

Was ist ein Nozizeptor?

Zusammenfassung

Einleitung: Nozizeptoren sind Sinnesrezeptoren für noxische (den Organismus schädigende oder bedrohende) Stimuli. Sie gehören zu den langsam leitenden Afferenzen der Gruppen III (A δ -) und IV (C-Fasern) und werden funktionell nach ihren Antworteigenschaften bei mechanischer, thermischer und chemischer Stimulation klassifiziert.

Nozizeptoren der Haut: In der Haut unterscheidet man hochschwellige Mechano-Nozizeptoren (high-threshold mechanonociceptors, HTMs), welche vorwiegend von A δ -Fasern gebildet werden, von mechano- und hitzesensiblen Nozizeptoren, die entweder zu den A δ - (A mechano-heat nociceptors, AMHs) oder den C-Afferenzen (C mechano-heat nociceptors, CMHs)

gerechnet werden. Intraneurale Mikrostimulation von nozizeptiven A δ -Fasern der Haut ruft eine scharfe, Stimulation von C-Fasern eine dumpfe Schmerzempfindung hervor.

Nozizeptoren des tiefen Gewebes und der Viszera: A δ - und C-Afferenzen der tiefen Gewebe (Muskeln, Gelenke) werden vorwiegend nach ihrer Mechanosensibilität klassifiziert; hochschwellige Afferenzen sind nur durch noxische mechanische Stimuli erregbar (Spezifitätskonzept der Nozizeption). Obwohl auch ein kleiner Teil der viszeralen Nozizeptoren mechanisch hochschwellig ist, werden die meisten bereits durch normale peristaltische Kontraktionen erregt und folgen somit mehr einem Intensitätskonzept. Eine besondere Klasse von Nozizeptoren stellen mechanisch insensible oder „schlafende“ Nozizeptoren dar. Sie werden erst bei langdauernden noxischen Ereignissen wie z.B. einer Entzündung mechanosensitiv.

Freie Nervenendigungen: Die sog. „freien Nervenendigungen“, die als morphologisches Korrelat der Nozizeptoren angesehen werden, bestehen meist aus Bündeln unmyelinisierter Nervenfasern, welche bäumchenartig verzweigt sind. Mutmaßlich receptive Stellen finden sich entlang der Verzweigungen des gesamten „sensorischen Endbäumchens“. In einem Teil der Nozizeptoren wurden „sensorische“ Neuropeptide wie Substanz P und CGRP nachgewiesen,

welche bei Erregung der Nervenfasern freigesetzt werden und zu einer neurogenen Entzündung mit präkapillärer Vasodilatation und postkapillärer Plasmaextravasation führen.

Schmerztherapie: Mit dem Ziel einer peripher wirkenden Pharmakotherapie von Schmerzen wird experimentell und klinisch versucht, die Aktivität des nozizeptiven Systems auf der Ebene der Nozizeptoren zu hemmen. Zu den direkt oder indirekt am Nozizeptor wirkenden Substanzen gehören steroidale und nicht-steroidale Analgetika, Capsaicin-Analoga, Bradykinin-Antagonisten, Opioide und (im trigeminalen System) 5-HT $_1$ -Agonisten.

Schlüsselwörter

Sinnesrezeptor · Nozisenor · Schmerzempfindung · Freie Nervenendigung · A δ - und C-Fasern · Noxischer Reiz · Polymodaler Nozizeptor · Schlafender Nozizeptor · Chemonozeption · Sensorische Endigung · Rezeptive Abschnitte · Neurogene Entzündung · Antinozizeptive Therapie

Funktionelle Definition und grundsätzliche Eigenschaften von Nozizeptoren

Die Bezeichnung *Nozizeptor*, die sich vom lateinischen Begriff *noxius* (schädlich, verletzend) ableitet, wurde erstmals zu Anfang unseres Jahrhunderts von Sherrington verwendet [122]. Damit postulierte er spezifische Sinnesrezeptoren, deren Erregung beim Menschen zur Schmerzempfindung und zu entsprechenden nozizeptiven Reflexen bei Tieren führt. Sherrington wies bereits auf den speziellen Charakter von noxischen Reizen hin, nämlich daß sie unabhängig von der Art der Stimuli (mechanisch, thermisch, elektrisch) die Integrität des Organismus *bedrohen*

oder zerstören. Es mußte allerdings damals schon klar gewesen sein, daß eine solche Definition von Nozizeptoren sehr eng gefaßt ist, da z.B. mechanische Reize an Schmerzpunkten auf der Haut bereits dann als schmerzhaft empfunden werden, wenn sie noch weit von einer Schädigung des Gewebes entfernt sind [34].

Diese Beobachtung macht den *Warncharakter* des nozizeptiven Systems deutlich und zeigt, daß Nozizeptoren (oder *Nozisenoren*) am besten anhand ihrer funktionellen Bedeutung definiert werden. Eine solche Definition, welche die *diskriminative Funktion* der Nozizeptoren in somatischen Geweben betont, wurde von Burgess und Perl formuliert [15]: Ein Nozizeptor ist ein Sinnesrezeptor, der verläßlich noxische von nicht-noxischen Ereignissen unterscheidet, über die das Zentralnervensystem informiert werden soll. Die Antwort (Impulsfrequenz) eines Nozizeptors steigt typischerweise mit zunehmender Intensität des noxischen Reizes bis zur Schädigung des Gewebes an. Ausgesprochen hochschwellige (Mechano-) Nozisenoren, wie sie z.B. im Gelenk vorkommen (s. unten, [112]), werden zudem erst dann aktiv, wenn der Reiz die nozizeptive Schwelle überschreitet. Typisch niederschwellige Sensoren steigern im Gegensatz dazu ihre Antwort nur bis zur nozizeptiven Schwelle und nicht darüber hinaus [107]. Falls dies doch vorkommt, dann ist der Sinnesrezeptor nicht in der Lage, die noxischen Reize eindeutig zu kodieren und von niederschweligen Reizen (z.B. anderer Bewegungsrichtungen) zu unterscheiden [28].

Spezifitäts- und Intensitätstheorie
Solche für noxische Reize spezifischen Nozisenoren, die vor allem in somatischen Geweben gefunden werden, tru-

Dr. K. Meßlinger
Physiologisches Institut der Universität Würzburg,
Röntgenring 9, D-97070 Würzburg

K. Meßlinger

What is a nociceptor?

Abstract

Introduction: Nociceptors can be defined as sensory receptors that are activated by noxious stimuli that damage or threaten the body's integrity. Nociceptors belong to the slowly conducting afferent A δ and C fibres. They are classified according to their responses to mechanical, thermal, and chemical stimuli.

Skin nociceptors: In the skin, high-threshold mechano-nociceptors (HTMs) and mechano-heat nociceptors of A and C fibres (AMHs and CMHs) are frequently found. CMHs are usually called polymodal C fibres (CPMs) if they also show chemosensitive properties. Sensations of sharp pain are evoked by intraneural microstimulation of nociceptive A δ fibres, whereas stimulation of C fibres causes dull pain sensations.

Nociceptors of deep tissues and viscera: Slowly conducting afferents of deep tissues (muscles, joints) are primarily classified according to their mechanosensitivity. High-threshold afferents in somatic and visceral tissues are specifically activated by noxious mechanical stimuli. Many visceral afferents, however, are already activated by peristaltic contractions encoding the stimulus intensity over a wide range. High proportions of somatic and visceral nociceptors can be excited or sensitised by various irritants and inflammatory mediators such as capsaicin, bradykinin, prostaglandins, leukotrienes, serotonin, histamine, and free radicals. As a special class of nociceptors, mechano-insensitive or „silent“ afferents have been found in nearly all tissues. Silent afferents become mechanosensitive only after long noxious stimulation, e.g., during an inflammation. **Free nerve endings:** „Free nerve endings“, which are regarded as the morphological correlates of nociceptors, usually consist of bundles of unmyelinated fibres. With electron microscopy varicose segments of the sensory axon are visible that are characterised by free areas of axolemma, accumulations of mitochondria and vesicles, and a modified axoplasm. These presumptive receptive sites are periodically arranged along the whole course of the sensory endings at a length of up to several hundred microns. Additionally, the fine sensory endings are branched, forming tree-like structures, and frequently innervate different types of tissues. Studies correlating structure

and function of articular afferents provide evidence for a close relationship between topographical and functional properties of sensory endings. High-threshold afferents (nociceptors) seem to terminate in structures of dense connective tissue. Proportions of nociceptors contain neuropeptides such as substance P and calcitonin gene-related peptide, which are released from the activated nociceptive terminals and cause neurogenic inflammation, including precapillary vasodilatation and postcapillary plasma extravasation.

Pain treatment: Experimental and clinical progress has been achieved in using the nociceptor as a target for chemical antinociception and treatment of pain. Substances that act directly or indirectly on the nociceptor are steroidal and non-steroidal analgesics, capsaicin analogs, bradykinin antagonists, opioids, and (in the trigeminal system) 5-hydroxytryptamine agonists.

Key words

Sensory receptor · Nocisensor · Pain · Free nerve ending · A δ and C fibres · Noxious stimulus · Polymodal nociceptor · Silent nociceptor · Sensitisation · Sensory ending · Receptive sites · Neurogenic inflammation · Antinociception

gen zur Festigung der *Spezifitätstheorie* der Schmerzentstehung bei. Die Spezifitätstheorie geht davon aus, daß das nozizeptive System (wie auch die anderen Sinnessysteme) weitgehend eigenständig ist, daß es also auf allen Ebenen des nozizeptiven Systems spezifische Neurone gibt, die ausschließlich durch noxische Ereignisse (als adäquate Reize für Nozisektoren) aktiviert werden, was schließlich zum Schmerz als eigenständige Sinnesempfindung führt. Im Gegensatz dazu nimmt die *Intensitätstheorie* an, daß ein- und dieselben Sinnesrezeptoren bzw. Nervenbahnen für die Vermittlung nicht-noxischer und noxischer Signale verwendet werden und daß die unterschiedliche Information lediglich durch die Entladungsfrequenz der Neurone kodiert wird. Tatsächlich wurden vor allem in viszeralem Gewebe überwiegend Nozizeptoren gefunden, die eher zu einem Intensitätskonzept passen (s. unten und Diskussion in

[51]). Bei der *Mustertheorie* mit ihren verschiedenen Varianten wird schließlich vermutet, daß noxische Reize in Form spezieller Impulsmuster kodiert werden, welche von den Mustern niederschwelliger Reize abweichen. Die *Kontrollschrankentheorie* („gate-control theory“) soll hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden, obwohl sie nicht auf speziellen Eigenschaften der Nozizeptoren aufbaut. Die „gate-control theory“ in ihrer ursprünglichen Form nimmt an, daß spinale nozizeptive Neurone durch Nozizeptoren getrieben und durch die Erregung dicker nicht-nozizeptiver Afferenzen gehemmt werden [90]. Diese Theorie wurde in wesentlichen Punkten widerlegt [118], bildet aber in modifizierter Form bis heute das theoretische Fundament für eine Reihe schmerzhemmender Methoden [133].

