhemmung)

Dieser Mechanismus erklärt die Erfahrung, dass Schmerzempfindungen durch gleichzeitige taktile (TENS) oder thermische Erregung verringert werden können. Hierzu gehören auch die Rückenmark- oder Hinterstrangstimulation und die Thalamusstimulation mit Hilfe elektrischer Ströme (sog. Gegenirritationsverfahren). Nach der „Gate control“-Theorie begegnet den aufsteigenden nozizeptiven Signalen aus den A_{δ} - und C-Fasern an der Pforte („gate“) ein absteigender inhibitorischer Impuls aus den A_{δ} -Fasern. In der Substantia gelatinosa werden die Schmerzimpulse unterdrückt; die eigentliche Schmerzempfindung erhält eine Dämpfung (Abb. 3-9). Dieser Wirkme-

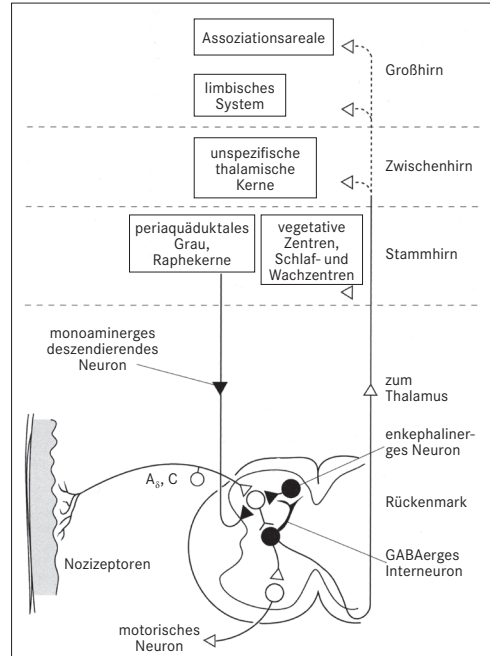


Abb. 3-11: Die Bedeutung der durch Opiode gesteuerten descendierenden noradrenergen/serotonergen Bahn auf das Hinterhorn des Rückenmarks, wo enkephalinerge und GABAerge Interneuronen bei der Hemmung nozizeptiver Afferenzen aktiviert werden

chanismus konnte letztlich auch im Experiment nachgewiesen werden [45].

Zusammenfassend kann festgehalten werden:

Die Modulation der nozizeptiven Signalübertragung vom ersten Neuron auf das zweite Neuron im Hinterhorn ist maßgeblich an Hemm-Mechanismen beteiligt.

Diese Hemm-Mechanismen bestehen aus:

1. absteigenden noradrenergen/serotonergen Fasern aus dem Locus caeruleus, der Formatio reticularis (Tractus reticulospinalis), den Raphe-Kernen und dem periaquäduktalen Grau. Sie hemmen speziell über eine Serotoninausschüttung (serotonerge Efferenzen) die kleinen Zellen in der Substantia gelatinosa (Abb. 2-2, 3-10).

2. hemmenden endorphinergen Zellen im Bereich des Hinterhorns, die über die Ausschüttung, besonders von Enkephalinen, wirksam werden.
3. GABAergen Interneuronen, wodurch sich auch die potenzierende analgetische Wirkung einiger Benzodiazepine zwanglos erklären lässt (Abb. 3-11).

Einige über das Hinterhorn des Rückenmarks einstrahlende Schmerzfasern erregen somit nicht nur das 2. Neuron der Schmerzbahn, sondern stimulieren auch hemmende Zellen. Es findet eine Selbstregulation statt. Die ankommenden Reizintensitäten werden hier gesammelt, integriert, moduliert und in Wechselbeziehung mit den eintreffenden Hemm-Mechanismen wird entschieden, ob eine Schmerzmeldung weitergeben werden soll und in welcher Stärke (Abb. 3-11).

Opioide blockieren hierbei nicht nur die Transmission an der Übertragungsstelle im Rückenmark. Sie können auch über absteigende hemmende Impulse direkt auf die spinale Schmerzleitung einwirken.

