

CHRONISCHE SCHMERZEN

Pathophysiologische Grundlagen – Konsequenzen für die Therapie

CHRONIC PAIN. PATHOPHYSIOLOGY – NEW THERAPEUTIC TARGETS

W. Zieglgänsberger und S. C. Azad

Zusammenfassung

Die Fähigkeit von Nervenzellen, nach wiederholter Aktivierung effektiver auf den gleichen Reiz zu reagieren, wird heute ganz allgemein als wesentlicher Faktor für Gedächtnisbildung angesehen. Chronische Schmerzzustände gehen mit einer veränderten neuronalen Erregbarkeit in der Schmerzmatrix einher. Die Schmerzwahrnehmung ist ein dynamischer Prozess, in den die Auswirkungen früherer Erfahrungen einfließen („Schmerzgedächtnis“). Eine anhaltende Aktivierung von Nozizeptoren oder die Verletzung des peripheren oder zentralen Nervensystems löst nicht nur neuroplastische Veränderungen im Rückenmark, Thalamus und Neocortex aus, sondern verändert insbesondere auch die Aktivität limbischer Strukturen wie der Amygdala, des Hippocampus, große Anteile des Frontalcortex und des cingulären Cortex. Die Aktivierung dieser Strukturen führt zu einer pathologisch übersteigerten angstgeprägten Erwartungshaltung gegenüber einem wiederkehrenden akuten Schmerzerleben. Die Entladungstätigkeit der Projektionsneurone in schmerzverarbeitenden neuronalen Strukturen wird durch Interneurone kontrolliert, die unter nor-

Summary

The ability to rapidly acquire and store memory of aversive events is one of the basic principles of central nervous systems throughout the animal kingdom. Chronic pain syndromes are characterized by altered neuronal excitability in the pain matrix (memory of pain). These neuroplastic changes take place in e.g. the spinal cord, thalamic nuclei and cortical and subcortical (limbic) areas integrating pain threshold, intensity and affective components. Neurons conveying nociceptive information are controlled by various sets of inhibitory interneurons. The discharge activity of these interneurons

malen Umständen einer Chronifizierung entgegenwirken. Spinale Projektionsneurone im Hinterhorn des Rückenmarks fungieren also nicht nur als passive Schaltstelle, sondern als Integrations- und Modulationsstationen für Schmerzimpulse. Ein besseres Verständnis der zentralnervösen Veränderungen, die durch Gewebeverletzungen und andere periphere Schädigungen ausgelöst werden, hat zu neuen und wirksameren Therapieformen zur Linderung und Vorbeugung pathologischer Schmerzen geführt. Es zeichnet sich ab, dass hier zunehmend Substanzen zum Einsatz kommen werden, die die kognitiven Fähigkeiten des Patienten nicht einschränken und ihn so in die Lage versetzen, von einem „enriched environment“, z. B. im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme, nachhaltiger zu profitieren.

Schlüsselwörter: Schmerz akut, chronisch – Schmerzmatrix – neuronale Plastizität – Schmerzgedächtnis – limbische Strukturen – Amygdala – Hippocampus – frontaler Cortex – Extinktion – Relearning

counteracts long-term changes in the pain matrix following nociceptor activation, i.e. prevents the transition of acute pain signalling to chronic pain states. Most recent research suggests that pain states may be sensitive to novel families of agents and therapeutic measures not predicted by traditional preclinical pain models as well as human pain states.

Keywords acute and chronic pain - pain matrix - neuronal plasticity – memory of pain – limbic structures – amygdala – hippocampus – extinction – relearning

Einleitung

Akute Schmerzreize erfüllen aufgrund ihrer Warnfunktion eine eminent wichtige physiologische Aufgabe. Sie führen zu raschen Abwehr- und Verhütungsreaktionen. Komplexe Nervensysteme lernen Schmerzreize zu vermeiden. Dabei ist es unerheblich, ob es sich um somatische oder psychisch aversive Reize (z.B. Heimweh, Mobbing) handelt. Aversive Reize aktivieren limbische Strukturen (u.a. Belohnungssystem), in denen spätere Handlungsstrategien festgelegt werden. Analgesie wirkt dabei als Belohnungsreiz. Im Gegensatz zum akuten Schmerz haben anhaltende chronische Schmerzzustände keine erkennbare physiologische Funktion, da sich selbst die ausgelösten Schonhaltungen häufig ungünstig auswirken.

Die Fähigkeit, Schmerzen zu ertragen, wird von kulturellen und sozialen Faktoren beeinflusst, während die individuelle Schmerzschwelle genetisch vorgegeben ist (Mogil et al., 2000). In neueren Untersuchungen wurden genetische Einflüsse auf die Schmerzantwort auch mit bildgebenden Verfahren nachgewiesen (Coghill et al., 2003). Die Definition der International Association of Pain (IASP) wurde erstmals kurz nach ihrer Gründung (1974) veröffentlicht. Diese Definition enthält keinen direkten Hinweis auf Lernvorgänge oder neuronale Plastizität. Sie definiert Schmerz als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschädigung verknüpft ist, und betrachtet

Schmerz als eine Submodalität der somatischen Sensibilität, die im Gegensatz zu Hunger oder Durst auf einen Teil des Körpers lokalisiert wird.