Wie bereits in den genannten Definitionen zum Ausdruck kommt, können Nozizeptoren nicht allein durch ihre physiologischen Eigenschaften definiert werden, sondern müssen daran gemessen werden, inwieweit ihre Erregung zu schmerzhaften Empfindungen oder (im Tierexperiment) zu nozizeptiven Reflexen führt. Wegen der modulierenden Funktion des Zentralnervensystems geht aber die Schmerzempfindung keineswegs immer mit dem Grad der Nozizeptorerregung einher (s. ausführliche Diskussion dieser Problematik bei [41]). Wie bei anderen Sinnesrezeptoren, die aus primären Afferenzen gebildet werden, ist die Aktivität von Nozizeptoren weitgehend unabhängig von der Weitergabe und Verarbeitung der nozizeptiven Information und wird normalerweise nicht durch die nachgeschalteten nozizeptiven Systeme im Zentralnervensystem beeinflusst. Dies ist ein wichtiger Grund dafür, daß man Nozizeptoren unabhängig vom zentralen Nervensystem (z.B. in Narkose), ja unabhängig vom intakten Organismus (z.B. als Organpräparat in vitro) untersuchen kann, ohne wesentliche Unterschiede ihrer Antwortereigenschaften zu erwarten [68, 108].

Funktionelle Klassifizierung von Nozizeptoren in verschiedenen Geweben

Alle Nozizeptoren gehören zu den langsam leitenden Afferenzen mit dünn myelinisierten A δ - (Gruppe III-) und unmyelinisierten C- (Gruppe IV-) Fa-

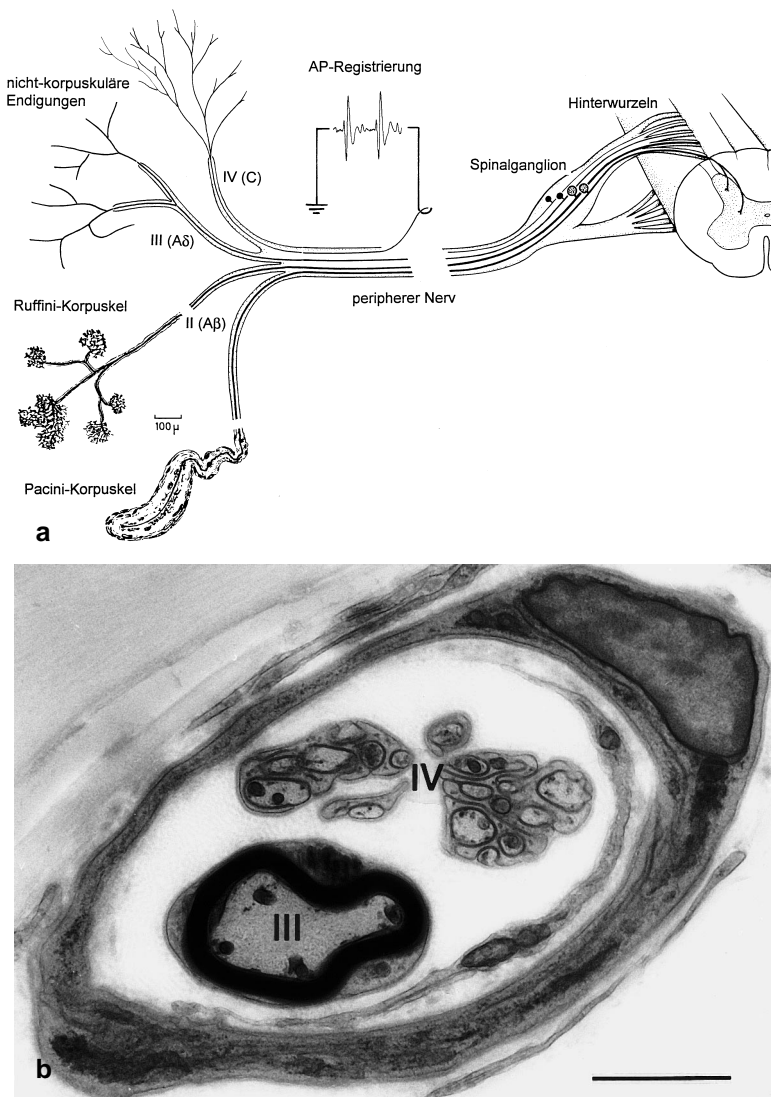


Abb. 1 ▲ Verschiedene Typen sensorischer Endigungen aus primären (somatischen) Afferenzen und Prinzip der elektrophysiologischen Ableitung von peripheren Nervenfasern. Unmyelinisierte Gruppe IV- (C-) Fasern und dünne myelinisierte Gruppe III- (A δ -) Fasern bilden die sog. „freien“ nicht korpuskulären Endigungen, dicke myelinisierte Gruppe II- (A β -) Fasern korpuskuläre Nervenendigungen. Von einzelnen aus peripheren Nerven herauspräparierten Filamenten werden Aktionspotentiale (AP) abgeleitet, deren Impulsfrequenz auf den Erregungszustand der sensorischen Endigungen schließen läßt. Die eingesetzte Halbton-Abbildung zeigt im Querschnitt einen peripheren Nerven, umgeben von einem einschichtigen Perineurium, der eine myelinisierte Gruppe III-Faser und mehrere Remak-Bündel aus Gruppe IV-Fasern enthält. Maßstab: 2 μ m.

sern (s. Abb. 1). Umgekehrt gilt diese Aussage nicht, denn ein großer Anteil der langsam leitenden Afferenzen, insbesondere unter den Gruppe III-Fasern, erwies sich als nicht-nozizeptiv [15]. Solche Sinnesrezeptoren antworten bereits kräftig auf mechanische Reize oder Temperaturänderungen, die für den Menschen eindeutig nicht schmerzhaft sind.

Nozizeptoren der Haut.

Die nozizeptiven Afferenzen der Haut werden einmal nach ihrer Zugehörig-

keit zu A δ - oder C-Fasern eingeteilt, dann nach Modalitäten. Neben den nozizeptiven Hautafferenzen gibt es selbstverständlich viele Typen niederschwelliger Mechano- und Thermosensoren in der Haut, die hier keine Berücksichtigung finden.

Unter den myelinisierten (A δ -) Fasern der Haut wurden zwei Gruppen von Nozizeptoren beschrieben. Die einen sind hochschwellige Mechanosensoren (HTMs, high-threshold mechanoreceptors), die komplexe rezeptive Felder mit multiplen Sinnespunkten be-

sitzen [14] und sowohl in behaarter als auch in unbehaarter Haut vorkommen. (Zur Bestimmung der mechanischen Schwelle werden klassischerweise Druckreize mit von-Frey-Haaren appliziert. Reizstärken über 0,5 g gelten als noxisch, weil sie beim Menschen in der Regel zu Schmerzempfindungen führen [136]). Die HTMs sind zunächst weitgehend spezifisch für noxische mechanische Reize (z.B. Druck, Quetschreize) und antworten erst nach dem Einwirken starker Hitzereize (über 53°C) und Verletzungen im rezeptiven Feld auch auf mäßige Hitze ([19]; s. unten). Sie verhalten sich dann ähnlich wie die Nozizeptoren des zweiten Typs, die nur in der behaarten Haut vorkommen und abgekürzt als AMHs (A-fiber mechano-heat nociceptors) bezeichnet werden. Die AMHs werden durch mechanische Stimuli, Hitzereize über 46°C und auch durch verschiedene noxische Substanzen (s. unten) aktiviert [131]. Bei Primaten werden nach einer neuen Klassifizierung die HTMs als Typ I AMHs und die „klassischen“ AMHs als Typ II AMHs bezeichnet [19]. Während die Typ II Nozizeptoren wahrscheinlich den scharfen „ersten Schmerz“ z.B. bei Hitzestimulierung vermitteln, werden die Typ I Afferenzen für die Hyperalgesie nach noxischen Hitzereizen (Verbrennung) verantwortlich gemacht [30, 93].

Der AMH Nozizeptortyp hat Ähnlichkeit mit den am häufigsten vorkommenden C-Faser-Nozizeptoren (CMHs), die in behaarter und unbehaarter Haut vorkommen [15, 70]. Die CMHs (C-fiber mechano-heat nociceptors) antworten typischerweise auf mäßig bis sehr starke mechanische Reize und noxische Hitze, in der Regel auch auf chemische Irritantien, und werden dann als *polymodale Nozizeptoren* (C-fiber polymodal nociceptors, CPMs) bezeichnet [11]. Ihre rezeptiven Felder sind häufig nur 1–2 mm im Durchmesser, können aber bei Primaten auch mehrere Zentimeter messen [128]. Einige dieser C-Faser-Nozizeptoren werden bevorzugt (wenn auch nicht ausschließlich) durch mechanische Stimuli, Hitze, Kälte oder chemische Stimuli erregt und erscheinen dann eher modalitätsspezifisch (Literatur bei [131]), d.h. die Polymodalität der C-Fasern ist unterschiedlich stark ausgeprägt.

Polymodale Nozizeptoren der Haut lassen sich durch eine Vielzahl chemi-

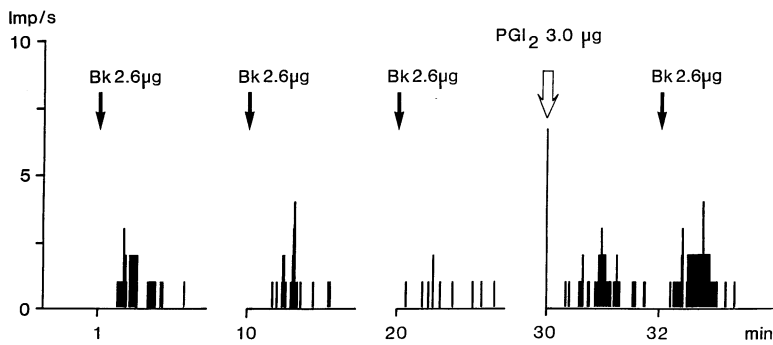


Abb. 2 ▲ Beispiel für die Erregung einer mechanisch hochschwelligigen Gruppe III-Faser im Kniegelenk der Katze (Gelenknozizeptor) durch gelenknahe i. a. Bolusinjektion von Bradykinin (Bk) und Prostaglandin I₂ (PGI₂), dargestellt als Impuls-Zeit-Histogramm. Bei wiederholter Gabe von Bk nimmt die Antwort des Nozizeptors ab (Tachyphylaxie). Nach Injektion von PGI₂ (welches hier selbst erregend wirkt) ist die Antwort auf Bk stärker als am Anfang (Sensibilisierung).

scher Stimuli erregen oder sensibilisieren, die in der Regel auch schmerzhaft sind oder Hyperalgesie auslösen [39]. Neben den „klassischen“ Entzündungsmediatoren Bradykinin, Serotonin und Histamin sowie verschiedenen Eicosanoiden (Prostaglandin E₂ und I₂, 8(R),15(S)-diHETE) [7, 73, 77] wurden auch andere unter pathologischen Bedingungen verstärkt produzierte Substanzen wie Leukotriene [89], Cholinester (z.B. Azetylcholin) [20], Stickstoffoxid [63], Sauerstoffradikale [62] sowie die Neurotoxine Capsaicin [72] (s. unten) und Senföl [61] getestet. Eine Kombination von „klassischen“ Mediatoren, die den Verhältnissen in entzündlichen Infiltraten nahekommt, eignet sich besonders gut, um die chemosensiblen Nozizeptoren der Haut nahezu quantitativ zu stimulieren [60]. Ein weiterer wichtiger chemischer Stimulus sind Protonen, die bei Schwellenwerten von pH 6,9–pH 6,1 auf Hautnozizeptoren bereits erregend wirken [124]. Besonders effektiv, weil synergistisch wirksam, ist die pH-Erniedrigung in Kombination mit Entzündungsmediatoren [40]. Bemerkenswert ist dabei auch, daß die Kombination eine Tachyphylaxie (s. Abb. 2) verhindert, die bei wiederholter Applikation von einigen Entzündungsmediatoren auftritt.

