

Beeinflussung der Neurotransmission durch pharmakologische und neurostimulatorische Techniken

Henning Harke

Degensweg 84, 47804 Krefeld

Die Schmerzwahrnehmung wird durch die Aktivität in primär afferenten Neuronen und deren Modulation auf spinaler und supraspinaler Ebene bestimmt. Die zentrale Synapse von C- und A δ -Fasern dient als Beispiel für die Erläuterung der Vorgänge der Modulation sensorischer Information. Als Überträgerstoff an der Synapse zwischen dem 1. und 2. sensiblen Neuron fungiert neben verschiedenen Peptiden die Aminosäure Glutamat. Für diese erregende Aminosäure existieren postsynaptisch mehrere Rezeptortypen: der für die normale synaptische Übertragung entscheidende AMPA-Typ und der NMDA-Typ, der bei einer hochfrequenten Erregung ins Spiel kommt und die postsynaptische Erregbarkeit steigert.

Die Synapse hat die Funktion eines Filters, an dessen Modulation zwei Grundvorgänge beteiligt sind: die überproportionale Steigerung der postsynaptischen Erregbarkeit bei Zunahme der Aktionspotentialfrequenz und die Aktivität von Neuronen (deszendierende Bahnen, Interneurone), die - prä- oder postsynaptisch aufgeschaltet - die Erregbarkeit senken. Bei einer Beschädigung der Filterfunktion werden normale sensorische Reize als unverhältnismäßig intensive Signale, wahrgenommen (Allodynie und Hyperalgesie).

Ein Teil der Formen des neuropathischen Schmerzes läßt sich als eine Veränderung der in sensiblen Fasern exprimierten Na⁺-Kanäle und ihres Schaltverhaltens erklären. Bei der höherfrequenten Erregung werden NMDA-Rezeptoren aktiviert und die Na⁺-Konzentration im zweiten Neuron steigt (Abb.1). Eine geringfügige Erhöhung der intrazellulären Na⁺-Konzentration führt zu einer Abnahme der Affinität von Adrenozeptoren und von Opioid-Rezeptoren. Es ergibt sich danach das unselige Dilemma einer Steigerung der Effizienz, mit der einlaufende Signale weitervermittelt werden, und gleichzeitig eines Verlustes der physiologischen Kontrolle durch das antinozizeptive System.

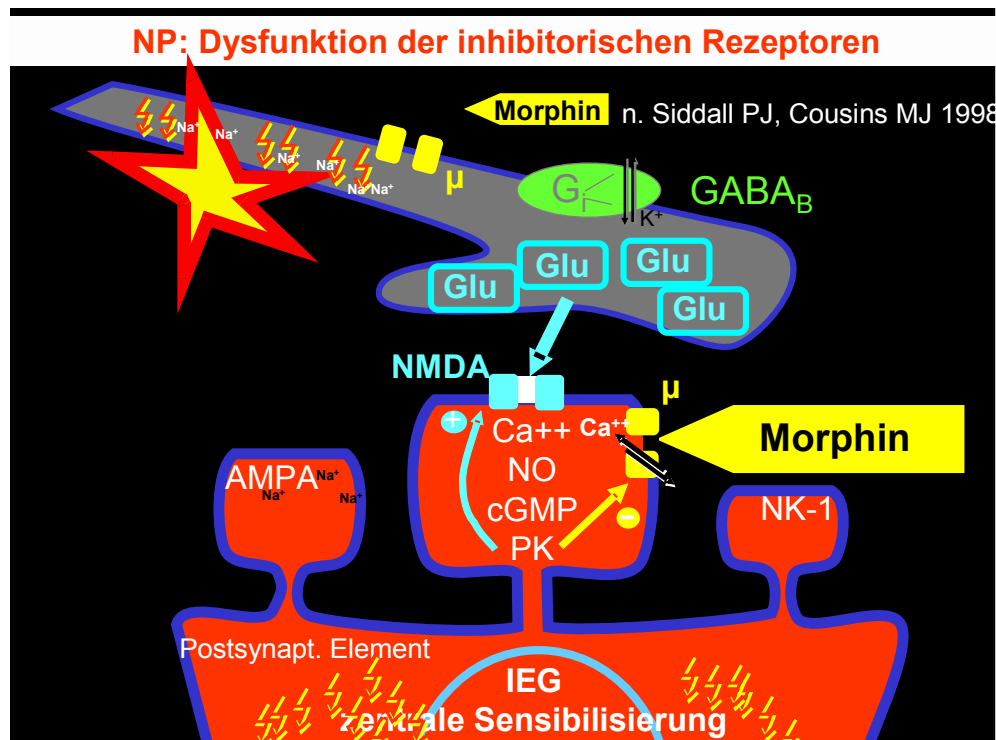


Abb.1: Zentrale Sensibilisierung

Vor diesem pathophysiologischen Hintergrund müßten therapeutische Interventionen im Falle neuropathischer Schmerzen darauf ausgerichtet sein, hochfrequente Erregung des 1. Neurons zu verhindern (frequenzabhängige Blockade des Na⁺-Kanals; Carbamazepin - Blockade des NMDA-Rezeptors; Ketamin - postsynaptische Hyperpolarisation; GABA_B-Mimetikum (Baclofen).