Schmerzwahrnehmung und Reizinterpretation sind dynamische Prozesse, in die frühere Erfahrungen und Erlebnisse einfließen. Noxische Reize wirken auf neuronale Systeme (Schmerzmatrix), die durch vorausgegangene Inputs modifiziert worden sind. Mithilfe bildgebender Verfahren ist heute eine Detailanalyse der Schmerzverarbeitung auch am Menschen möglich (Eisenberger et al., 2003; Willloch et al., 2003; Singer et al., 2004; Gündel und Tölle, 2005). Die Intensität, mit der schmerzhaft Reize empfunden werden, hängt von der Ausbildung opioidergischer Mechanismen ab (Zubieta et al., 2003). Es ist nach wie vor nicht geklärt, welche Rolle genetische Faktoren für die erhöhte Schmerzempfindlichkeit von Frauen spielen, die insbesondere auf mechanische Schmerzreize stärker als Männer reagieren (Fillingim, 2003). Wesentliche geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen auch im Ansprechen auf Analgetika, wobei aber unklar ist, ob die Unterschiede vorwiegend durch eine unterschiedliche Pharmakodynamik oder eine unterschiedliche Pharmakokinetik zustande kommen. Lang anhaltende oder häufig wiederkehrende Schmerzreize verändern die Reaktionsbereitschaft sowohl des peripheren als auch des zentralen Nervensystems (Woolf, 2004; Azad und Zieglgänsberger, 2003; Zieglgänsberger et al., 2005). Inzwischen gibt es detaillierte Erklärungsansätze dafür, wie diese funktionellen und strukturellen Veränderungen vonstatten gehen. Für Therapiestrategien, bei denen ein Überschreiben von aversiven Erinnerungen durch neue Inhalte im Vordergrund steht (Relearning), sind daher besonders Medikamente geeignet, die die Vigilanz nicht einschränken und so die Lernbereitschaft des Patienten erhalten.

Das afferente System

Polymodale Nozizeptoren (C- oder A-Fasern) stellen zahlenmäßig den weit überwiegenden Typ freier Nervenendigungen im Gewebe dar. Neben einer Aktivierung von Nozizeptoren oder einer axonalen Verletzung kann auch eine Demyelinisierung oder eine Immunaktivierung zu Hyperalgesie oder Allodynie führen.

Die Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotentialen in Nozizeptoren erfolgt über die Aktivierung von spannungsgesteuerten Natriumkanälen (VGSC). Einige Isoformen von VGSCs finden sich bevorzugt oder ausschließlich auf Nozizeptoren. Derzeit sind 10 Gene bekannt, die für alpha-Untereinheiten von VGSCs kodieren. Man unterscheidet Tetrodotoxin-(TTX)-sensitive und TTX-insensitive VGSCs. Der Besatz mit unterschiedlichen VGSCs ändert sich unter verschiedenen pathophysiologisch relevanten Bedingungen (Lai et al., 2004; Roza et al., 2003). Nach einer Verletzung des peripheren Nervs akkumulieren diese Kanäle, es kommt zu einem „clustering“ auf der afferenten Faser, der Somamembran und dem Axon und gleichzeitig zu einer massiven Abnahme von K⁺-Kanälen (Shields et al., 2003). Die Hochregulation verschiedener Isoformen von VGSCs in Verbindung mit einer Abnahme von K⁺-Kanälen erleichtert die ektopische Auslösung von Aktionspotentialen.

Prostaglandine, die unter Entzündungsbedingungen freigesetzt werden, verstärken Ionenströme durch TTX-resistente Natriumkanäle. Die Wirkung der Prostaglandine bleibt nicht auf das periphere Nervensystem beschränkt (Harvey et al., 2004). PGE₂ (Prostaglandin E₂) bindet an E₂-(Prostaglandin-) Rezeptoren auf inhibitorischen Interneuronen und inaktiviert alpha3-Untereinheiten des Glyzinrezeptors durch Phosphorylierung. Dieser Subtyp des Glyzinrezeptors kommt ausschließlich im Hinterhorn vor. Wird dieser wichtige inhibitorische Transmitter in seiner Wirkung eingeschränkt, führt dies zu einer Disinhibition, d. h., nozizeptive Reize werden effektiver nach rostral weitergeleitet (siehe unten).

Nach einer Nervenschädigung kommt es zur Expression von *transient receptor potential channel* oder Vanilloid-(TRPV1-) Rezeptoren in Fasern, in denen sie vorher nicht nachweisbar waren. TRPV1 ist ein Ionenkanal, der durch Capsaicin, dem wesentlichen Inhaltsstoff von rotem Pfeffer, aktiviert wird (Cortright und Szallasi, 2004). Unter physiologischen Bedingungen wird der Ionenkanal nur durch starke Hitzereize geöffnet. Nach Sensibilisierung durch Protonen kann dieser Kanal auch durch die Körpertemperatur aktiviert werden. Mausmutanten ohne TRPV1 sind weniger empfindlich gegen starke Hitzereize. Capsaicin depolarisiert Nozizeptoren auch durch die Aktivierung von ANKTM1-(*Ankyrin-like protein*-)Rezeptoren, einem weiteren Mitglied der TRP-(*transient receptor potential*-)Rezeptorfamilie (Jordt et al., 2004), das zusätzlich auch durch schmerzhaft Kältereize aktiviert wird (Story et al., 2003). Interessanterweise werden der TRPV1- und der ANKTM-Rezeptor, die auf zahlreichen Nozizeptoren koexprimiert werden, auch durch körpereigene Cannabinoide (Endocannabinoide) wie Anandamid erregt. TRPV1, die durch Protonen aktiviert werden, signalisieren vermutlich gemeinsam mit pH-empfindlichen Ionenkanälen (ASICs; *acid sensing ion channels*) den pH-Wert des Gewebes. Darüber hinaus scheinen sie auch eine Rolle bei synaptischen Übertragungsvorgängen zu spielen (Bianchi und Driscoll, 2002). Vier Mitglieder dieser Ionenkanalfamilie sind auf dünnen sensorischen Fasern exprimiert.

Die Dehnung von Gefäßen und Hohlorganen löst die Freisetzung von algetisch wirksamen Konzentrationen von ATP (Adenosin-5'-triphosphat) aus und führt über die Aktivierung von selektiv verteilten (ionotropen purinergen) P2X₃-Rezeptoren zur Erregung von Nozizeptoren (Sawynok und Liu, 2003). Tiere, bei denen der ionotrope purinerge P2X₃-Rezeptor fehlt oder inaktiviert wurde (P2X-Antagonisten, Antisense-Oligonucleotide), zeigen eine reduzierte Empfindlichkeit gegen chemische Reize bei normaler Thermo- und Mechano-Nozizeption (Chizh und Illes, 2001).