Zusammenfassend lassen sich grundsätzlich zwei Gruppen von Hautnozizeptoren unterscheiden, nämlich die weitgehend modalitätsspezifischen Mechano-Nozizeptoren, die in erster Linie auf Aδ-Fasern beschränkt sind, und die weitgehend unspezifischen polymodalen Nozizeptoren, die unter den Aδ- und vor allem den C-Fasern weit

verbreitet sind. Diese Grobeinteilung wie auch die feinere Nozizeptor-Klassifizierung wurden im Prinzip durch die Technik der intraneuralen Mikrostimulation und Mikroneurographie am Menschen glänzend bestätigt (Übersicht in [129]). Intraneurale Stimulation von C-Fasern ruft einen dumpfen Schmerz hervor, der unscharf in das relativ große rezeptive Feld derselben Faser projiziert wird [105]. Stimulation von Aδ-Fasern führt zu einer gut lokalisierbaren scharfen Schmerzempfindung. Die Stärke der Schmerzempfindung läßt sich am besten mit der Anzahl der Entladungen der nozizeptiven Nervenfasern korrelieren [83].

Nozizeptoren der tiefen Gewebe.

Die Nomenklatur der Hautnozizeptoren, die sich vor allem auf die Hitzesensibilität stützt, ist auf die Nozizeptoren der tiefen Gewebe (Muskulatur, Gelenkkapsel, Sehnen und Bänder) nicht anwendbar, da Hitzereize hier kaum adäquat sind und deshalb nur in Ausnah-

mefällen getestet wurden [67]. Aber auch ohne diese Einschränkung sind so klare funktionelle Unterschiede wie in der Haut bei nozizeptiven Gruppe III- (Aδ-) und Gruppe IV- (C-) Fasern in den tiefen Geweben nicht erkennbar. Die Mechanosensibilität ist das entscheidende Kriterium für die grundsätzliche Einteilung von Afferenzen der tiefen Gewebe in niederschwellige Mechanosensoren und hochschwellige Nozizeptoren.

Die Mechanosensibilität von Muskelafferenzen wurde entweder durch Dehnung oder durch lokalen Druck geprüft [58, 67]. Der Anteil der hochschwelligeren Afferenzen war dabei unter den Gruppe IV-Fasern wesentlich größer als unter den Gruppe III-Fasern. Zur Überprüfung der Chemosensibilität wurden die „klassischen“ Entzündungsmediatoren Bradykinin, Serotonin und Histamin als exzitatorische Stimuli verwendet [33, 92]. Dabei antwortete ein Teil der nozizeptiven Muskelafferenzen sowohl auf mechanische als auch auf chemische Stimuli, andere aber nur auf eine der beiden Modalitäten. Gelegentlich wurden auch durch Hitze aktivierbare polymodale Muskelafferenzen mit hohen mechanischen Schwellen beschrieben [67]. Ischämie ist wahrscheinlich einer der wichtigsten Stimuli für eine bestimmte Gruppe von Muskel-Nozizeptoren, die insbesondere durch Kontraktion unter ischämischen Bedingungen erregt werden, d.h. Ischämie sensibilisiert für mechanische Stimuli. (Ischämische Kontraktionen sind auch beim Menschen stark schmerzhaft.) Der Vorgang könnte auf einer Freisetzung von algetischen Mediatoren oder auf der begleitenden pH-Absenkung beruhen (s. Diskussion in [91]).

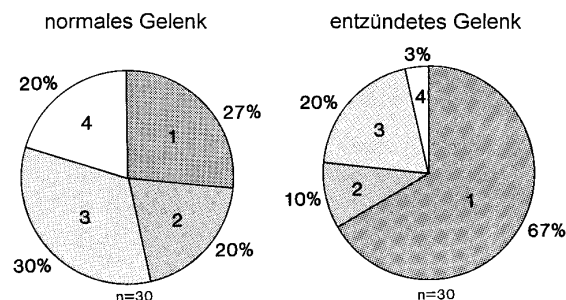


Abb. 3 ▲ Anteil der Afferenzen verschiedener Bewegungsempfindlichkeit an einer Population langsam leitender Gelenkafferenzen im normalen und im experimentell entzündeten Knie der Katze. Nach Entzündung wird ein Großteil der Afferenzen niederschwellig. 1: durch normale Bewegungen erregt; 2: durch normale Bewegungen nur schwach erregt; 3: nur durch noxische Bewegungen erregt; 4: durch Bewegungen nicht erregbar

Die Afferenzen des Kniegelenks (Gelenkkapsel, Sehnen, Bänder) wurden in unserer Arbeitsgruppe vorwiegend nach ihrer Bewegungsempfindlichkeit klassifiziert (s. Abb. 3) [113]. Niederschwellige Afferenzen antworten bereits auf normale (nicht-noxische) passive Bewegungen im Gelenk, mechanisch hochschwellige Afferenzen erst bei (noxischer) Überdehnung oder Verdrehung des Gelenks („klassische Nozizeptoren“). Dazwischen gibt es eine Gruppe von Afferenzen, die bei nicht-noxischer Bewegung nur wenig, aber bei noxischer Bewegung kräftig aktiviert werden. Andere reagieren überhaupt nicht auf Bewegungen, obwohl sich ein rezeptives Feld im Kniegelenk findet. Ein großer Teil der langsam leitenden Gelenkafferenzen ist durch chemische Stimuli (Entzündungsmediatoren wie Bradykinin, Prostaglandin E₂ und I₂, Serotonin, Histamin) erregbar (Abb. 2), wobei das Spektrum der Afferenzen bezüglich ihrer Sensibilität für die einzelnen Substanzen nicht übereinstimmt [47, 55, 115, 117]. Bradykinin erregt z.B. überwiegend hochschwellige, die Prostaglandine überwiegend niederschwellige Afferenzen.

Die Kombination von Entzündungsmediatoren (z.B. Bradykinin unmittelbar nach Prostaglandin) kann wesentlich effektiver sein als die Einzelsubstanzen (Abb. 2; s. unten) was an verschiedenen Gelenken wie auch im Muskel gezeigt wurde [12, 91, 117]. Die chemisch aktivierbaren mechanorezeptiven Noziseptoren im Muskel- und Gelenkgewebe sind wahrscheinlich den polymodalen Noziseptoren aus anderen Geweben vergleichbar. Wie in der Haut wird also auch in den tiefen Geweben eine grobe Zweiteilung in *spezifisch mechanosensitive* und *polymodale Nozizeptoren* erkennbar.

Viszerale Nozizeptoren.

Die Existenz spezifischer viszeraler Nozizeptoren war mangels experimenteller Befunde vor allem wegen der Schwierigkeit, spezifische noxische Reize in den Viszera zu applizieren, lange Zeit umstritten. Spinale viszerale Afferenzen, die vorwiegend mit sympathischen Nerven verlaufen, schienen eher einen weiten Bereich von Intensitäten bis in den noxischen Bereich hinein zu kodieren, d.h. ent-

sprechend der Intensitätstheorie für die Meldung sowohl von nicht-noxischen Reizbedingungen als auch noxischen Stimuli verantwortlich zu sein. Noch ist es denkbar, daß mehrere neuronale Mechanismen nebeneinander existieren, die teils nach dem Spezifitäts- und teils nach dem Intensitätsprinzip arbeiten. (Ausführliche Darstellungen dieser Problematik finden sich bei [23, 51, 104].) Mittlerweile wurden aber in vielen viszerale Organen neben solchen „wide-dynamic-range“ Mechanorezeptoren auch mechanisch hochschwellige Nozizeptoren mit langsam leitenden (myelinisierten und unmyelinisierten) Nervenfasern beschrieben [10, 68, 120]. Z.B. gibt es in der Harnblase einen kleinen Prozentsatz von Afferenzen, die unter normalen (nicht-entzündlichen) Zuständen eindeutig nur durch noxische mechanische Stimuli (z.B. durch hohen intraluminalen Druck) aktivierbar sind [37]. Am Ureter (in vitro) wurden unter den unmyelinisierten Afferenzen sogar weit weniger Vertreter gefunden, die durch normale peristaltische Kontraktionen erregbar waren als solche, die nur durch kräftige Dehnung (wie durch einen Nierenstein) aktiviert werden konnten; diese zeigten nach der noxischen Stimulierung bemerkenswert lange Nachentladungen [24]. Die meisten viszeralen Nozizeptoren lassen sich auch durch chemische Substanzen wie Bradykinin, Serotonin, Prostaglandine und Capsaicin erregen oder sensibilisieren und stehen daher den *polymodalen Nozizeptoren* anderer Organe nahe [69, 82, 99, 121]. Wahrscheinlich ist auch Hypoxie ein wichtiger nozizeptiver Stimulus für viszerale Nozizeptoren [24, 81].

Trigeminale Nozizeptoren.

Eine Vielzahl von Organen (Gesichtshaut und -muskulatur, Auge, Zähne, Hirnhäute usw.) wird von Afferenzen des Trigeminus innerviert, wobei die Innervierungsdichte zum Teil außerordentlich hoch ist. Die Besonderheit des trigeminalen Systems liegt darin, daß in einigen Geweben (Cornea, Zahnpulpa, Dura mater) praktisch keine anderen Empfindungen als Schmerzen ausgelöst werden können, so daß sich die Frage stellt, ob dort überhaupt andere Sensoren als Nozizeptoren vorhanden sind. In der Cornea wurden sowohl spe-

zifisch mechanosensitive (A δ -) Afferenzen als auch polymodale (A δ - und C-) Nozizeptoren beschrieben, die auf mechanische, thermische und chemische Stimuli antworten [9, 35, 127]. Letztere sind besonders sensibel für Reize mit niedrigem pH [8].

Mechano-insensitive Nozizeptoren.

Eine besondere Klasse von Nozizeptoren wurde erst in den letzten Jahren entdeckt und zuerst im Kniegelenk beschrieben [116]. Es sind mechano-insensitive, „stumme“ oder „schlafende“ Nozizeptoren, die primär durch keine mechanischen Stimuli erregt werden können, sondern erst unter sensibilisierenden Bedingungen wie einer Entzündung mechanosensitiv werden (s. unten; [114]). Zunehmend wurden solche „stummen“ Nozizeptoren in den letzten Jahren auch in anderen Geweben wie in der Harnblase [37], dem Colon [52] und der Haut gefunden [38, 94]. Durch mikroneurographische Techniken konnten stumme Afferenzen, die durch Injektion von Irritantien mechanosensitiv wurden, inzwischen auch beim Menschen nachgewiesen werden [129, 130].