3.5 Reflektorische Schmerzsysteme

Erst wenn im Rückenmark die Erregungsschwelle oberhalb der Schmerzschwelle liegt, wird die Meldung vom 1. Neuron auf das 2. Neuron, den Tractus spinothalamicus und weiter zu den höheren schmerzverarbeitenden Zentren geleitet. Die Substantia gelatinosa im Hinterhorn des Rückenmarks ist aber auch die Stelle, an der einstrahlende Schmerzafferenzen direkt oder über zwischengeschaltete Interneuronen zum Seitenhorn des Rückenmarks laufen und zu den motorischen Kernen des Vorderhorns weitergeleitet werden. Hier erfolgt über das gleiche Segment oder über Kollateralen die Umschaltung in mehrere benachbarte Segmente sowohl auf vegetative als auch motorische Neurone (konvergierende Affferenz; Abb. 3-12a). Dies erklärt sowohl Muskelverspannungen bei Schmerzempfindungen (Verspannungen der Bauchdecken bei viszerosensiblen Schmerzen; Abb. 3-12b) als auch vegetative Stö-

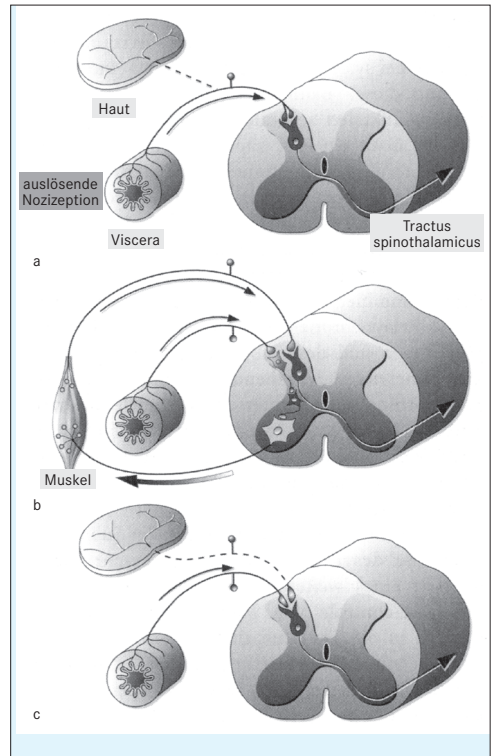


Abb. 3-12a-c: Theorien zur Auslösung und Entstehung des übertragenen Schmerzes („referred pain“) durch sympathische Einflüsse und Reflexe sowie deren motorische Fehlsteuerung (positive Rückkopplung) mit daraus resultierender Chronifizierung; nach [13]

rungen (Zirkulationsstörungen, Beeinflussung der Schweißdrüsen) und die Projektion von Schmerzen auf Hautareale des Körpers (Abb. 3-12c), die von demselben Rückenmarksegment wie das betroffene innere Organ nervös versorgt werden (Head-Zonen). Eine Umschaltung von viszerosen-siblen Reizen auf viszeromotorische Neuronen, die zu einer Erregung der glatten Muskulatur führt, kann einen circulus vitiosus bedingen. Denn die freien Nervenendigungen der glatten Muskulatur sind gegenüber Kontraktionen sehr empfindlich, sodass bei einer Schmerzmeldung mit reflektorischer Kontraktion der Muskulatur die Nozizeption und Schmerzempfindung verstärkt werden (Abb. 3-12b).

3.6 Opioidwirkung
über spezifische Rezeptoren

Opioide dagegen bewirken das Gegenteil, indem sie über die Bindung an Opioidrezeptoren und eine sich daran anschließende Konformationsänderung in den Schaltstellen der afferenten Schmerzleitung eine Hemmung von Schmerzen zur Folge haben (Abb. 3-13a). Die eigentliche Wirkung erfolgt über intrazelluläre sek. Messenger-Systeme, dem G-Protein, wo die Signalübertragung in das Zellinnere stattfindet, indem die Adenylatcyklase deaktiviert wird. Es resultiert als Folge intrazellulär eine Dissoziation von Guanidindiphosphat (GDP) mit anschließender Überführung in Guanisintriphosphat (GTP) (Abb. 3-13b). Dieser Vorgang hat zur Folge, dass zum einen das G-Protein vom Rezeptor dissoziiert und zum anderen die Affinität des Liganden zum Rezeptor nachlässt (Tachyphylaxie). Andererseits trennt sich die α GTP-Untereinheit des G-Proteins vom β/γ -Restkomplex, um direkt mit dem Effektor (E) zu interagieren, wobei intrazelluläre Veränderungen, wie z.B. die Durchlässigkeit der hiervon abhängigen Ionenkanäle, zu einer gesteigerten Zunahme der K^+ - und einem verminderten Transfer der Ca^{2+} -Ionen veranlasst werden, sodass die Zelle in eine verminderte Ansprechbarkeit auf nozizeptive Reize aufweist (fehlende Depolarisation). Es resultiert eine Hyperpolarisation bei gleich-