Unter pathophysiologischen Bedingungen erhalten auch sympathische Fasern funktionellen Anschluss an Neurone im Spinalganglion und bringen sie so unter den Einfluss des vegetativen Nervensystems. Es kommt im Spinalganglion zu einem Aussprossen von postganglionären Fasern aus der sympathischen Versorgung der Blutgefäße und zu einer phänotypischen Umstellung ausdifferenzierter adulter nozizeptiver Neurone, in denen Neuropeptide wie Substanz P (SP), *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) und Somatostatin konstitutiv exprimiert werden (Steinhoff et al., 2003).

Nach Verletzung eines Nervs bilden dedifferenzierte Schwann-Zellen Neurotrophine (Sah et al., 2003), die mit Tyrosinkinasen (TRKA,B,C) und p75 (Panrezeptor für Neurotrophine), einem Mitglied der TNF-(Tumornekrosefaktor-)Rezeptor-Familie, interagieren. Die Rolle dieser trophischen Faktoren (NGF, *nerve growth factor*; BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*; NT3, *neurotrophic factor 3*; GDNF, *glia-derived nerve growth factor*) wurde bisher meist nur in der Entwicklung des Nervensystems gesehen (Thoenen und Sendtner, 2002). NGF erhöht die Empfindlichkeit von Nozizeptoren für chemische und thermische Reize. Für die kongenitale Schmerz-unempfindlichkeit sind Polymorphismen des TRKA/NGF-Systems verantwortlich (Mogil et al., 2000). Der Tumornekrose-Faktor (TNFalpha) fördert die lokale Bildung von NGF. Die Blockade von TNFalpha durch Antikörper ist ein vielversprechender Ansatz in der Therapie schmerzhafter entzündlicher Gelenkerkrankungen. Mausmutanten ohne NGF oder TRKA weisen erhebliche neurologische Defizite auf und reagieren nicht auf nozizeptive mechanische Reizung. Sie überleben nur kurze Zeit, während heterozygote Tiere sich weitgehend normal entwickeln. BDNF wird in Nervenzellen gebildet und gemeinsam mit erregenden Überträgerstoffen freigesetzt (Monteggia et al., 2004) und gewinnt so direkten Einfluss auf die synaptische Plastizität im ZNS (siehe unten).

Das Hinterhorn des Rückenmarks: die erste Kontrollstelle im Zentralnervensystem

Sensorische Afferenzen aus der Peripherie und den inneren Organen enden an Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks oder den analogen Strukturen im verlängerten Mark. Neben primär afferenten Fasern erhalten diese Neurone synaptischen Zustrom von deszendierenden Bahnsystemen und segmentalen Interneuronen. Die deszendierenden (u. a. monaminerge, meist inhibitorische) Bahnsysteme nehmen ihren Ursprung vorwiegend aus Strukturen des Mittelhirns und des Hirnstamms und beeinflussen Hinterhornneurone direkt oder über die Aktivierung von Interneuronen. In zahlreichen Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks und analogen Anteilen des Trigemuskomplexes lassen sich durch sensorische Reizung umschriebener Hautareale (cutane rezeptive Felder) überschwellige Entladungen auslösen. Steigern diese Neurone ihre Erregbarkeit, z.B. unter dem lokalen Einfluss von geringen Mengen von Glutamat, dann lösen auch vorher nur unterschwellige synaptische Afferenzen Aktionspotentiale aus – das erregende rezeptive Feld vergrößert sich. Zu einer vergleichbaren Expansion der rezeptiven Felder von Rückenmarkneuronen kommt es auch im Gefolge einer Entzündung. Die erregenden rezeptiven Felder sind asymmetrisch von inhibitorischen rezeptiven Feldern umgeben. Der weitaus größte Teil der Axone von Neuronen in Lamina 1 und 5 des Rückenmarks steigt als Tractus spinothalamicus kontralateral (anterolateral) über den Lemniscus medialis zum Thalamus auf. Vermutlich vorwiegend über Kollaterale gewinnen diese Bahnen auch Anschluss an limbische Strukturen.

Synaptische Übertragungsmechanismen

Die wichtigsten an der Vermittlung von nozizeptiver Information im Hinterhorn des Rückenmarks beteiligten Transmitter

sind die Aminosäure L-Glutamat, das Neuropeptid Substanz P und die hemmenden Transmitter GABA (Gamma-Aminobuttersäure) und Glyzin. Opioide, Monoamine, Endocannabinoide, Zytokine und Neurosteroid, die aus neuronalen und glialen Zellen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen freigesetzt werden, beeinflussen die synaptischen Übertragungsmechanismen nachhaltig.

L-Glutamat und Substanz P sind in zahlreichen Terminalen von nozizeptiven Afferenzen kolokalisiert. GABA, Glyzin und Opioide sowie andere Neuropeptide werden vorwiegend von segmentalen Interneuronen freigesetzt. Die Freisetzung von L-Glutamat führt zur Aktivierung von ionotropen und metabotropen Rezeptoren. Gleichzeitig mit der Freisetzung von Glutamat kommt es, insbesondere bei starken, länger anhaltenden Schmerzreizen, auch zur Freisetzung von Substanz P und zur Aktivierung des Neurokinin-1 (NK1-)Rezeptors.

Die rasche Aktivierung von Hinterhornneuronen durch exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSPs) wird vorwiegend durch die Aktivierung von ionotropen L-Glutamatrezeptoren vom AMPA-Subtyp ([S]-2-amino-3-[3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl-propionic acid]) ausgelöst, die in unterschiedlicher Zusammensetzung in hoher Dichte im Hinterhorn des Rückenmarks vorkommen. AMPA-Rezeptoren sind spannungsunabhängig. Werden diese Rezeptoren durch CamKII (Ca-Calmodulin Kinase II), Proteinkinase A (PKA, aktiviert durch cAMP [3',5'-Adenosin-Monophosphat]), und Proteinkinase C (PKC) phosphoryliert (Ji et al., 2003), so ändern sie ihre Aktivierbarkeit durch Glutamat und die Kinetik des Ionenflusses.