Sensibilisierung von Nozizeptoren

Viele Nozizeptoren können durch noxische Reize sensibilisiert werden, und zwar insbesondere durch Hitze, irritierende und inflammatorische Substanzen, seltener durch mechanische Stimuli. Möglicherweise beruht auch die Sensibilisierung durch Hitze auf der Freisetzung von Entzündungsmediatoren [66]. Sensibilisierung führt zur Schwellenerniedrigung (für mechanische Reize oder Hitzereize) und häufig zu einer Vergrößerung des rezeptiven Felds [131]. Verschiedene Nozizeptortypen reagieren unterschiedlich auf sensibilisierende Reize. In der Haut sind z.B. typischerweise die polymodalen Nozizeptoren (AMHs und CMHs) insbesondere für Hitze sensibilisierbar (Übersicht in [131]). Im Muskel werden durch Bradykinin nur hochschwellige langsam leitende mechanosensitive Afferenzen (klassische Nozizeptoren) sensibilisiert [91]. Im Kniegelenk werden durch Prostaglandin I₂ für Bewegungen überwiegend niederschwellige, für Bradykinin aber überwiegend hochschwellige Afferenzen sensibilisiert [117] (Abb. 2). Sensibilisierung erstreckt sich

häufig auch nur auf einen Teilaspekt der Nozizeptorfunktion. Manche Nozizeptoren im Muskel werden z.B. nur für Streck- und Kontraktionsreize sensibilisiert, andere nur für lokalen Druck [92].

Verletzungen, Infektionen und Entzündungen sind die pathophysiologisch relevanten Situationen für die Sensibilisierung von Nozizeptoren. Dabei entstehen nicht nur die bereits erwähnten Entzündungsmediatoren, sondern mit der Aktivierung des Immunsystems auch eine Vielzahl weiterer hyperalgetisch wirkender Mediatoren wie z.B. NO, Leukotriene, Interleukine (IL-1, IL-6 und IL-8) und der Tumor-Nekrosefaktor, die im Verein mit einer gesteigerten Produktion von Neuropeptiden und Nervenwachstumsfaktoren alle zur Sensibilisierung von Nozizeptoren beitragen können [78, 134] (s.a. Abb. 5). Die Zytokine sind in ihrer Wirkung auf Nozizeptoren bisher noch kaum untersucht, aber es besteht kein Zweifel an der intensiven Wechselwirkung von Immunsystem und dem peripheren nozizeptiven System (s.a. [125]). Immerhin gibt es eine Reihe von Entzündungsmodellen, die bei der Erforschung dieser Zusammenhänge eingesetzt werden können. Eines der am besten untersuchten Tiermodelle, in dem die Veränderungen des Entladungsverhaltens nozizeptiver Afferenzen bei experimenteller Entzündung untersucht wurde, ist das Kniegelenk der Katze (Übersicht in [112]). Injektion von Kaolin und Carrageenin in das Gelenk führt innerhalb weniger Stunden zum signifikanten Anstieg der Entladungsrates feiner Gelenkafferenzen [114]. Der Anteil der spontanaktiven Gruppe III und Gruppe IV-Afferenzen steigt von etwa 1/3 auf über 3/4. Das gesamte Spektrum der Afferenzen verschiebt sich zugunsten niedriger Bewegungskategorien, d.h. der Anteil der niederschweligen Afferenzen wird deutlich höher (Abb. 3). Selbst primär mechano-insensitive Nozizeptoren antworten nun zum Teil heftig auf nicht-noxische mechanische Stimuli wie einfache Gelenkbewegungen [116]. Diese Sensibilisierung gilt aber nicht für alle Reize, sondern ist auch hier selektiv. Eine Gelenkentzündung bewirkt z.B. keine Sensibilisierung der Afferenzen für Bradykinin [96].

Struktureigenschaften der sog. freien Nervenendigungen und ihre mögliche funktionelle Bedeutung

Bereits im letzten Jahrhundert wurden durch einfache histologische Färbemethoden feine (nicht-korpuskuläre) Endigungen von Nervenfasern dargestellt und als „freie Nervenendigungen“ bezeichnet [59] (s. Abb. 1). Die wohl genaueste lichtmikroskopische Untersuchung feiner versilberter Muskelaferenzen stammt von Stacey [123]; er beschrieb die freien Nervenendigungen als marklose Einzelfasern, die aus Bündeln markhaltiger und markloser Nervenfasern entspringen. Elektronenmikroskopische Untersuchungen in verschiedenen Geweben zeigen, daß die „freien Nervenendigungen“ unmyelinisierter Fasern in der Regel aus Remakbündeln bestehen, d.h. aus mehreren Gruppe IV-Axonon, die von derselben Schwannzelle umschlossen sind [3, 18, 21, 65]. Im Gegensatz dazu enthalten die meisten Gruppe III-Endigungen nur ein einziges sensorisches Axon [43, 103]. Eine genaue dreidimensionale Rekonstruktion feiner afferenter Endigungen mit ihren mutmaßlichen rezeptiven Strukturen wurde bisher nur in tiefen somatischen Geweben (Kniegelenk und Achillessehne) durchgeführt [2, 43, 45]. Einzelschnitte aus vielen anderen somatischen und trigeminalen Geweben (z.B. aus der Haut [21, 65, 102], der Cornea [50], dem Periodontium [17], dem Trommelfell [137] und den Hirnhäuten [2, 95]) sind jedoch mit diesen Befunden in weitgehender Übereinstimmung, so daß die hier beschriebenen Merkmale feiner sensorischer Endigungen durchaus verallgemeinert werden dürfen. Über die Struktur feiner afferenter Endigungen in viszeralem Gewebe ist dagegen noch vergleichsweise wenig bekannt [27, 64].

Ultrastruktur der rezeptiven Abschnitte feiner sensorischer Endigungen.

Sensorische Endigungen von Gruppe III- und Gruppe IV-Fasern bilden (im Unterschied zu den präterminalen dünnen Faserabschnitten) eine feine variköse Struktur aus [87, 95]. Bei Serienschchnitt-Rekonstruktionen wurde ersichtlich, daß diese Struktur durch periodische Auftreibungen des sensorischen Axons verursacht ist (s. Abb. 5) [43]. Das sensorische Axon ist dort nicht mehr vollständig von der

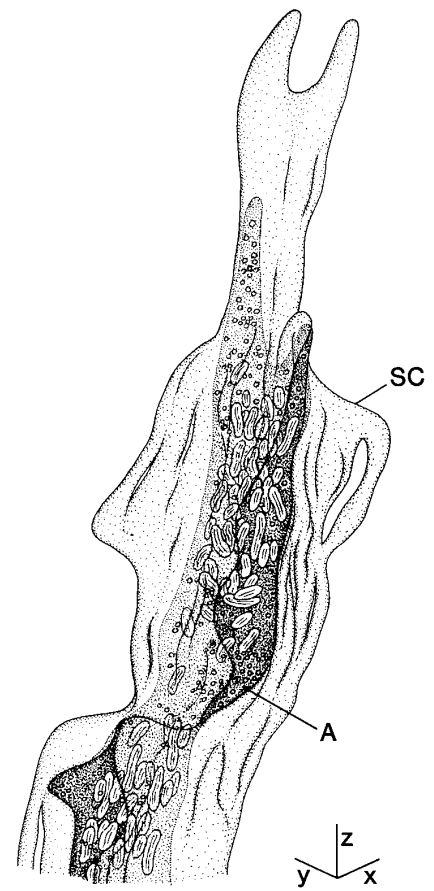


Abb. 4 ▲ Endast einer Gruppe III-Faser im Kniegelenk der Katze. Die auf Serienschritten beruhende Rekonstruktion zeigt die beiden letzten Verdickungen des sensorischen Axons (A), die mit Mitochondrien und Vesikeln gefüllt sind. Teile der Axolemm sind „frei“, d.h. nicht von der terminalen Schwannzelle (SC) bedeckt (freie Flächen dunkel punktiert). Maßstab für x-, y- und z-Richtung: 1 µm.

Schwannzelle umgeschlossen, sondern zeigt „freie Flächen“, an denen das Axolemm mit seiner Basallamina direkt an die Umgebung angrenzt (Abb. 4). Das darunterliegende Axoplasma hat eine feinfilamentäre Struktur, die „Rezeptormatrix“ genannt wurde [1]. Innerhalb der axonalen Auftreibungen sind Mitochondrien, häufig auch Glykogengranula und Vesikel, angehäuft (Abb. 4). Diese Kombination von Merkmalen deutet darauf hin, daß es sich bei den Axonverdickungen um physiologisch aktive Zonen handelt, die als die rezeptiven Stellen der sensorischen Endigungen angesehen werden [1, 25]. In einigen axonalen Endabschnitten, besonders ausgeprägt in viszeralem Gewebe [27], findet man auch Ansammlungen von

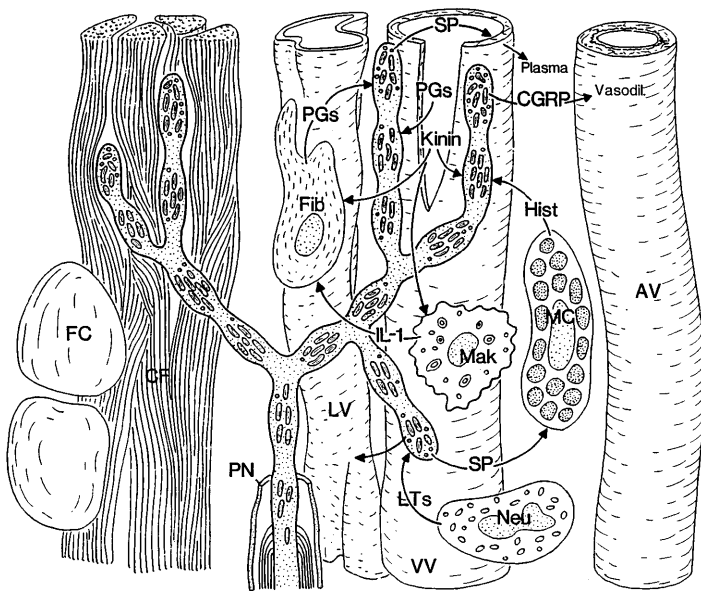


Abb. 5 ▲ Schema einer feinen sensorischen Endigung im tiefen Gewebe und hypothetische chemorezeptive Wechselwirkungen mit der Umgebung im entzündeten Zustand. Die Gruppe III-Endigung zweigt sich nach dem Verlassen des Perineuriums (PN) in mehrere Äste auf, welche periodische Verdickungen des sensorischen Axons mit Anhäufungen von Mitochondrien und Vesikeln aufweisen (Schwanzellen nicht dargestellt). Die Äste dieses sensorischen Endbäumchens ziehen zu verschiedenen Gewebestrukturen wie kollagene Faserbündel (CF) und Fettzellen (FC), arterielle (AV), venöse (VV) und lymphatische Gefäße (LV). Kinine (z.B. Bradykinin), Prostaglandine (PGs) und Leukotriene (LTs) wirken teils direkt auf die rezeptiven Strukturen der sensorischen Endigung, teils indirekt über die Freisetzung von noxischen Substanzen und anderen Mediatoren (z.B. Interleukin-1, IL-1) aus Fibroblasten (Fib), Makrophagen (Mak) und neutrophilen Granulozyten (Neu). Aus der aktivierten sensorischen Endigung freigesetzte Neuropeptide wie Substanz P (SP) und CGRP bewirken Degranulation Mastzellen (MC) und Freisetzung von Histamin (Hist), arterielle Vasodilatation und venöse Plasmaextravasation (neurogene Entzündung).

großen granulierten Vesikeln, die wahrscheinlich Neuropeptide enthalten (s. unten).