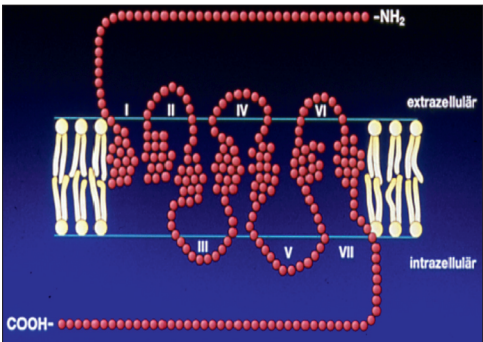


Abb. 3-13a: Schematische Darstellung des Bindungs-orts von Opioid-Agonisten und eines Antagonisten am spezifischen Opioidrezeptor, einem transmembranösen 7-fach gefalteten Peptid. Aufgrund der unterschiedlichen Bindung am Rezeptor induzieren Agonist und Antagonist unterschiedliche Effekte

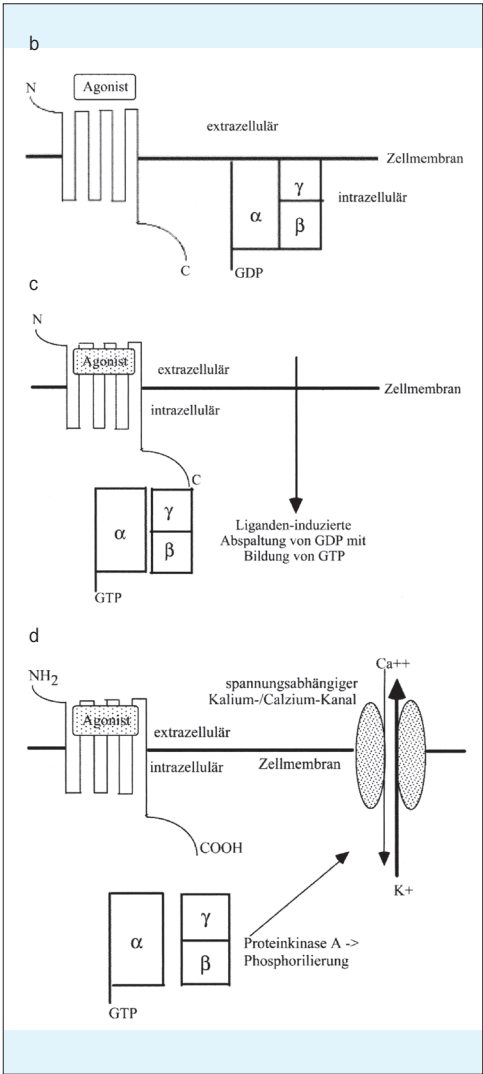


Abb. 3-13b-d: Die blockierende Eigenschaft der Opiode auf die durch einen afferenten Schmerzimpuls induzierte Freisetzung eines Neurotransmitters an der Synapse. Schematische Darstellung zur Bedeutung des sekundären Messengersystems, dem G-Protein, als Mittler einer transmembranösen Signalleitung, wobei ausgehend vom Ruhezustand nach Opioidbindung das G-Protein durch Phosphorylierung in seine Untereinheiten α sowie β/γ dissoziiert und dabei die Phospholipase C (PKC) aktiviert. Die Kinase induziert anschließend einen über die nahegelegenen, spannungsabhängigen Ionenkanäle zunehmenden Kaliumtransfer mit Hyperpolarisierung. Bei der Opioidrezeptorbesetzung wird letztlich der Schmerzimpuls durch die ionenbedingte Hyperpolarisierung der Nervenzelle an seiner Weiterleitung gehindert; es resultiert eine Analgesie.

zeitiger verminderter Durchlässigkeit bis hin zur Blockade von Ca^{2+} -Kanälen. Das GTP löst sich anschließend von der α -Einheit, indem es Phosphat abgibt und wieder in seinen Ruhezustand, nach Vereinigung mit dem β/γ -Restkomplex, zurückkehrt (Abb. 3-13c). Das Rückenmark ist somit der Ort, an dem durch Bindung eines Opioids an die im Rückenmark ebenfalls vorhandenen Opioidrezeptoren über Interneurone eine verminderte Ansprechbarkeit der zellulären Reaktionen auf eintreffende nozizeptive Afferenzen resultiert (Abb. 3-10). Die Nervenzelle ist anschließend nicht mehr für Reize ansprechbar und wird auftreffende afferente Impulse nicht weiterleiten; ein Transmitter wird in den synaptischen Spalt nicht mehr freigesetzt und die Erregungsleitung ist unterbrochen (Abb. 3-12a-c).