Starke und länger dauernde nozizeptive Stimulation löst vermehrt NMDA-(N-methyl-D-Aspartat-)Rezeptor-vermittelte Effekte aus. NMDA-Rezeptoren finden sich in großer Zahl auf den Somata und Dendriten von Hinterhornneuronen. NMDA-Rezeptoren setzen sich aus einer NMDAR1- und unterschiedlichen NMDAR2-Untereinheiten zusammen. Sie werden durch Schmerzreize z.B. im Rahmen einer Entzündung in ihrer Zahl und Zusammensetzung verändert. Eine Phosphorylierung der unterschiedlichen Untereinheiten führt wie bei den AMPA-Rezeptoren zu einem unterschiedlichen Ansprechen auf den endogenen Liganden L-Glutamat und zu einer unterschiedlichen Kinetik des Ionenflusses. NMDA-Rezeptoren sind im Unterschied zu AMPA-Rezeptoren spannungsabhängig, d. h., die Aktivierbarkeit des NMDA-Rezeptors ist vom Membranpotential abhängig. Eine selektive Ausschaltung von NMDAR1-Untereinheiten im Rückenmark blockiert die Entwicklung einer sekundären Hyperalgesie (South et al., 2003). NMDAR2-selektive Antagonisten wirken erwartungsgemäß antinozizeptiv (Malmberg et al., 2003), während eine Überexpression zu einer Verstärkung von nozizeptiven Reaktionen führt (Wei et al., 2001). NMDA-Rezeptoruntereinheiten sind eng an intrazelluläre Strukturproteine wie PSD 93 und PSD 95 (*postsynaptic density protein*) gekoppelt. Fehlen diese postsynaptischen Strukturproteine, führt dies zu einer Abnahme von (neuropathischen) Schmerzantworten (Garry et al., 2003) in diesen Mausmutanten.

Die Aktivierung der G-Protein-gekoppelten metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR) löst je nach Subtyp des Rezeptors unterschiedliche intrazelluläre metabolische Signalkaskaden aus, die eng mit synaptischer Plastizität assoziiert

sind (siehe unten). Präsynaptische mGluRs modulieren an zahlreichen Synapsen die Transmitterfreisetzung. Eine Phosphorylierung ionotroper Rezeptoren (AMPA- und NMDA-Rezeptor) durch die Aktivierung metabotroper Glutamat-rezeptoren erhöht die Kinetik des Ionenflusses durch den Kanal und reduziert die Spannungsabhängigkeit des NMDA-Rezeptors (Parsons et al., 2005).

Synaptisch freigesetzte Substanz P löst durch die Aktivierung von NK1-(Neurokinin 1-)Rezeptoren an Hinterhornneuronen langsam erregende synaptische Potentiale aus. Über eine Aktivierung von Phospholipase-C kommt es zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalziums und zur vermehrten Phosphorylierung von ionotropen Glutamatrezeptoren vom NMDA- und AMPA-Typ (Woolf, 2004). Untersuchungen an Mausmutanten, die keine Substanz P (oder Neurokinin A) bilden, zeigen erwartungsgemäß, dass diese Peptide bevorzugt durch sehr starke nozizeptive Reize freigesetzt werden. Überraschenderweise zeigen aber Mutanten ohne einen NK1-Rezeptor immer noch eine Antwort auf nozizeptive Reize. Möglicherweise werden diese Effekte über den Neurokinin-2-(NK2-)Rezeptor vermittelt.

Wird die Zelle depolarisiert, so öffnen sich zusätzlich verschiedene spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle (Ca_v1-Ca_v3), die zu einem weiteren Einstrom von Ca^{2+} in die Zelle führen. Dieser Ca^{2+} -Einstrom wird verstärkt, wenn durch die Depolarisation überschwellige Aktionspotentiale ausgelöst werden, die dann nicht nur über das Axon weitergeleitet werden, sondern auch zu einer massiven Depolarisation der somatodendritischen Membran führen. Diese retrograd einlaufenden Aktionspotentiale (*backfiring, backpropagating*) führen - abhängig von einem engen zeitlichen Fenster - entweder zu einer Verstärkung oder einer Abschwächung synaptischer Potentiale.

Einige Unterformen der Migräne beruhen auf einer Veränderung der alpha-Untereinheit eines P/O-Typ Ca-Kanals ($Ca_v2.1$, *channelopathy*) (Ophoff et al., 1996). Genetische Veränderungen (*single nucleotide polymorphisms*), wie sie am CACNA1A-Gen bei Epilepsie nachgewiesen wurden (Jouveneau et al., 2001), beeinflussen vermutlich die allgemeine Erregbarkeit des Zentralnervensystems und damit auch die individuelle Schmerzschwelle.

Kontrolle des afferenten Einstroms und der neuronalen Plastizität auf verschiedenen Ebenen der Neuraxis durch Interneurone

Nervenzellen im Zentralnervensystem befinden sich in einem dauernden Wechselspiel zwischen dem Einstrom erregender Signale aus der Peripherie und dem steuernden Einfluss von Interneuronen, die ihren meist hemmenden Einfluss auf allen Ebenen der Neuraxis ausüben.

Bereits eine sehr kurze hochfrequente Reizung nozizeptiver Afferenzen löst an Synapsen im Hinterhorn des Rückenmarks LTP (*long-term potentiation*) aus (Sandkühler, 2000). An dieser Form neuronaler Plastizität sind neben NMDA- und metabotropen Glutamatrezeptoren (Gruppe 1 und 2) auch NK1-Rezeptoren und NK2-Rezeptoren (für Neurokinin A) beteiligt. Diese kurzfristigen Veränderungen der synaptischen Erregbarkeit, u.a. hervorgerufen durch eine Veränderung des Phosphorylierungsstatus von ionotropen Glutamatrezeptoren,

lösen in Neuronen der Schmerzmatrix aktivitätsabhängige Genexpression aus.