Struktur sensorischer Endbäumchen und polymodales Verhalten.

Die beschriebenen mutmaßlichen rezeptiven Abschnitte finden sich entlang der gesamten sensorischen Endigung auf einer Länge von bis zu mehreren hundert Mikrometern [43]. Funktional bedeutet dies, daß ein Nozizeptor ein relativ ausgedehntes Gebilde darstellt, das an vielen Stellen erregt werden kann. Zudem sind alle bisher genauer untersuchten sensorischen Endigungen von Gruppe III- und Gruppe IV-Fasern mehrfach verzweigt (s. Abb. 5) [3, 21, 44, 110, 123], auch können sich feine afferente Fasern bereits im präterminalen (bei Gruppe III-Fasern im myelinisierten) konduktiven Abschnitt, d.h. in peripheren Nerven, verzweigen [74, 88] und mehrere *sensorische Endbäumchen* ausbilden. Dies ist möglicherweise das morphologische Korrelat zu

multiplen rezeptiven Feldern, die man bei elektrophysiologischen Untersuchungen findet. Verschiedene Endigungen ein- und derselben Nervenfasern können sogar unterschiedliche Gewebe innervieren, was eine wichtige morphologische Voraussetzung für das polymodale Verhalten von Nozizeptoren sein könnte.

Struktur-Funktionsuntersuchungen an Noziseptoren.

Die geschilderten morphologischen Untersuchungen geben uns keine Auskunft darüber, ob es spezifische Strukturen gibt, die für den nozizeptiven Charakter von sensorischen Endigungen verantwortlich sind oder diesen kennzeichnen. Versuche, diese Frage zu beantworten, wurden in unserer Arbeitsgruppe an der Gelenkinnervierung [97] und von Kruger et al. an der afferenten Innervierung der Testes durchgeführt [64]. In beiden Fällen wurden die rezeptiven Felder von feinen nozizeptiven bzw. niederschweligen Afferenzen nach elektrophysiologi-

scher Charakterisierung markiert und danach histologisch und elektronenoptisch nach sensorischen Endigungen durchsucht. Die bisherigen Ergebnisse sowohl unserer Untersuchungen als auch der von Kruger et al. liefern keine Anhaltspunkte dafür, daß sich nozizeptive Endigungen in ihrer Feinstruktur von anderen nicht-nozizeptiven „freien Nervenendigungen“ unterscheiden. Nach unseren Untersuchungen deutet jedoch vieles darauf hin, daß die *Topographie* der Endigungen mit ihrer physiologischen Funktion korreliert sein könnte. So fanden sich die Endigungen von mechanisch hochschwelligeren Afferenzen vorwiegend in Strukturen aus dichtem kollagenem Bindegewebe (z.B. Stratum fibrosum der Gelenkkapsel), während die Endigungen niederschwelliger Fasern gewöhnlich im weichen Bindegewebe lokalisiert waren. In der Haut könnte die Verankerung hochschwelliger sensorischer Endigungen an Keratinozyten der Epidermis ein entsprechendes festes bindegewebiges Substrat darstellen [65].

Effektorische Funktion von Nozizeptoren

In der Zeit um die Jahrhundertwende beobachtete der Physiologe Bayliss, daß durch antidrome elektrische Stimulierung von dorsalen Nervenwurzeln eine Vasodilatation in dem Hautbereich auftritt, der von den zugehörigen afferenten Nerven versorgt wird [5]. Später wurde gezeigt, daß diese antidrome Vasodilatation von C-Fasern abhängt und daß zu ihrer Auslösung noxische Reize nötig sind [22, 48]. In den 30er Jahren studierte Lewis die im Umkreis von Verletzungen auftretenden Hautreaktionen („triple response“) und führte sie auf „Axonreflexe“ zurück [79, 80]. Einen wesentlichen Schritt weiter bei der Aufklärung dieser *neurogenen Entzündungsvorgänge* kam man schließlich durch die Entdeckung des Capsaicin, mit dem weitgehend selektiv nozizeptive C-Fasern aktiviert, aber auch ausgeschaltet werden können [54]. Als Mediatoren der neurogenen Entzündung wurden in den 70er Jahren zuerst Substanz P, später andere Neuropeptide wie Neurokinin A und CGRP gefunden [76].

Elektrophysiologische Messungen zeigten, daß Vasodilatation durch Sti-

mulierung von A δ - und C-Fasern, Plasmaextravasation nur durch C-Fasern ausgelöst wird [53]. Offensichtlich sind dabei vor allem die polymodalen C-Fasern involviert [56]. Die unterschiedlichen Wirkungen scheinen von den freigesetzten Neuropeptiden abzuhängen. Während CGRP vor allem für eine erhöhte Durchblutung im neurogen entzündeten Gewebe verantwortlich ist [31, 71], scheint die Hauptwirkung von Substanz P in der erhöhten Gefäßpermeabilität und der Aktivierung von Mastzellen zu bestehen (s. auch Abb. 5) [101].

Immunzytochemische Untersuchungen zeigen, daß eine dichte Innervierung mit Neuropeptid-immunreaktiven Nervenfasern vor allem in Geweben mit einer hohen Nozizeptordichte vorkommt, wie z.B. der Cornea, der Zahnpulpa oder der Dura mater [49, 95]. Aus anderen Untersuchungen ging hervor, daß das Spektrum der Afferenzen, die bestimmte Neuropeptide (alleine oder kolokalisiert) enthalten, für jedes dieser Neuropeptide unterschiedlich ist [119]. Kombinierte Struktur-Funktionsuntersuchungen an Spinalganglienzellen deuten darauf hin, daß Substanz P nahezu ausschließlich in kleinen Neuronen mit langsam leitenden afferenten Fasern vorkommt, aber weitaus nicht in allen diesen Neuronen, so daß Substanz P als Marker nur für einen Teil der nozizeptiven Afferenzen gelten kann [75].

Der Nozizeptor als Angriffspunkt für pharmakologische Schmerztherapie

Es liegt natürlich nahe, dort nach Ansatzmöglichkeiten einer pharmakologischen Beeinflussung von Schmerzen zu suchen, wo der nozizeptive Prozeß seinen Anfang nimmt, nämlich am Nozizeptor selbst. Dabei scheint es sinnvoll, möglichst frühzeitig in das nozizeptive Geschehen einzugreifen, bevor zentrale Sensibilisierungsvorgänge zu einer Abkopplung der zentralen von den peripheren nozizeptiven Prozessen und damit zu einer Chronifizierung geführt haben.

Von experimenteller Seite sind verschiedene Wege beschritten worden, um die Aktivierung und Sensibilisierung von Nozizeptoren zu hemmen und damit Möglichkeiten für pharmakotherapeutische Ansätze aufzuzeigen. Die Vielfalt und Komplexität der pri-

mären und sekundären chemorezeptiven Prozesse am Nozizeptor ist aber bisher noch kaum verstanden (s. Abb. 5). Hier sollen nur einige Prinzipien genannt werden, für die eine Wirkung auf die direkten oder indirekten chemorezeptiven Vorgänge am Nozizeptor sehr wahrscheinlich ist.

Bradykinin-Antagonisten

Die „klassischen“ Mediatoren wie das Bradykinin spielen bei akuten entzündlichen Prozessen wahrscheinlich eine große Rolle, da sich ihre nozizeptive Wirkung bei Kombination mit anderen Mediatoren potenzieren kann (s. oben). Antagonisten des Bradykinin wurden gezielt synthetisiert und eingesetzt, um die starke inflammatorische und algetische Wirkung dieses Polypeptids zu hemmen [13, 109]. Die Untersuchungen konzentrierten sich dabei auf Antagonisten des B₂-Rezeptors, die bei einigen experimentellen Ansätzen eine beträchtliche antinozizeptive Wirkung zeigten [98, 106, 135], in anderen Präparaten aber weitgehend wirkungslos blieben [57].

Capsaicin-Analoga

Welchen Beitrag die neurogene Entzündung zu den nozizeptiven Prozessen leistet, ist noch nicht vollständig geklärt. Neuropeptide scheinen keine große Rolle bei der direkten Aktivierung oder Sensibilisierung von Nozizeptoren zu spielen, können aber indirekt durch Freisetzung anderer Mediatoren wie Prostaglandine oder Serotonin in das nozizeptive Geschehen eingebunden sein [49, 85]. Capsaicin sowie Capsaicin-Analoga wurden experimentell und klinisch auf ihren (dosisabhängigen) nozizeptiven und antinozizeptiven Effekt hin untersucht [42, 84]. In geeigneter (hoher) Dosierung können sie bei lokaler Anwendung, z.B. als Cremes, zur Blockierung nozizeptiver Afferenzen und der neurogenen Entzündung führen [29]. Der schmerztherapeutische Effekt scheint schließlich auch darauf zu beruhen, daß die Produktion von Entzündungsmediatoren, insbesondere der Zytokine, verringert wird [134].

Nicht-steroidale Antiphlogistika

Nicht-steroidale Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) wie Acetylsalizylsäure, Indomethacin oder das neuere Ibuprofen

gehören zu den am längsten bekannten Analgetika, doch ihr Wirkungsmechanismus ist noch immer nicht vollständig aufgeklärt. Sicher ist, daß diese Substanzen die beiden Formen der Cyclooxygenase (COX-1 und COX-2) hemmen und so die Produktion von Prostaglandinen blockieren. Möglicherweise greifen die NSAIDs auch in die Transkription der Genprodukte für Entzündungsmediatoren, insbesondere der Zytokine, ein (Übersicht in [132]). Die periphere antinozizeptive Wirkung konnte elektrophysiologisch z.B. an Arthritismodellen nachgewiesen werden, wobei der Zeitverlauf gut mit dem klinischen Zeitgang der Schmerzabnahme übereinstimmt [36, 46]. Einen ähnlichen Effekt wie die NSAIDs haben auch die Adrenocorticosteroide, welche durch die Hemmung der Phospholipase A₂ die Synthese und Freisetzung von Prostaglandinen, Thromboxan und Leukotrienen blockieren [32, 132].