Opioide haben somit eine 2-fache Wirkung:

1. Sie aktivieren das deszendierende Schmerzhemmsystem, welches zum Rückenmark zieht (Abb. 3-14), und
2. sie binden direkt an den Schaltstellen der Schmerzübertragung, an den Rezeptoren im Hinterhorn des Rückenmarks sowie den supraspinalen, schmerzverarbeitenden Zentren (periaquäduktales Höhlengrau, limbisches System im Mesencephalon), wo sie u.a. auch das körpereigene, endorphinerge Schmerzhemmsystem verstärken (Abb. 3-11).

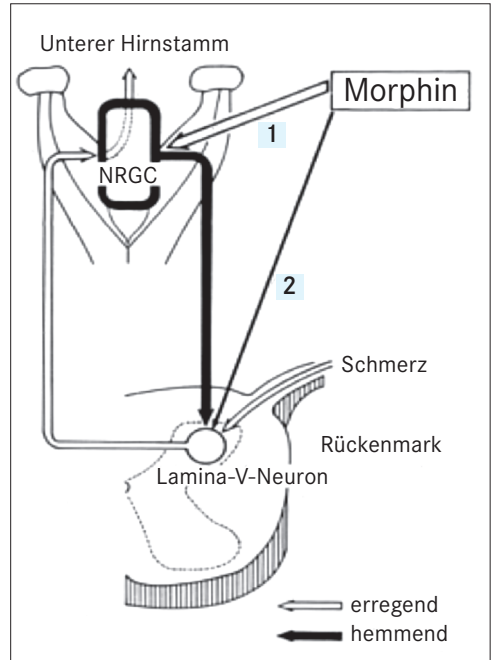


Abb. 3-14: Die vom Nucl. reticularis gigantocellularis (NRGC) und den Raphekernen ausgehenden, deszendierenden Bahnen, die im Hinterhorn des Rückenmarks (Lamina V) eine Hemmung der einschließenden nozizeptiven Afferenzen bewirken

4 Neurophysiologische Grundlagen chronischer Schmerzen

4.1 Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses

Damit eine Schadensmeldung chronischen Charakter annimmt, muss nach anfänglicher Reizung peripherer Nozizeptoren der Haut, wo etwa 90% der über 3 Mio. Nozizeptoren sitzen, eine Erregung eine bestimmte Intensität erreicht haben, um über unspezifische sog. multimodale Nervenfasern („Wide dynamic range“-Rezeptoren), die neben Schmerz auch taktile Empfindungen wie Druck, Dehnung und Hitze aufnehmen, zum Rückenmark weitergeleitet zu werden. Hier an der ersten Schaltstelle werden neben hemmenden Stoffen, den Endorphinen, auch sog. pronozizeptive Transmitter wie Substanz P, Glycin, Glutamat, Neurokinin A und B freigesetzt. Wie in anderen Hirnregionen werden auch hier die synaptischen

Potenziale über verschiedene Subtypen des Glutamaterezeptors (NMDA-Rezeptor, AMPA-Rezeptor) vermittelt, wobei, als Folge wiederholter synaptischer Reizungen, sich ein Lernvorgang an der Nervenzelle manifestiert. Weil in der Folge immer wieder Schmerzreize an der Nervenzelle ankommen, wird diese die Zahl ihrer spontanen Entladungen erhöhen und anschließend, auch ohne erhöhten Reiz, eine gesteigerte Entladungsrate hochfrequenter Aktionspotenziale aufweisen (Wind-up-Phänomen oder Phase der Bahnung). Die durch den Reiz ausgelöste Reaktionsbereitschaft bleibt der Nervenzelle erhalten. Es wirken jetzt vermehrt die freigesetzten nozizeptiven Transmitter auf die folgenden Nervenzellen mit einer verhängnisvollen Kaskade: In der Zellmembran öffnen sich Ca^{2+} -Ionenkanäle, die im Inneren der Nervenzelle Botenstoffe, sog. „second mes-