Die Übererregbarkeit bleibt dann langfristig selbst nach Wegfall oder Blockade des auslösenden Reizes bestehen. Da diese neuroplastischen Veränderungen im Rückenmark auch unter tiefer chirurgischer Allgemeinnarkose ausgelöst werden können, ist eine konsequente Anwendung präventiver Maßnahmen immer angezeigt, da extreme Überaktivierung von Nervenzellen zum Anschalten von sog. Apoptoseprogrammen führen kann. Sind davon inhibitorische Interneurone betroffen, die die Erregbarkeit von spinofugal projizierenden Nervenzellen kontrollieren, dann kommt es zu einem unkontrollierbaren Reizzufluss auf rostrale Strukturen. Im Tierexperiment führt niederfrequente elektrische Stimulation afferenter Fasersysteme zu einer Langzeithemmung der synaptischen Übertragung und zur Normalisierung einer gesteigerten synaptischen Aktivität (LTD; *long-term depression*). Es gibt Hinweise dafür, dass ein geringer Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration nicht Kinasen, sondern Phosphatasen aktiviert.

Durch die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration kommt es auch zur vermehrten Phosphorylierung von CREB (*cyclic AMP response element-binding*), einem konstitutiv exprimierten Transkriptionsfaktor der Nervenzelle, der als wesentlicher Kopplungsfaktor zwischen synaptischer Aktivierung und Genexpression gilt. CREB-Bindungsstellen finden sich in den Promoterregionen zahlreicher Gene. Dieser Transkriptionsfaktor aktiviert nach seiner Phosphorylierung sog. *immediate early genes* (IEG) wie das *c-fos*- und das *c-jun*-Gen (Azad und Zieglängsberger, 2003).

Es gibt auch Transkriptionsrepressoren, wie z.B. DREAM (*downstream regulatory element antagonistic modulator*), das die Expression z. B. des Dynorphin-Gens hemmt. Da Dynorphin (endogener kappa-Opioid-Rezeptoragonist) im Tierexperiment meist eine Hyperalgesie auslöst, ist es nicht verwunderlich, dass die transgene Ausschaltung von DREAM zu einer deutlichen Analgesie führt (Cheng et al., 2004).

GABAerge Hemm-Mechanismen werden durch ionotrope $GABA_A$ - und metabotrope $GABA_B$ -Rezeptoren vermittelt. Die Aktivierung des $GABA_A$ -Rezeptors löst eine Erhöhung der Cl^- -Ionen-Permeabilität aus. Der $GABA_B$ -Rezeptor (typischer Agonist: Baclofen) vermittelt im Vergleich zu $GABA_A$ -Rezeptoren eine langsame Hyperpolarisation.

Die endogenen Liganden (körpereigene Opioide, Endorphine) für die entsprechenden Opiatrezeptoren (μ , δ , κ) werden im Zentralnervensystem vorwiegend von Interneuronen produziert (Fields, 2004). Die verschiedenen Opiatrezeptorsubtypen werden durch unterschiedliche Gene kodiert und gehören alle zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Sie sind sowohl prä- als auch postsynaptisch häufig auf der gleichen Faser bzw. dem gleichen Soma oder Dendriten kolokalisiert. In der Peripherie sitzen die Opiatrezeptoren auf nozizeptiven Fasern und werden durch Liganden aktiviert, die in Zellen des Immunsystems oder des Nebennierenmarks gebildet werden. Der derzeit immer noch therapeutisch wichtigste Opiatrezeptor ist der μ -Rezeptor, der durch typische Agonisten wie Morphin und Fentanyl angesteuert wird. Die Bindung des Agonisten löst meist eine Abnahme der neuronalen Erregbarkeit aus (Snyder und Pasternak, 2003).

Die corticale sensorische Repräsentation („Homunculus“) wird auch im adulten Zentralnervensystem durch den afferenten Zustrom neuronaler Signale beeinflusst. Mit bildgebenden Verfahren konnte gezeigt werden, dass Schmerzreize je nach Dauer und Intensität unterschiedliche corticale und subcorticale Regionen aktivieren. Wahrscheinlich gelangen Impulse aus dem lateralen Kerngebiet des Thalamus vorwiegend zum (kontralateralen) primären und sekundären somatosensorischen Cortex (S1/S2) und Inselcortex und erlauben die Lokalisation des Reizes. Impulse aus dem medialen Anteil des Thalamus aktivieren verschiedene, teils bilaterale Areale des Parietal-, Frontal- und Inselcortex sowie Anteile des cingulären Cortex und weitere Strukturen des limbischen Systems und der Formatio reticularis des Hirnstamms. Die Antworten im Gyrus cinguli, dem präfrontalen Cortex und dem Inselcortex (erhält direkte Projektionen von thalamischen Kerngebieten) scheinen eng mit der emotionalen Verarbeitung von Schmerzsignalen verknüpft zu sein. Nach einer Zerstörung des Inselcortex kann Schmerz empfunden, aber nicht mehr klar beschrieben werden. Neueste Untersuchungen zeigen, dass auch die durch Empathie ausgelösten emotionalen Reaktionen auf Schmerz in diesen Strukturen eine Aktivierung auslösen (Singer et al., 2004).

Zu den hervorstechendsten klinischen Beispielen neuronaler Plastizität zählen Amputationspatienten, die in ihrem Phantomglied mitunter ähnliche oder identische Schmerzen empfinden wie zuvor im echten Körperteil, als er noch vorhanden war. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein realer Schmerz als Phantomschmerz überdauert, erhöht sich, wenn er kurz vor oder während der Amputation erlebt wird (Flor, 2002). Nach einer Amputation kommt es im primär somatosensorischen Cortex zu nachhaltigen Reorganisationsvorgängen mit einem vermehrten Ankoppeln von erregenden Synapsen und möglicherweise auch einem Aufbau neuer Verbindungen durch Auswachsen neuer Axone (*sprouting*). In etwa der Hälfte der untersuchten Patienten führt die Unterbrechung des afferenten Inputs aus dem Stumpf durch Lokalanästhesie zur kurzfristigen Elimination des Phantomschmerzes. Dies spricht dafür, dass der Phantomschmerz auch durch einen peripheren Input modifiziert wird. Durch gezielte sensorische Stimulation lassen sich corticale Reorganisationen, die u.U. maßgeblich an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Phantomschmerzen beteiligt sind, reduzieren oder sogar vermeiden.