Serotonin-Agonisten

Große Bedeutung bei der Erforschung der nozizeptiven Grundlagen und der Therapie des Migräneschmerzes haben in letzter Zeit spezifische Serotoninagonisten (Agonisten für den 5-HT_{1D}-Rezeptor) erlangt, darunter insbesondere das Sumatriptan. Diese Agonisten hemmen (möglicherweise durch eine direkte Bindung an neuropeptidhaltige Afferenzen in den Hirnhäuten) die Freisetzung von Substanz P und verhindern dadurch die Degranulation von Mastzellen und die Plasmaextravasation in der Dura mater [16, 100, 101]. Neuerdings werden auch experimentelle und klinische Studien unternommen, um eine indirekte antinozizeptive Wirkung von NK₁-Antagonisten (Hemmung der Plasmaextravasation) zu testen [6].

Opioide

In den letzten Jahren ergaben experimentelle und klinische Befunde eindeutig, daß Opioide periphere antiinflammatorische, antinozizeptive und analgetische Wirkungen haben können, die insbesondere unter entzündlichen Bedingungen wirksam werden (Übersichten in [4, 26, 125]). Ein erster Beleg für die hemmende Wirkung von Opioiden auf die Aktivität von Nozizeptoren wurde am Kniegelenk erbracht [111], nicht viel später wurden Opioidrezeptoren auf feinen Afferen-

zen nachgewiesen [126]. Die vielfältigen Interaktionen zwischen Immunsystem und den peripheren Wirkungsmechanismen der Opioide sind erst zu einem ganz geringen Teil erforscht [125]. Synthetische Opioide, welche die Blut-Hirnschranke nicht überwinden können, lassen in Zukunft auf wirkungsvolle periphere Therapieprinzipien insbesondere bei chronischen Schmerzzuständen hoffen, ohne die bekannten unerwünschten Nebenwirkungen der Opiate in Kauf nehmen zu müssen [4].

Fazit für die Praxis

Was ist ein Nozizeptor?

Nozizeptoren

Nozizeptoren sind Sinnesrezeptoren für noxische Stimuli. Sie gehören zu den langsam leitenden Afferenzen der Gruppe III (A δ -) und IV (C-Fasern) und werden funktionell nach ihren Antworteigenschaften bei mechanischer, thermischer und chemischer Stimulation klassifiziert. Nozizeptoren finden sich sowohl in der Haut, als auch in den tiefen Geweben (Muskeln, Gelenke) und den Viszera.

Sensibilisierung von Nozizeptoren

Viele Nozizeptoren können durch noxische Reize, insbesondere durch Hitze sowie irritierende und inflammatorische Substanzen (Bradykinin, Prostaglandin I₂, NO, Leukotriene, TNF, Interleukine usw.) sensibilisiert werden. Dies führt zur Schwellenerniedrigung des Rezeptors und häufig zu einer Vergrößerung des rezeptiven Felds.

Neurogene Entzündungsvorgänge

Antidrome elektrische Stimulation von dorsalen Nervenwurzeln ruft Vasodilatation und Extravasation von Blutplasma in dem Hautbereich hervor, der von den zugehörigen afferenten Nerven versorgt wird. Mediatoren dieser neurogenen Entzündung sind die Neuropeptide Substanz P, Neurokinin A und CGRP.

Pharmakologische Schmerztherapie

Um eine Chronifizierung von Schmerzen zu vermeiden, scheint es sinnvoll, die Aktivierung und Sensibilisierung von Nozizeptoren zu hemmen. Experimentell kann dies durch den Einsatz folgender Substanzen erreicht werden:

- Antagonisten des Bradykinin, die die starke inflammatorische und algetische Wirkung dieses Polypeptids supprimieren.
- Capsaicin-Analoga, die in hoher Dosisierung die Produktion von Entzündungsmediatoren, insbesondere der Zytokine, verringern.
- Nicht-steroidale Antiphlogistika (Hemmung der Cyclooxygenase 1 und 2), die die Produktion von Prostaglandinen blockieren.
- Serotoninagonisten (Agonisten für den 5-HT_{1D}-Rezeptor) wie das Sumatriptan, das die Freisetzung von Substanz P und dadurch die Mastzelldegranulation und die Plasmaextravasation in der Dura mater verhindert.
- Opioide, die insbesondere unter entzündlichen Bedingungen periphere antiinflammatorische, antinozizeptive und analgetische Wirkungen haben. Somit könnten synthetische Opioide, die die Blut-Hirnschranke nicht überwinden können, in Zukunft ein wirkungsvolles Therapieprinzip chronischer Schmerzzustände darstellen, ohne die bekannten unerwünschten Nebenwirkungen der Opiate in Kauf nehmen zu müssen.

Literatur

1. Andres KH, Düring M v (1973) **Morphology of cutaneous receptors**. In: Iggo A (ed) Handbook of sensory physiology, vol 2: Somatosensory system. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 3–28
2. Andres KH, Düring M v, Muszynski K, Schmidt RF (1987) **Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat**. Anat Embryol 175: 289–301
3. Andres KH, Düring M v, Schmidt RF (1985) **Sensory innervation of the Achilles tendon by group III and IV afferent fibers**. Anat Embryol 172: 145–156
4. Barber A, Gottschlich R (1992) **Opioid agonists and antagonists: an evaluation of their peripheral actions in inflammation**. Medicinal Res Rev 12: 525–562
5. Bayliss WM (1901) **On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibres of the hind-limb, and on the nature of these fibres**. J Physiol 26: 173–209
6. Beattie DT, Connor HE, Hagen RM (1995) **Recent developments in tachykinin NK₁ receptor antagonists: prospects for the treatment of migraine headache**. Can J Physiol Pharmacol 73: 871–877
7. Beck PW, Handwerker HO (1974) **Bradykinin and serotonin effects on various types of cutaneous nerve fibres**. Pflügers Arch 347: 209–222
8. Belmonte C, Gallar J (1996) **Corneal nociceptors**. In: Belmonte C, Cervero F (eds) Neurobiology of nociceptors. Oxford Univ Press, Oxford New York Tokyo, pp 146–183
9. Belmonte C, Gallar J, Pozo MA, Rebello I (1991) **Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea**. J Physiol 437: 709–725
10. Berkley KJ, Robbins A, Sato Y (1988) **Afferent fibers supplying the uterus in the rat**. J Neurophysiol 59: 142–163
11. Bessou P, Perl ER (1969) **Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli**. J Neurophysiol 32: 1025–1043
12. Birrell GJ, McQueen DS, Iggo A, Grubb BD (1993) **Prostanoid-induced potentiation of the excitatory and sensitizing effects of bradykinin on articular mechanonociceptors in the rat ankle joint**. Neuroscience 54: 537–544
13. Burch RM, Farmer SG, Steranka LR (1990) **Bradykinin receptor antagonists**. Med Res Rev 10: 237–269
14. Burgess PR, Perl ER (1967) **Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin**. J Physiol (Lond) 190: 541–562
15. Burgess PR, Perl ER (1973) **Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors**. In: Iggo A (ed) Handbook of sensory physiology, vol 2: Somatosensory system. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 29–78
16. Buzzi MG, Dimitriadou V, Theoharides TC, Moskowitz MA (1992) **5-Hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular headaches block mast cell, endothelial and platelet activation within the rat dura mater after trigeminal stimulation**. Brain Res 583: 137–149
17. Byers MR (1985) **Sensory innervation of periodontal ligament of rat molars consists of unencapsulated Ruffini-like mechanoreceptors and free nerve endings**. J Comp Neurol 231: 500–518
18. Byers MR, Yeh Y (1984) **Fine structure of subepithelial "free" and corpuscular trigeminal nerve endings in anterior hard palate of the rat**. Somatosens Res 1: 265–279
19. Campbell JN, Meyer RA (1996) **Cutaneous nociceptors**. In: Belmonte C, Cervero F (eds) Neurobiology of nociceptors. Oxford Univ Press, Oxford, New York, Tokyo, pp 117–145
20. Carr RW, Proske U (1996) **Action of cholinesters on sensory nerve endings in skin and muscle**. Clin Exper Pharmacol Physiol 23: 355–362
21. Cauna N (1973) **The free penicillate nerve endings of the human hairy skin**. J Anat 115: 277–288
22. Celander O, Fokow B (1953) **The nature and distribution of afferent fibres provided with the axon reflex arrangement**. Acta Physiol Scand 29: 359–370
23. Cervero F (1994) **Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain**. Physiol Rev 74: 95–138
24. Cervero F, Sann H (1989) **Mechanically evoked responses of afferent fibres innervating the guinea-pig's ureter: an in vitro study**. J Physiol (Lond) 412: 245–266
25. Chouhkov C (1978) **Cutaneous receptors**. Springer, Berlin Heidelberg New York
26. Czlonkowska A, Stein C, Herz A (1993) **Peripheral mechanisms of opioid antinociception in inflammation: involvement of cytokines**. Eur J Pharmacol 242: 229–235