Das gemeinsame Ziel aller Maßnahmen ist die Wiederherstellung der Effizienz des antinocizeptiven Systems.

Eine selektive Beeinflussung der Filterfunktion der sensiblen afferenten Nervenbahnen ist pharmakologisch jedoch nicht möglich. Es kann diskutiert werden, ob z.B. die lokale Reizung von Neuronen GABAerge Fasern spezifisch erfaßt und so die Spirale der Übererregbarkeit - das "wind-up" - durchbrochen werden kann. Dies würde nicht nur das körpereigene antinocizeptive System wieder in seine Funktion einsetzen, sondern darüber hinaus den Patienten einer Behandlung mit klassischen Analgetika zugänglich machen.

Die elektrische Stimulation aufsteigender Bahnen im Hinterstrang (Spinal Cord Stimulation - SCS) hat im Gegensatz zu den pharmakologischen Interventionen nicht notwendigerweise auch systemische Effekte, sondern vermag in Abhängigkeit vom Stimulationsort bevorzugt spinale, GABAerge Neurone zu aktivieren (Abb.2).

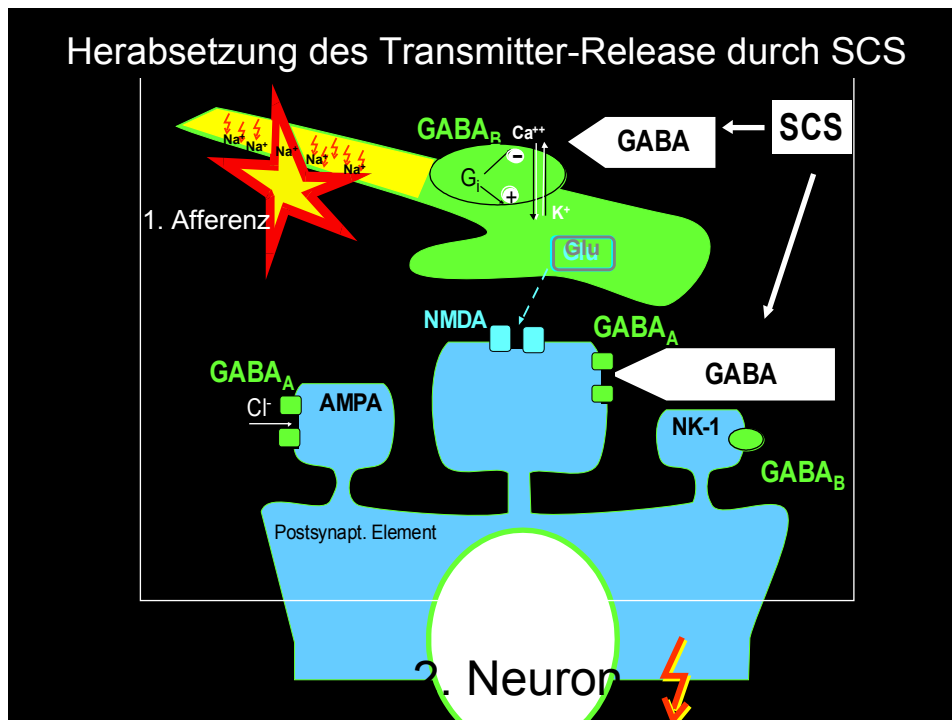


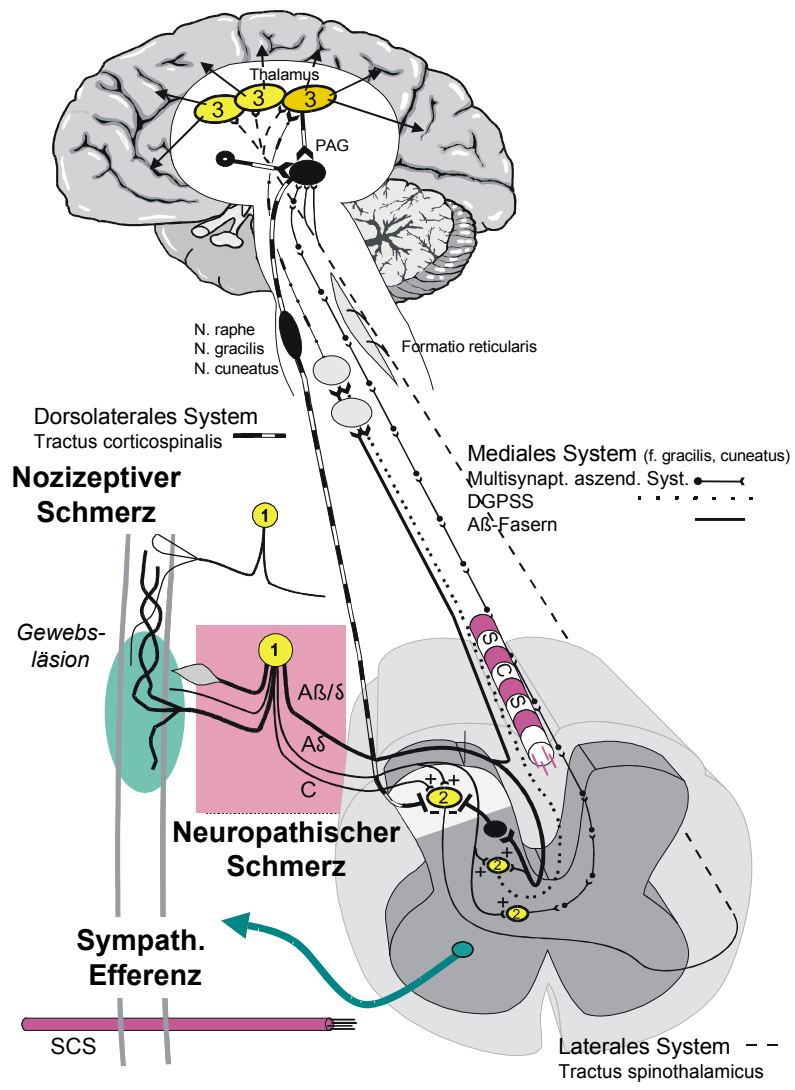
Abb.2: Beeinflussung der Filterfunktion durch lokale Reizung (SCS) von Neuronen GABAerger Fasern

Durch eine verminderte Freisetzung von Glutamat, aber auch anderer Überträgersubstanzen in der spinalen Synapse (z.B. Substanz P) und durch eine verminderte postsynaptische Aktivierung kann so die pathologisch gesteigerte Erregbarkeit normalisiert werden.

Bei der Mehrzahl neuropathischer Schmerzsyndrome :

- Kausalgie
- Chronische Radikulopathie
- inkomplette Plexus - und Nervenläsionen
- postherpetische Neuropathien
- CRPS