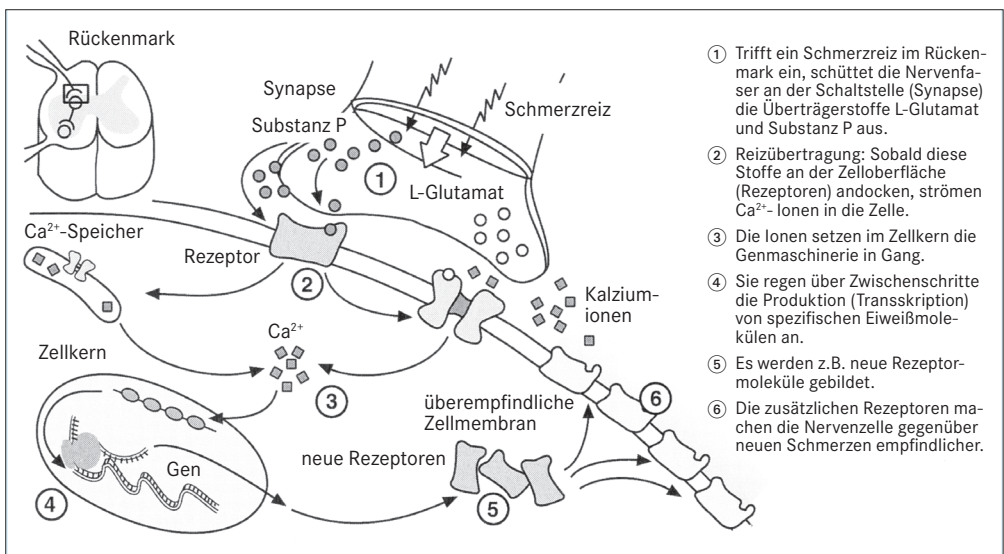


Abb. 4-1: Theoretischer Unterbau für die Neuroplastizität im Rückenmark, eine wesentliche Komponente bei der Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses und der Entwicklung chronischer Schmerzzustände

senger“, aktivieren. In der Folge werden diese Transkriptionsfaktoren spezifische Eiweißstoffe, „immediate-early-genes“, nach Bindung an Ziel-Gene die Umsetzung der genetischen Information in eine Strukturinformation veranlassen. Die Zelle wird zur Synthese von spezifischen Proteinen angeregt, wobei mit Steigerung der Transkriptionsrate eine Neubildung und Synthese von zusätzlichen Rezeptoren und Ionenkanälen ausgelöst wird. Die Zelle wird in eine permanente „Hab-Acht-Stellung“ versetzt (Phase der Sensibilisierung und der Hyperreaktivität), in der auch spontan Neurotransmitter und Neurohormone verstärkt ausgeschüttet werden können (Phase der Allodynie). Im Endstadium hat die Nervenzelle die Schmerzinformation nicht mehr vergessen, eine chronische Übererregbarkeit ist die Folge, es ist ein **Schmerzgedächtnis** entstanden, das, auch wenn der ursprüngliche Auslöser für die Schmerzafferenz nicht mehr existent ist, dauerhaft an den schmerzhaften Eingriff erinnert und fortan auch solche Reize an das Bewusstsein weiterleitet, die normalerweise als harmlose Kälte- oder Druckreize empfunden worden wären (Phase der chronischen Übererregbarkeit, Abb. 4-1).

Morphin [46], aber auch 5-HT₂- (z.B. Ketanserin-), 5-HT₃-Rezeptorantagonisten [47] und Peptidase-Inhibitoren, die die tonische Aktivität der endorphinergen Zellen dadurch verstärken, dass sie den enzymatischen Abbau verhindern [48], sind in der Lage, die Bildung der spezifischen Eiweißstoffe („immediate early genes“) und deren Unterfamilien wie c-fos, c-jun zu verhindern. Diese unter chronischer nozizeptiver Reizung nachweisbare gesteigerte c-fos-Expression konnte experimentell neben Morphin auch durch äquianalgetische Dosen des κ -Liganden U-50,488H unterdrückt werden, ein Effekt, der sich auf spinaler Ebene nachweisen ließ [49]. Hieraus ist abzuleiten, dass unterschiedliche viszerale nozizeptive Afferenzen erfolgreicher durch Opioide mit unterschiedlicher Rezeptorpräferenz unterbrochen werden können, experimentelle Hinweise, die es gilt am Menschen nachzuvollziehen.

Andererseits sind antinozizeptive Wirkungen der Antikonvulsiva Carbamazepin und Valproat am Tier nachgewiesen. Sowohl spinale als auch

supraspinale Zellareale weisen nach diesen Antikonvulsiva eine Zunahme an γ -Aminobuttersäure (GABA) auf [50, 51], wodurch eine „Löschung des Schmerzgedächtnisses“ erreicht wird; ein Effekt, der klinisch mit einem Verblässen der Schmerzempfindungen einhergeht.