27. Dixon JS, Gilpin CJ (1987) **Presumptive sensory axons of the human urinary bladder: a fine structural study.** *J Anat* 151: 199–207
28. Dorn T, Schaible H-G, Schmidt RF (1991) **Response properties of thick myelinated group II afferents in the medial articular nerve of normal and inflamed knee joints of the cat.** *Somatosens Motor Res* 8: 127–136
29. Dray A (1992) **Mechanisms of action of capsaicin-like molecules on sensory neurons.** *Life Sci* 51: 1759–1765
30. Dubner R, Bennett GJ (1983) **Spinal and trigeminal mechanisms of nociception.** *Ann Rev Neurosci* 6: 381–418
31. Escott KJ, Beattie DT, Connor HE, Brain SD (1995) **Trigeminal ganglion stimulation increases facial skin blood flow in the rat: a major role for calcitonin gene-related peptide.** *Brain Res* 669: 93–99
32. Ferreira SH (1993) **The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics.** *Drugs* 46: 1–9
33. Fock S, Mense S (1976) **Excitatory effects of 5-hydroxytryptamine, histamine, and potassium ions on muscular group IV afferent units: a comparison with bradykinin.** *Brain Res* 105: 15–29
34. Frey M von (1894) **Beiträge zur Physiologie des Schmerzsinns.** *Ber kgl sächs Ges Wiss (Leipzig)* 46: 185–196
35. Giraldez F, Geijo E, Belmonte C (1979) **Response characteristics of corneal sensory fibers to mechanical and thermal stimulation.** *Brain Res* 177: 571–576
36. Guilbaud G, Iggo A (1985) **The effect of lysine acetylsalicylate on joint capsule mechanoreceptors in rats with polyarthritis.** *Exp Brain Res* 61: 164–168
37. Häbler H-J, Jänig W, Koltzenburg M (1990) **Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat.** *J Physiol (Lond)* 425: 545–562
38. Handwerker HO, Kilo S, Reeh PW (1991) **Unresponsive afferent nerve fibres in the sural nerve of the rat.** *J Physiol* 435: 229–242
39. Handwerker HO, Kobal G (1993) **Psychophysiology of experimentally induced pain.** *Physiol Rev* 73: 639–671
40. Handwerker HO, Reeh PW (1992) **Chemosensitivity of nociceptors.** In: Willis WD (ed) *Hyperalgesia and allodynia.* Raven Press, New York, pp 107–115
41. Handwerker HO, Reeh PW (1994) **Nociceptors in animals.** In: Besson JM, Guilbaud G, Ollat H (eds) *Peripheral neurons in nociception: Physico-pharmacological aspects.* Libbey Eurotext, Paris, pp 1–12
42. He X, Schepelmann K, Schaible H-G, Schmidt RF (1990) **Capsaicin inhibits responses of fine afferents from the knee joint of the cat to mechanical and chemical stimuli.** *Brain Res* 530: 147–150
43. Heppelmann B, Meßlinger K, Neiss WF, Schmidt RF (1990a) **Ultrastructural three-dimensional reconstruction of group III and group IV sensory nerve endings ("free nerve endings") in the knee joint capsule of the cat: evidence for multiple receptive sites.** *J Comp Neurol* 292: 103–116
44. Heppelmann B, Meßlinger K, Neiss WF, Schmidt RF (1990b) **The sensory terminal tree of "free nerve endings" in the articular capsule of the knee.** In: Zenker W, Neuhuber WL (eds) *The Primary afferent neuron – a survey of recent morphofunctional aspect.* Plenum Press, New York, pp 73–85
45. Heppelmann B, Meßlinger K, Neiss WF, Schmidt RF (1995) **Fine sensory innervation of the knee joint capsule by group III and group IV nerve fibers in the cat.** *J Comp Neurol* 351: 415–428
46. Heppelmann B, Pfeffer A, Schaible H-G, Schmidt RF (1986) **Effects of acetylsalicylic acid and indomethacin on single group III and IV sensory units from acutely inflamed joints.** *Pain* 26: 337–351
47. Herbert MK, Schmidt RF (1992) **Activation of normal and inflamed fine articular afferent units by serotonin.** *Pain* 50: 79–88
48. Hinsey JC, Gasser HS (1930) **The component of the dorsal root mediating vasodilatation and the Sherrington contracture.** *Am J Physiol* 92: 679–689
49. Holzer P (1988) **Local effector functions of capsaicin-sensitive nerve endings: Involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides.** *Neuroscience* 24: 739–768
50. Hoyes AD, Barber P (1976) **Ultrastructure of the corneal nerves in the rat.** *Cell Tissue Res* 172: 133–144
51. Jänig W (1996) **Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations.** *Biol Psychology* 42: 29–51
52. Jänig W, Koltzenburg M (1991) **Receptive properties of sacral primary afferent neurons supplying the colon.** *J Neurophysiol* 65: 1067–1077
53. Jänig W, Lisney JW (1989) **Small diameter myelinated afferents produce vasodilatation but not plasma extravasation in rat skin.** *J Physiol* 415: 477–486
54. Jancsó N, Jancsó-Gabor A, Szolcsányi J (1967) **Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin.** *Br J Pharmacol* 31: 138–151
55. Kanaka R, Schaible H-G, Schmidt RF (1985) **Activation of fine articular afferent units by bradykinin.** *Brain Res* 327: 81–90
56. Kenins P (1981) **Identification of the unmyelinated sensory nerves which evoke plasma extravasation in response to antidromic stimulation.** *Neurosci Lett* 25: 137–141
57. Khan AA, Raja SN, Manning DC, Campbell JN, Meyer RA (1992) **The effects of bradykinin and sequence-related analogs on the response properties of cutaneous nociceptors in monkeys.** *Somatosens Motor Res* 9: 97–106
58. Kniffki K-D, Mense S, Schmidt RF (1978) **Responses of group IV afferent units from skeletal muscle to stretch, contraction and chemical stimulation.** *Exp Brain Res* 31: 511–522
59. Koelliker A (1889) **Handbuch der Gewebelehre des Menschen, Bd 1. Die allgemeine Gewebelehre und die Systeme der Haut, Knochen und Muskeln.** Engelmann, Leipzig
60. Kessler W, Kirchoff C, Reeh PW, Handwerker HO (1992) **Excitation of cutaneous afferent nerve endings in vitro by a combination of inflammatory mediators and conditioning effect of substance P.** *Exp Brain Res* 91: 467–476
61. Kress M, Koltzenburg M, Reeh, Handwerker HO (1992) **Responsiveness and functional attributes of electrically localized terminals of cutaneous C-fibers in vivo and in vitro.** *J Neurophysiol* 68: 581–595
62. Kress M, Riedl B, Reeh PW (1995) **Effects of oxygen radicals on nociceptive afferents in the rat skin, in vitro.** *Pain* 62: 87–94
63. Kress M, Riedl B, Rödl J, Reeh PW (1994) **Effects of nitric oxide, methylene blue and cyclic nucleotides on nociceptive nerve endings in rat skin in vitro.** In: Moncada S, Feelisch M, Busse R, Higgs EA (eds) *The biology of nitric oxide, vol 3.* Portland Press, London, pp 319–323
64. Kruger L, Kumazawa T, Mizumura K, Sato J, Yeh Y (1988) **Observations on electrophysiologically characterized receptive fields of thin testicular afferent axons: a preliminary note on the analysis of fine structural specializations of polymodal receptors.** *Somatosens Res* 5: 373–380
65. Kruger L, Perl ER, Sedivec MJ (1981) **Fine structure of myelinated mechanical nociceptor endings in cat hairy skin.** *J Comp Neurol* 198: 137–154
66. Kumazawa T (1996) **Sensitization of polymodal receptors.** In: Belmonte C, Cervero F (eds) *Neurobiology of nociceptors.* Oxford Univ Press, Oxford, New York, Tokyo, pp 325–345
67. Kumazawa T, Mizumura K (1977) **Thin-fibre receptors responding to mechanical, chemical, and thermal stimulation in the skeletal muscle of the dog.** *J Physiol* 273: 179–194
68. Kumazawa T, Mizumura K, Sato J (1987) **Response properties of polymodal receptors studied using in vitro testis superior spermatic nerve preparations of dogs.** *J Neurophysiol* 57: 702–711
69. Kumazawa T, Mizumura K, Minagawa M, Tsujii Y (1991) **Sensitizing effects of bradykinin on the heat responses of the visceral nociceptor.** *J Neurophysiol* 66: 1819–1824
70. Kumazawa T, Perl ER (1977) **Primate cutaneous sensory units with unmyelinated (C) afferent fibers.** *J Neurophysiol* 40: 1325–1338
71. Kurosawa M, Meßlinger K, Pawlak M, Schmidt RF (1995) **Increase of meningeal blood flow after electrical stimulation of rat dura mater encephali is mediated by calcitonin gene-related peptide.** *Br J Pharmacol* 114: 1397–1402
72. Lamotte RH, Lundberg LER, Torebjörk HE (1992) **Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin.** *J Physiol* 448: 749–764
73. Lang E, Novak A, Reeh PW, Handwerker HO (1990) **Chemosensitivity of fine afferents from rat skin in vitro.** *J Neurophysiol* 63: 887–901
74. Langford LA, Coggeshall RE (1981) **Branching of sensory axons in the peripheral nerve of the rat.** *J Comp Neurol* 203: 745–750
75. Lawson SN, Perry MJ, Prabhakar E, McCarthy PW (1993) **Primary sensory neurones: neurofilament, neuropeptides, and conduction velocity.** *Brain Res Bull* 30: 239–243