Konsequenzen für die Therapie chronischer Schmerzen

Das Anstoßen entsprechender Signalkaskaden in Nervenzellen des Rückenmarks oder des Hirnstamms durch wiederholte Schmerzreize muss vermieden werden, will man nicht Gefahr laufen, chronische Übererregbarkeit von Nervenzellen auszulösen oder Nervenzellen u.U. sogar nachhaltig zu schädigen. Der Paradigmenwechsel in der Schmerztherapie betrifft sowohl die Behandlung akuter wie auch chronischer Schmerzzustände. Die Bekämpfung akuter Schmerzen ist die wichtigste Voraussetzung, der Schmerzchronifizierung einen Riegel vorzuschieben. Ein Patient sollte frühzeitig und ausreichend mit Analgetika versorgt werden und ggf. im Verlauf einer Operation zusätzlich durch Lokalanästhesie geschützt

werden, da sich andernfalls dauerhafte Veränderungen in der Signalentstehung und -weiterleitung sowie bei der Verarbeitung im zentralen Nervensystem ergeben können.

Nach Auskunft von Fachverbänden leiden etwa 6 Millionen Menschen in Deutschland an chronischen Schmerzen, von denen etwa 500.000 Patienten aufgrund der fortgeschrittenen Chronifizierung als problematische Schmerzpatienten eingestuft werden. Chronischer Schmerz ist kein Symptom einer Krankheit, sondern eine komplexe Erkrankung. Die biopsychosozialen Komponenten erfordern interdisziplinäre Disease-Management-Programme in Versorgungsstrukturen, die den psychischen und körperlichen Wünschen des einzelnen Patienten entgegenkommen.

Auch nach einer bereits eingetretenen Chronifizierung lassen sich durch konsequente langfristige Reduktion des neuronalen Einstroms und Dämpfung zentraler neuronaler Überaktivität noch therapeutische Erfolge erzielen, da davon auszugehen ist, dass eine aktivitätsabhängige Genexpression, die zu einer Steigerung der neuronalen Erregbarkeit geführt hat, bei einer Verminderung z. B. des synaptischen Zustroms oder der spontanen Entladungstätigkeit auch wieder abnehmen kann. Hier kommen Antikonvulsiva, Antidepressiva und NMDA-Rezeptorblocker zum Einsatz, die in den therapeutisch eingesetzten Konzentrationen kaum eine akute analgetische Wirkung aufweisen, aber dämpfend auf neuronale Übererregbarkeit wirken. Neben Opiaten werden auch vermehrt Cannabinoide eingesetzt. Diese Substanzen wirken akut analgetisch und dadurch indirekt anxiolytisch und helfen bei der Extinktion aversiver Erinnerungen (Marsicano et al., 2002). Vergleichbar den Opioiden vermitteln auch endogene Cannabinoide meist neuronale Hemmungsvorgänge auf den verschiedenen Ebenen der Neuraxis (Iversen, 2003). Derzeit sind zwei Liganden (Endocannabinoide) für 2 Cannabinoidrezeptoren (CB1/CB2) bekannt. Im Gegensatz zu den Opioidpeptiden, die von Peptidpräkursormolekülen durch enzymatische Spaltung gebildet und dann synaptisch aus Terminalen freigesetzt werden, stammen die (derzeit) bekannten Liganden für die CB1/CB2-Rezeptoren aus dem Arachidonsäuremetabolismus. Sie werden durch synaptische Aktivität lokal gebildet, diffundieren als retrogrades Signal auf die präsynaptische Terminale zurück und reduzieren die Transmitterfreisetzung (Glutamat und GABA) (Wilson und Nicoll, 2002; Azad et al., 2004a, b; Monory et al., 2006).

Extinktion – Relearning

Akute Schmerzreize führen über die Aktivierung limbischer Strukturen wie der Amygdala, des Hippocampus, große Anteile des Frontalcortex und des cingulären Cortex zu einer Angstkonditionierung (Marsicano et al., 2002). Angst vor einem wiederkehrenden akuten Schmerzerleben führt schließlich – ähnlich wie bei Folteropfern – zu Symptomen einer posttraumatischen Stresserkrankung (Asmundson et al., 2002). Diese Patienten entwickeln eine pathologisch übersteigerte, angstgeprägte Erwartungshaltung gegenüber dieser Empfindung. Bleibt der Schmerz kontinuierlich unter Kontrolle, dann baut der Patient die Angst vor der nächsten Attacke ab und fokussiert außerdem seinen Blick weniger auf die erlösende Medikamentengabe. Bei dieser Form der pharmakologisch