Diese sowohl klinischen als auch präklinischen Hinweise, dass neben dem Opioidsystem auch das GABAerge System einen bedeutende Stellung bei der Verarbeitung von Schmerzafferenzen schon in der ersten Schaltstelle im Bereich des Rückenmarks einnimmt [52-54], werden durch die antinozizeptive Wirkung von Baclofen, dem Prototyp für den GABA_B-Rezeptor, und von Muscinol, dem Prototyp für den GABA_A-Rezeptor, gestützt. Beide GABA-Agonisten vermindern die auf somatische oder viszerale nozizeptive Reize im Hinterhorn des Rückenmarks folgende biochemische Kaskade [55]. Ursächlich wird neben einer direkten Aktivierung des GABA-Rezeptors eine verstärkte Synthese des für die Bildung von GABA zuständigen Enzyms Glutamatdecarboxylase (GAD) vermutet [50]. Hieran knüpft auch die erfolgreiche analgetische Wirkung des Benzodiazepins Midazolam an, das seine antinozizeptive Wirkung über eine Bindung an den GABA_A-Rezeptoren vermittelt [56]. Es lässt sich aus diesen Ergebnissen schließen, dass v.a. beim chronifizierten Schmerz der zusätzlichen Syntheseleistung GABAerger Interneuronen als Mittler des Schmerzsyndroms eine entscheidende Rolle zuteil wird (Abb. 4-2).

4.2 Supraspinale Engramme chronischer Schmerzen

Eine peripher ausgelöste Schmerzmeldung erfährt in der ersten Schaltstelle der nozizeptiven Afferenz im Rückenmark bzw. der Schmerzafferenz des Trigeminus im korrespondierenden Kerngebiet ihre erste Modulation. Anschließend wird die Afferenz zu den weiter rostralwärts gelegenen thalamischen Strukturen geleitet, bevor sie den somatosensorischen Kortex erreicht. Eine gesteigerte oder auch paroxysmale Aktivitätszunahme spinaler Afferenzen mündet schließlich auch in

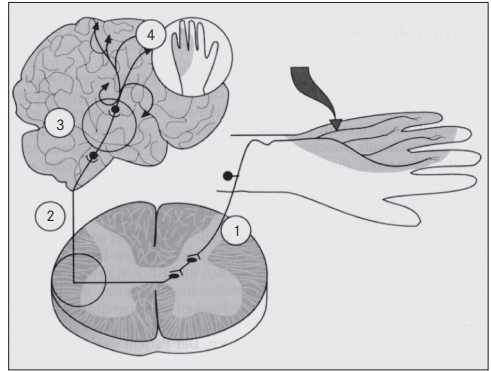
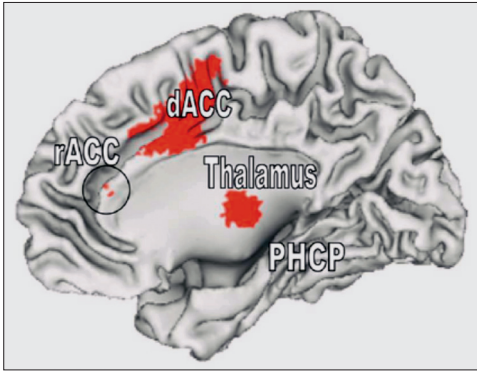


Abb. 4-2, 4-3: Beim chronifizierten Schmerzsyndrom mit Allodynie kommt es nach einfacher Berührung eines Hautareals ① über das ascendierende Schmerzleitsystem ② zur Aktivierung korrespondierender subkortikaler ③ schmerzrelevanter Areale des ZNS, die sich dann im MRI durch eine erhöhte Grundaktivität auszeichnen und „Schmerz“ vermitteln. Dies kann soweit gehen, dass das rezeptive, korrespondierende kortikale Areal ④ sich vergrößert. rACC/dACC = rostraler und dorsaler anterior-cingulärer Kortex; PHCP = Thalamus und parahippocampaler Kortex; nach [12, 62]

eine aktivitätsabhängige Anpassung rostral gelegener thalamischer und neokortikaler Strukturen [57], sodass an der Chronifizierung von Schmerzen neben peripheren Veränderungen auch eine Adaptation auf kortikaler Ebene stattfindet (Abb. 4-3). So konnte bei Patienten mit chronischen Schmerzen eine Übererregbarkeit kortikaler Neuronen dokumentiert werden, indem nach experimentell gesetzten Schmerzreizen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe sich schon nach 80-129 ms im primären kortikalen Projektionsareal eine verstärkte Antwort ableiten ließ.

Diese starke Erregbarkeit bestimmter kortikaler Areale bei Schmerzpatienten kann sogar durch sprachliche Reize ausgelöst werden. Denn ähnlich wie nicht-nozizeptive Reize in der Peripherie beim chronifizierten Schmerz als schmerzhaft empfunden werden, so sind es Worte oder Gedanken, die eine Schmerzempfindung auslösen können. Es bildet sich im Verlauf der Chronifizierung im Kortex ein lokalisiertes Schmerzgedächtnis aus, das auch ohne periphere Nozizeptoren aktiviert werden kann. Hierbei scheinen insbesondere exzitatorische Aminosäuren (Glutamat, Tachykinine) eine besondere Rolle zu spielen, weil sich nach Mikroinjektion in unterschiedliche, an der Schmerzleitung beteiligte mesenzephal und dienzephal Gebiete eindeutig schmerzhaft Reaktionen auslösen lassen [58].