- wird für die SCS eine Effizienz von 50 - 80% angegeben. Nach eigenen Beobachtungen kann mit neurostimulatorischen Verfahren eine vollständige Schmerzbefreiung in 36,7% der Fälle und eine Schmerzlinderung über 50% (VAS) bei 48,6% erreicht werden. Kein überzeugender Effekt war bei 16,6% der Fälle zu verzeichnen. Neurostimulatorische Verfahren haben im Vergleich zur Mehrzahl der pharmakologischen Ansätze den Vorteil, dass die Wirkung unmittelbar und nicht erst nach mehrwöchiger Therapie eintritt.

Die theoretischen Überlegungen zu den Mechanismen neuropathischer Schmerzen, die Vielzahl tierexperimenteller Befunde und die mehr oder minder systematischen klinischen Beobachtungen sollten dringend in prospektiven, randomisierten und doppelt blind geführten Untersuchungen überprüft werden, um auch bei der Behandlung neuropathischer Schmerzformen eine Therapie auf Evidenz begründen zu können.



Elektrische Stimulation des Hinterstrangsystems durch epidurale Plazierung einer vierpoligen Elektrode(SCS). Die elektrische Erregung deszendierender A β / δ -Kollateralen führt zu einer segmentalen Aktivierung GABAerger Interneurone. Normalisierung der Übererregbarkeit (Zentrale Sensibilisierung) unter SCS Stimulation durch lokale Reizung von Neuronen GABAerge Fasern, so dass die Spirale - das "wind-up" - durchbrochen werden kann. Dieser Mechanismus setzt das körpereigene antinozizeptive System wieder in seine Funktion ein.

Literatur:

H. Harke, P. Gretenkort, HU. Ladleif, S. Rahman. Spinal cord stimulation in sympathetically maintained complex regional pain syndrome type I with severe disability: A prospective clinical study. European Journal of Pain 9 (2005) 363-373.