gestützten kognitiven Verhaltenstherapie tritt der vom Patienten aufgrund seiner früheren Erfahrung erwartete Schmerz („... es tut ja doch wieder weh, von A nach B zu gehen“) durch eine vorherige Schmerzausschaltung (-linderung) nicht auf. Dieser „Vorhersagefehler“ ist ein entscheidender Faktor für das „Überschreiben“ alter und das Erlernen neuer Verhaltensmuster. Durch diesen Lernprozess entwickelt der Patient Vertrauen in eine schmerztherapeutische Maßnahme, die er auch durch das eigene Verhalten steuern kann und die so nicht nur schmerzreduzierend, sondern auch im weitesten Sinne anxiolytisch wirksam wird. Aus diesem Grund sollten auch Rehabilitationsmaßnahmen möglichst unter analgetischer Medikation durchgeführt werden. Es ist einleuchtend, dass nur eine schmerzfreie oder -arme Übungsbehandlung keine Ängste aufbaut und die Bereitschaft und die Motivation des Patienten erhält. Im Rahmen dieser Therapiestrategien ist es besonders wichtig, Medikamente zur Verfügung zu haben, die die Vigilanz nicht einschränken und so die Lernbereitschaft des Patienten erhalten. Nur unter solchen Voraussetzungen ist ein Überschreiben von aversiven Erinnerungen durch neue Inhalte möglich. Es zeichnet sich ab, dass hier auch Substanzen zum Einsatz kommen können, die die kognitiven Fähigkeiten des Patienten erhöhen und ihn so in die Lage versetzen, von einem „enriched environment“, z.B. im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme, nachhaltiger beeinflusst zu werden. In diese Lernvorgänge werden auch die Rahmenbedingungen (Ort, Applikationsart, Therapeut), unter denen die Maßnahmen bereits erfolgreich waren, einbezogen und dann möglichst beibehalten. Der schmerzlindernde Effekt von Placebo ist eine unbewusste Aktivierung endogener Systeme durch engagierte Behandler. Mit bildgebenden Verfahren konnte die Beteiligung endogener opioidergener Mechanismen (Petrovic et al., 2002) an der Placebowirkung (Wager et al., 2004) nachgewiesen werden. Placebowirkungen, wie sie bei allen medizinischen und psychotherapeutischen Behandlungen auftreten, sind messbare körperliche Behandlungseffekte, die zu anhaltenden Verhaltensänderungen führen. Eine Verstärkung der Placebowirkung ist kein unlauterer Täuschungsversuch durch den Arzt. Mit Konditionierung wird durch eine wirksame Verumtherapie die Assoziation zwischen der Einnahme eines Medikaments oder einer therapeutischen Maßnahme und dem Gefühl der Besserung hergestellt und gesteigert. Die Überzeugung des Arztes in die Wirksamkeit der Medikation verstärkt den Wirkeffekt beim Patienten (Ploghaus et al., 2003).

Literatur

- Asmundson GJG, Coons MJ, Taylor S, Katz J (2002): PTSD and the experience of pain: research and clinical implications of shared vulnerability and mutual maintenance models. *Can J Psychiatry* 47:930-937
- Azad SC, Zieglgänsberger W (2003): Was wissen wir über die Chronifizierung von Schmerz? (Transition from acute pain to chronic pain states.) *Schmerz* 17:441-444
- Azad SC, Monory K, Marsicano G, Cravatt BF, Lutz B, Zieglgänsberger W, Rammes G (2004a): Circuitry for associative plasticity in the amygdala involves endocannabinoid signaling. *J Neurosci* 24:9953-9961
- Azad SC, Hüge V, Schops P, Hilf C, Beyer A, Dodt HU, Rammes G, Zieglgänsberger W (2004b): Endogenes Cannabinoidsystem. Einfluss auf neuronale Plastizität und Schmerzgedächtnis (Endogenous cannabinoid system. Effect on neuronal plasticity and pain memory.) *Schmerz* 19:521-527
- Bianchi L, Driscoll M (2002): Protons at the gate: DEG/ENaC ion channels help us feel and remember. *Neuron* 34:337-340
- Cheng HYM, Laviolette SR, van der Kooy D, Penninger JM (2004): DREAM ablation selectively alters THC place aversion and analgesia but leaves intact the motivational and analgesic effects of morphine. *Eur J Neurosci* 19:3033-3041
- Chizh BA, Illes P (2001): P2X receptors and nociception. *Pharmacol Rev* 53:553-568
- Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF (2003): Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:8538-8542
- Cortright DN, Szallasi A (2004): Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1 - An update. *Eur J Biochem* 271:1814-1819
- Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD (2003): Does Rejection Hurt? An fMRI Study of Social Exclusion. *Science* 302:237-239
- Fields H (2004): State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 5:565-575
- Fillingim RB (2003): Sex-related influences on pain: a review of mechanisms and clinical implications. *Rehabil Psychol* 48:165-174
- Flor H (2002): Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol* 1:182-189
- Garry EM, Moss A, Delaney A, O'Neill F, Blakemore J, Bowen J, Husi H, Mitchell R, Grant SG, Fleetwood-Walker SM (2003): Neuropathic sensitization of behavioral reflexes and spinal NMDA receptor/CaM kinase II interactions are disrupted in PSD-95 mutant mice. *Curr Biol* 13:321-328
- Gündel H, Tölle TR (2005): How physical pain may interact with psychological pain – evidence for a mutual neurobiological basis of emotion and pain. In: Narrative, Pain and Suffering. J Loeser, D Carr, R Morris (eds.): Seattle: IASP Press, pp. 87-112
- Harvey RJ, Depner UB, Wasse H, Ahmadi S, Heindl C, Reinold H, Smart TG, Harvey K, Schutz B, Abo-Salem OM, Zimmer A, Poisbeau P, Welzl H, Wolfer DP, Betz H, Zeilhofer HU, Müller U (2004): GlyR alpha 3: An essential target for spinal PGE(2)-mediated inflammatory pain sensitization. *Science* 304:884-887
- Iversen L (2003): Cannabis and the brain. *Brain* 126:1252-1270
- Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ (2003): Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 26:696-705
- Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH, McKemy DD, Zygmunt PM, Hogestatt ED, Meng ID, Julius D (2004): Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature* 427:260-265
- Jouveneau A, Eunson LH, Spauschus A, Ramesh V, Zuberi SM, Kullmann DM, Hanna MG (2001): Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. *Lancet* 358:801-807
- Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS (2004): Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:371-397
- Malmberg AB, Gilbert H, McCabe RT, Basbaum AI (2003): Powerful antinociceptive effects of the cone snail venom-derived subtype-selective NMDA receptor antagonists conantokins G and T. *Pain* 101:109-116
- Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglgänsberger W, Di Marzo V, Lutz B (2002): The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 418:530-534
- Mogil JS, Yu L, Basbaum AI (2000): Pain genes? Natural variation and transgenic mutants *Annu Rev Neurosci* 23:777-811