Somit ist der Schmerz zweifelsfrei auch eine subjektive Erscheinung, wobei die erste bewusstseinsfähige Ebene für den Schmerz die Verbindung zwischen den intralaminären unspezifischen Kernen zum Pallidum und der zweiten Ebene, der Großhirnrinde, darstellt. Denn hier werden die Erlebnisse der Sinnesorgane auf einen Schmerz, aber auch die individuelle Verarbeitung des Schmerzes insgesamt, repräsentiert. Bei chronischen Schmerzzuständen spielt deshalb neben Veränderungen in der ersten Schaltstelle nozizeptiver Afferenzen im Rückenmark auch ein Lerneffekt über den vorderen Pallidumanteil (Abb. 4-4), wie er von McKenzie und Beechy nachgewiesen worden ist, eine bedeutsame Rolle [59]. Denn der Hippocampus ist ein Ort der Verfestigung von Wahrnehmungen in Erinnerungsspuren, sog. Engrammen, die in einer Erwartungshaltung bei chronischen Schmerzpatienten gipfeln. Im Pallidum wird dagegen die affektive Komponente der Schmerzafferenz empfunden. Nicht ohne Grund ist das Pallidum neben dem Striatum und dem Nucleus caeruleus (Mandelkern) reich an Opioidbindestellen und endogenen Opioiden [60, 61], sodass die zur Unterdrückung gegebenen Opiode ihren primären Wirkungsort im Pallidum dadurch offenbaren, dass sie den negativen und quälenden Charakter des Schmerzes blockieren und beim Verlernen der Schmerzinformation

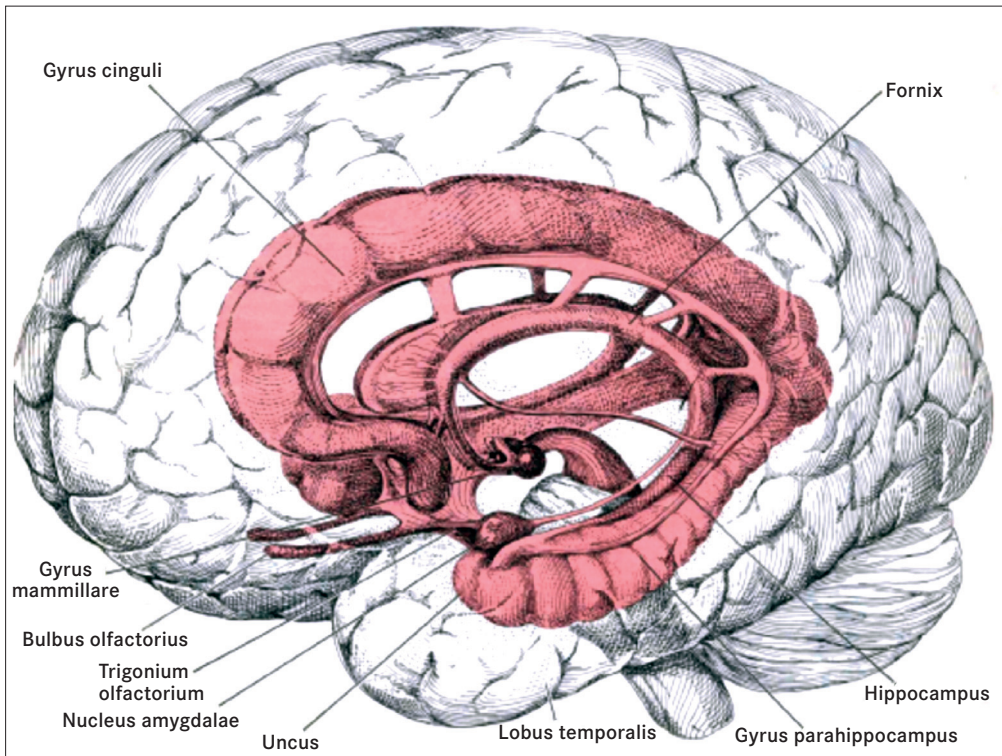


Abb. 4-4: Der Hippocampus, Ort der Verfestigung von sog. Engrammen, wozu auch das Schmerzerlebnis zählt

von Bedeutung sind. Andererseits wird hieraus auch verständlich, warum für die empfundenen Schmerzen verstärkend unausgetragene Konflikte, Aggressionen, Angst, Resignation und Passivität wirken, während Zufriedenheit, Ausgeglichenheit und Durchsetzungskaft eine vermindernde Wirkung auf die Schmerzintensität haben. Somit ist kein Schmerz dem anderen vergleichbar. Als höchst individuelles Geschehen, das subjektiv geprägt, emotional eingefärbt und je nach persönlicher Erfahrung auch unterschiedlich gewertet und verarbeitet wird, lässt er sich schwer messen und einstufen.