76. Lembeck F (1983) **Sir Thomas Lewis's nocifensor system, histamine and substance-P-containing primary afferent nerves.** Trends Neurosci 6: 106–108
77. Levine JD, Lam D, Taiwo YO, Donatoni P, Goetzl EJ (1986) **Hyperalgesic properties of 15-lipoxygenase products of arachidonic acid.** Proc Natl Acad Sci USA 93: 5331–5334
78. Lewin GR, Mendell LM (1993) **Nerve growth factor and nociception.** Trends Neurol Sci 16: 353–359
79. Lewis T (1937a) **The nocifensor system of nerves and its reactions, part I.** Br Med J 1: 431–435
80. Lewis T (1937b) **The nocifensor system of nerves and its reactions, part II.** Br Med J 1: 491–494
81. Longhurst JC, Dittmann LE (1987) **Hypoxia, bradykinin and prostaglandins stimulate ischemically sensitive visceral afferents.** Am J Physiol, Heart Circ Physiol 253: H556–H567
82. Longhurst JC, Kaufmann MP, Ordway GA, Musch TI (1984) **Effects of bradykinin and capsaicin on endings of afferent fibers from abdominal visceral organs.** Am J Physiol, Regul Integr Comp Physiol 247: R552–R559
83. Lundberg LER, Jorum E, Holm E, Torebjörk HE (1992) **Intraneural electrical stimulation of cutaneous nociceptive fibres in humans: effects of different pulse patterns on magnitude of pain.** Acta Physiol Scand 146: 41–48
84. Lynn B (1990) **Capsaicin: actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential.** Pain 41: 61–69
85. Lynn B (1996) **Effector functions of nociceptors.** In: Belmonte C, Cervero F (eds) Neurobiology of Nociceptors. Oxford Univ Press, Oxford New York Tokyo, pp 418–438
86. Lynn B, Carpenter SE (1982) **Primary afferent units from the hairy skin of the rat hind limb.** Brain Res 238: 29–43
87. MacIver MB, Tanelian DL (1993) **Structural and functional specialization of A δ and C fiber free nerve endings innervating rabbit corneal epithelium.** J Neurosci 13: 4511–4524
88. McMahon SB, Wall PD (1987) **Physiological evidence for branching of peripheral unmyelinated sensory afferent fibers in the rat.** J Comp Neurol 261: 130–136
89. Martin HA, Basbaum AI, Kwiat GC, Goetzl EJ, Levine JD (1987) **Leukotriene and prostaglandin sensitization of cutaneous high-threshold C- and A-delta mechanoreceptors in the hairy skin of rat hindlimbs.** Neuroscience 22: 651–659
90. Melzack R, Wall PD (1965) **Pain mechanisms: a new theory.** Science 150: 971
91. Mense S (1996) **Nociceptors in skeletal muscle and their reaction to pathological tissue changes.** In: Belmonte C, Cervero F (eds) Neurobiology of nociceptors. Oxford Univ Press, Oxford New York Tokyo, pp 184–201
92. Mense S, Meyer H (1988) **Bradykinin-induced modulation of the response behaviour of different types of feline group III and IV muscle receptors.** J Physiol 398: 49–63
93. Meyer RA, Campbell JN, Raja SN (1985) **Peripheral neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia.** In: Fields HL, Dubner R, Cervero F (eds) Advances in pain research and therapy, vol 9. Raven Press, New York, pp 53–71
94. Meyer RA, Davis KD, Cohen RH, Treede R-D, Campbell JN (1991) **Mechanically insensitive afferents (MIAs) in cutaneous nerves of the monkey.** Brain Res 561: 252–261
95. Meßlinger K, Hanesch U, Baumgärtel M, Trost B, Schmidt RF (1993) **Innervation of the dura mater encephali of cat and rat: ultrastructure and calcitonin gene-related peptide-like and substance P-like immunoreactivity.** Anat Embryol 188: 219–237
96. Meßlinger K, Pawlak M, Schepelmann K, Schmidt RF (1994) **Responsiveness of slowly conducting articular afferents to bradykinin: effects of an experimental arthritis.** Pain 59: 335–343
97. Meßlinger K, Pawlak M, Steinbach H, Trost B, Schmidt RF (1995) **A new combination of methods for localization, identification, and three-dimensional reconstruction of the sensory endings of articular afferents characterized by electrophysiology.** Cell Tissue Res 281: 283–294
98. Mizumura K, Minagawa M, Tsujii Y, Kumazawa T (1990) **The effects of bradykinin agonists and antagonists on visceral polymodal receptor activities.** Pain 40: 221–227
99. Mizumura K, Sato J, Kumazawa T (1987) **Effects of prostaglandins and other putative chemical intermediaries on the activity of canine testicular polymodal receptors studied in vitro.** Eur J Physiol 808: 565–572
100. Moskowitz MA (1994) **Drug mechanisms in acute migraine.** In: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS (eds) Proc. VIIth World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, vol 2. IASP Press, Seattle, pp 755–764
101. Moskowitz MA, Cutrer FM (1994) **Possible importance of neurogenic inflammation within the meninges to migraine headaches.** In: Fields HL, Liebeskind JC (eds) Progress in Pain Research and Management, vol 1. IASP Press, Seattle, pp 43–49
102. Munger BL, Halata Z (1983) **The sensory innervation of the primate facial skin. I. Hairy skin.** Brain Res Rev 5: 45–80
103. Munger BL, Ide C (1988) **The structure and function of cutaneous sensory receptors.** Arch Histol Cytol 51: 1–34
104. Ness TJ, Gebhart GF (1990) **Visceral pain: a review of experimental studies.** Pain 41: 167–234
105. Ochoa JL, Torebjörk HE (1989) **Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves.** J Physiol (Lond) 415: 583–599
106. Perkins MN, Campbell E, Dray A (1993) **Anti-nociceptive activity of the bradykinin B₁ and B₂ receptor antagonists, des-Arg⁹[Leu⁸]-BK and HOE 140, in two models of persistent hyperalgesia in the rat.** Pain 53: 191–197
107. Perl ER (1968) **Myelinated afferent fibres innervating the primate skin and their response to noxious stimuli.** J Physiol (Lond) 197: 593–615
108. Reeh PW (1986) **Sensory receptors in mammalian skin in an in vitro preparation.** Neurosci Lett 66: 141–146
109. Regoli D, Barabé J (1980) **Pharmacology of bradykinin and related kinins.** Pharmacol Rev 32: 1–46
110. Rosza AJ, Beuerman RW (1982) **Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit.** Pain 14: 105–120
111. Russel NJW, Schaible H-G, Schmidt RF (1987) **Opiates inhibit the discharges of fine afferent units from inflamed knee joint of the cat.** Neurosci Lett 76: 107–112
112. Schaible H-G, Grubb BD (1993) **Afferent and spinal mechanisms of joint pain.** Pain 55: 5–54
113. Schaible H-G, Schmidt RF (1983) **Responses of fine medial articular nerve afferents to passive movements of knee joint.** J Neurophysiol 49: 1118–1126
114. Schaible H-G, Schmidt RF (1985) **Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units.** J Neurophysiol 54: 1109–1122
115. Schaible H-G, Schmidt RF (1988a) **Excitation and sensitization of fine articular afferents from cat's knee joint by prostaglandin E₂.** J Physiol 403: 91–104
116. Schaible H-G, Schmidt RF (1988b) **Direct observation of the sensitization of articular afferents during an experimental arthritis.** In: Dubner R, Gebhardt GF, Bond MR (eds) Proceedings of the Vth World Congress on Pain. Pain Research and Clinical Management, vol 3. Elsevier, Amsterdam, pp 44–50
117. Schepelmann K, Meßlinger K, Schaible H-G, Schmidt RF (1992) **Inflammatory mediators and nociception in the joint: excitation and sensitization of slowly conducting afferent fibers of cat's knee by prostaglandin I₂.** Neuroscience 50: 237–247
118. Schmidt RF (1973) **Control of the access of afferent activity to somatosensory pathways.** In: Iggo A (ed) Handbook of sensory physiology, vol 2: Somatosensory system. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 151
119. Schmidt RF, Schaible H-G, Meßlinger K, Heppelmann B, Hanesch U, Pawlak M (1994) **Silent and active nociceptors: structure, functions and clinical implications.** In: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS (eds) Proceedings of the VIIIth World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, vol 2. IASP Press, Seattle, pp 213–250
120. Sengupta JN, Gebhart GF (1994) **Characterization of mechanosensitive pelvic nerve afferent fibers innervating the colon of the rat.** J Neurophysiol 71: 2046–260
121. Sengupta JN, Saha JK, Goyal RK (1992) **Differential sensitivity to bradykinin of esophageal distension-sensitive mechanoreceptors in vagal and sympathetic afferents of the opossum.** J Neurophysiol 68: 1053–1067
122. Sherrington CS (1906) **The integrative action of the nervous system.** Yale Univ Press, New Haven
123. Stacey MJ (1969) **Free nerve endings in skeletal muscle of the rat.** J Anat 105: 231–254
124. Steen KH, Reeh PW, Anton F, Handwerker HO (1992) **Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, in vitro.** J Neurosci 12: 86–95

125. Stein C (1994) **Interaction of immune-competent cells and nociceptors.** In: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS (eds) Proceedings of the VIIth World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, vol 2. IASP Press, Seattle, pp 285–297
126. Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R, Gramsch C, Peter K, Herz A (1990) **Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation.** Proc Natl Acad Sci USA 87: 5935–5939
127. Tanelian DL, Beuerman RW (1984) **Responses of rabbit corneal nociceptors to mechanical and thermal stimulation.** Exp Neurol 84: 165–178
128. Torebjörk HE (1974) **Afferent C units responding to mechanical, thermal and chemical stimuli in human non-glabrous skin.** Acta Physiol Scand 92: 374–390
129. Torebjörk HE (1994) **Nociceptor dynamics in humans.** In: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS (eds) Proceedings of the VIIth World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, vol 2. IASP Press, Seattle, pp 277–284
130. Torebjörk HE, Schmelz M, Handwerker HO (1996) **Functional properties of human cutaneous nociceptors and their role in pain and hyperalgesia.** In: Belmonte C, Cervero F (eds) Neurobiology of nociceptors. Oxford Univ Press, Oxford New York Tokyo, pp 349–369
131. Treede R-D, Meyer RA, Raja SN Campbell JN (1992) **Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia.** Progress Neurobiol 38: 397–421
132. Vane JR, Botting RM (1995) **New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs.** Inflamm Res 44: 1–10
133. Wall PD, Melzack R (1989) **Textbook of pain.** Churchill Livingstone, Edinburgh
134. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE (1995) **Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states.** Pain 63: 289–302
135. Whalley ET, Clegg S, Stewart JM, Vavrek RJ (1987) **The effect of kinin agonists and antagonists on the pain response of the human blister base.** Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 336: 652–655
136. Willis WD (1985) **The pain system. The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system.** Karger, Basel
137. Yeh Y, Kruger L (1984) **Fine-structural characterization of the somatic innervation of the tympanic membrane in normal, sympathectomized, and neurotoxin-denervated rats.** Somatosens Res 1: 359–378



Statistisches Bundesamt

Krankenhäuser 1995: Weniger Betten, mehr Patienten

Nach Mitteilung des Statistischen Bundesamtes gab es 1995 in Deutschland 2325 Krankenhäuser mit über 609 000 Betten. Im Vergleich zum Vorjahr wurden 9 100 Betten (-1,5%) abgebaut. Die Zahl der Krankenhäuser nahm um 12 Einrichtungen (-0,5%) ab. Bei den vollstationär behandelten Patienten wurde 1995 mit einem Zuwachs von 2,6% die höchste Steigerungsrate seit der Vereinigung Deutschlands verzeichnet. Die Patientenzahl erhöhte sich um 375 000 und erreichte den neuen Höchststand von 15,0 Millionen.

Während die Zahl der Patienten anstieg, verkürzte sich gleichzeitig deren durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus. So dauerte ein Krankenhausaufenthalt 1995 im Schnitt 12,1 Tage gegenüber 12,7 Tage im Vorjahr. Diese Verkürzung der Verweildauer führte dazu, daß die Krankenhausbetten 1995 mit 81,7% etwas geringer ausgelastet waren als 1994 (82,1%).

Der Abbau von Betten in den Krankenhäusern hat sich mit einem Minus von 1,5% 1995 gegenüber den Vorjahren weiter verlangsamt. Ursache hierfür ist der verlangsamte Bettenabbau in den neuen Ländern, in denen 1995 2,3% der Betten wegfielen (-2300 Betten). In den Vorjahren reduzierte sich die Bettenzahl in den neuen Ländern jeweils zwischen 5 und 10%.

Bezogen auf 10 000 Einwohner lag in den neuen Ländern 1995 die Zahl der Betten in Krankenhäusern mit 70,3 unter dem Vergleichswert für die westdeutschen Flächenstaaten (73,7 Betten je 10 000 Einwohner). Die höchste Versorgungsquoten wiesen die Stadtstaaten Bremen, Berlin und Hamburg auf, in denen 102,3 Betten (Bremen), 97,3 Betten (Berlin) und 85,3 Betten (Hamburg) je 10 000 Einwohner zur Verfügung standen.

Herz-Kreislauferkrankungen sind die Todesursache Nummer 1

Nach vorläufigen Ergebnissen des Statistischen Bundesamtes starben 1995 insgesamt 885 000 Personen in Deutschland; dies waren so viele Sterbefälle wie im Vorjahr. Bei nahezu jedem 2. Verstorbenen (429 000 Sterbefälle) wurde der Tod durch eine Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems ausgelöst; allein 87 600 Personen verstarben durch einen akuten Herzinfarkt.

Die hohe Zahl der Sterbefälle aufgrund von Krankheiten des Kreislaufsystems ist darauf zurückzuführen, daß insbesondere bei älteren Menschen Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems den Tod auslösen. Die Zahl der Herz-Kreislaufsterbefälle ist gegenüber dem Vorjahr um 0,5% gesunken.

An bösartigen Neubildungen verstarben 212 700 Personen, dies waren 0,1% mehr als 1994. Weiter zugenommen hat hierbei die Zahl der Sterbefälle aufgrund von Lungenkrebs auf 37 100 (+2,5%). Gestiegen ist auch die Zahl der Sterbefälle durch Brustkrebs bei Frauen (+1,8% auf 18 700) und durch bösartige Neubildungen des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes (+1,8% auf 15 100). Einen Rückgang gab es dagegen bei Magenkrebs (-3,6% auf 15 400), Krebs der Leber, Gallenblase und Gallenwege (-2,5% auf 9 800) und Gebärmutterkrebs (-4,8% auf 5 200).

Von großer Bedeutung waren weiterhin die Krankheiten der Atmungsorgane mit 53 800 Gestorbenen (+1,8% gegenüber 1994) vor den Krankheiten der Verdauungsorgane (41 700 Sterbefälle, -2,6%) sowie den Verletzungen und Vergiftungen.

An nichtnatürlichen Todesursachen (Verletzungen und Vergiftungen) starben 39 300 Personen. Das waren 1 650 weniger als im Vorjahr (-4,0%). Die Suizide nahmen allerdings geringfügig zu: 12 800 Menschen schieden freiwillig aus dem Leben (+1,0%).