- Monory K, Massa F, Egertova M, Eder M, Blandzun H, Westenbroek R, Kelsch W, Jacob W, Marsch R, Ekker M, Long J, Rubenstein JL, Goebbels S, Nave KA, During M, Klugmann M, Wolfel B, Dodt HU, Zieglgänsberger W, Wotjak CT, Mackie K, Elphick MR, Marsicano G, Lutz B (2006): The endocannabinoid system controls key epileptogenic circuits in the hippocampus. *Neuron* 51:455-466
- Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, Berton O, Galanis V, Gemelli T, Meuth S, Nagy A, Greene RW, Nestler EJ (2004): Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:10827-10832
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mührenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR (1996): Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 87:543-552
- Parsons CG, Danysz W, Zieglgänsberger W (2005): Excitatory amino acid neurotransmission. In: Holsboer F, Ströhle A (eds.): *Anxiety and Anxiolytic Drugs. Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 169. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, pp. 249-303
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M (2002): Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science* 295:1737-1740
- Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D (2003): Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends Cogn Sci* 7:197-200
- Roza C, Laird JMA, Souslova V, Wood JN, Cervero F (2003): The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol (Lond)* 550:921-926
- Sah DWY, Ossipov MH, Porreca F (2003): Neurotrophic factors as novel therapeutics for neuropathic pain. *Nat Rev Drug Discov* 2:460-472
- Sandkühler J (2000): Learning and memory in pain pathways. *Pain* 88:113-118
- Sawynok J, Liu XJ (2003): Adenosine in the spinal cord and periphery: release and regulation of pain. *Prog Neurobiol* 69:313-340
- Shields SD, Eckert WA, Basbaum AI (2003): Spared nerve injury model of neuropathic pain in the mouse: a behavioral and anatomic analysis. *J Pain* 4:465-470
- Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD (2004): Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303:1157-1162
- Snyder SH, Pasternak GW (2003): Historical review: opioid receptors. *Trends Pharmacol Sci* 24:198-205
- South SM, Kohno T, Kaspar BK, Hegarty D, Vissel B, Drake CT, Ohata M, Jenab S, Sailer AW, Malkmus S, Masuyama T, Horner P, Bogulavsky J, Gage FH, Yaksh TL, Woolf CJ, Heinemann SF, Inturrisi CE (2003): A conditional deletion of the NR1 subunit of the NMDA receptor in adult spinal cord dorsal horn reduces NMDA currents and injury-induced pain. *J Neurosci* 23:5031-5040
- Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, Ansel JC, Schmelz M, Luger T (2003): Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol* 139:1479-1488
- Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, Earley TJ, Hergarden AC, Andersson DA, Hwang SW, McIntyre P, Jegla T, Bevan S, Patapoutian A (2003): ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 112:819-829
- Thoenen H, Sendtner M (2002): Neurotrophins: from enthusiastic expectations through sobering experiences to rational therapeutic approaches. *Nat Neurosci* 5 (Suppl.):1046-1050
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD (2004): Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 303:1162-1167
- Wei F, Wang GD, Kerchner GA, Kim SJ, Xu HM, Chen ZF, Zhuo M (2001): Genetic enhancement of inflammatory pain by forebrain NR2B overexpression. *Nat Neurosci* 4:164-169
- Willoch F, Wagner K, Schwaiger M, Conrad B, Tölle TR (2003): Funktionelle Bildgebung bei Schmerz: experimentelle und klinische Untersuchungen. In: BJ Krause, H-W Müller-Gärtner. *Bildgebung des Gehirns und Kognition*. Landsberg: Ecomed-Verlag, S. 240-252
- Wilson RI, Nicoll RA (2002): Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 296:678-682
- Woolf CJ (2004): Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 140:441-451
- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR et al (2003): COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 299:1240-1243
- Zieglgänsberger W, Berthele A, Tölle TR (2005): Understanding neuropathic pain. *CNS Spectr* 10:298-308

Abkürzungsverzeichnis

AMPA, (S)-2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl) propionic acid
 ANKTM1, Ankyrin-like protein
 ASIC, acid-sensing ion channel
 ATP, Adenosin-5'-triphosphate
 BDNF, brain-derived neurotrophic factor
 CACNA1A, gene encoding for the alpha1A subunit of a neuronal P/O type calcium channel
 CamKII, Ca-Calmodulin Kinase II
 cAMP, 3',5'-Adenosin-Monophosphat
 Ca_v, spannungsabhängiger (voltage-dependent) Kalziumkanal
 CB, Cannabinoidrezeptor
 c-fos, immediate early gene
 c-jun, immediate early gene
 CGRP, calcitonin gene-related peptide
 CREB, cyclic AMP-binding protein
 DREAM, downstream regulatory element antagonistic modulator
 E2, Prostaglandinrezeptor 2
 EPSP, exzitatorisches postsynaptisches Potential
 GABA, Gamma-Aminobuttersäure
 GDNF, glia-derived nerve growth factor
 IASP, International Association of Pain
 IEG, immediate early gene
 LTD, long-term depression
 LTP, long-term potentiation
 mGluR, metabotroper Glutamatrezeptor
 NGF, nerve growth factor
 NMDA-Rezeptor, N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor
 NT3, neurotrophic factor 3
 P2X3-Rezeptor, ionotroper purinerges Rezeptor
 P2X-Antagonist, purinerges Antagonist
 p75, Panrezeptor für Neurotrophine
 PGE2, Prostaglandin E2
 PKA, Proteinkinase A
 PKC, Proteinkinase C
 PSD, postsynaptic density protein
 S1, somatosensorische corticale Repräsentation
 S2, somatosensorische corticale Repräsentation
 TNFalpha, Tumornekrosefaktor alpha
 TNF-Rezeptor, Rezeptor für Tumornekrosefaktor
 TRKA,B,C, Rezeptoren für NGF, BDNF, NT
 TRPV1, transient receptor potential channel oder Vanilloid-Rezeptor
 TTX, Tetrodotoxin
 VGSC, spannungsabhängiger Na⁺-Kanal

Prof. Dr. med. Walter Zieglgänsberger

Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Kraepelinstr. 2 • 80804 München

Tel: 089-30622-253 • E-Mail: wzg@mpipsykl.mpg.de