4.3 Der psychisch bedingte Schmerz

Die größten Verständigungsprobleme für den Therapeuten beim Nichtanschlagen einer medi-

kamentösen Therapie sind die funktionell hervorgerufenen psychosomatischen Schmerzen, die als „somatoforme Schmerzstörung“ in der internationalen Klassifikation psychischer Störungen wie folgt definiert wurden: „Eine vorherrschende Beschwerdesymptomatik mit andauernden, schweren quälenden Schmerzen, die durch einen physiologischen Prozess oder eine körperliche Störung nicht vollständig erklärt werden können. Der Schmerz tritt dann in Verbindung mit psychosozialen Problemen und emotionalen Konflikten auf, die schwerwiegend genug sind, um als ein entscheidender und ursächlicher Einfluss geltend gemacht zu werden“. Die große Zahl solcher somatoformen, nur scheinbar körperlichen Schmerzen im Kopf-, Herz-, Magen-Darm- und Genitalbereich, aber auch immer häufiger im Nacken und Rücken sowie in allen Bewegungsorganen, ist als chronisch-psychosomatische, kaum zu behandelnde Schmerzkrankheit gefürchtet. Solche psy-

chischen oder psychosozialen Zusammenhänge funktioneller Schmerzbeschwerden werden von den Patienten entweder verdrängt oder gar nicht wahrgenommen. Der Patient weigert sich, diese als Ursache anzuerkennen, und wünscht immer neuere medizinische Untersuchungen. Obgleich eine vorzeitige psychosomatische Etikettierung gefährlich ist, weil sie den diagnostischen Blick beeinträchtigt und darüber hinaus den Patienten verunsichert und verärgert, kann bei anhaltender Therapieresistenz ein funktionelles Krankheitsgeschehen vermutet werden. Auf der Suche nach einer adäquaten organischen Schmerzursache geht der Leidende von Arzt zu Arzt („doctor hopping“). Mit immer neueren und kostspieligeren Untersuchungen ambulanter, klinischer und poliklinischer Natur in immer kürzeren Zeitabständen wird der Patient auch zum „Koryphäenkiller“, weil mit steigenden Stufen der medizinischen Hierarchie ein Agieren auf körperlicher Ebene zum Scheitern verurteilt ist. Aufgrund von Scheindiagnosen werden symptomorientierte, selbst chirurgische Behandlungen angeordnet, denen sich der Betroffene widerstandslos unterzieht.

Ein Signal, welches auf ein funktionelles Schmerzsyndrom hinweist, ist die lavierte Depression, bei der die depressiven Symptome im Hintergrund, die körperlichen dagegen im Vordergrund stehen. Eine weitere Schmerzursache fin-

det sich in der funktionellen, psychosomatischen Schmerzkrankheit, d.h. der Konversion, einer psychisch schwer zu beeinflussenden Störung, bei der der **konversionsneurotische Schmerz** in speziellen Konfliktsituationen auftritt, und dadurch verpönte Wünsche und Affekte sowie Aggressionen vom Bewusstsein fern hält. Das Symptom Schmerz hat dann einen Symbolcharakter, indem er nicht nur eine verpönte Regung an das Licht bringt, sondern das Individuum auch gleichzeitig dafür bestraft. Hieraus leitet sich schon die sprachliche Verwandtschaft mit dem lateinischen Wort „poena“ (Strafe) und dem englischen Wort „pain“ (Schmerz) ab. Der Schmerz ist dann als ein Versuch des Patienten zu verstehen, einen seelischen Zusammenbruch zu verhindern (Krankheit als Selbstheilung).

Und schließlich spielt auch der Krankheitsgewinn eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung psychosomatischer Schmerzen und Funktionsstörungen, indem der Patient bewusst oder unbewusst aus dem Kranksein Gewinn zieht. So können auch partnerschaftliche Probleme, die nicht besprochen und nicht bewältigt werden, in eine Körpersprache ausweichen; der Konflikt wird somatisiert, d.h. er wird auf der Körperebene ausgetragen und entschärft sich auf diese Weise. Der kranke Partner wird geschont, und psychische Belastungen werden von ihm ferngehalten.