

W. Jänig<sup>1</sup> · H.-J. Häbler<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Physiologisches Institut, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

<sup>2</sup> Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

# Physiologie und Pathophysiologie viszeraler Schmerzen

## Zusammenfassung

Viszerale Schmerzen sind diffus lokalisiert, werden in tiefe somatische Gewebe, die Haut und Viszera übertragen, sind häufig nicht mit aktuellen Traumen korreliert, zeichnen sich durch starke negative Affekte aus und sind bevorzugt von vegetativen und motorischen Reflexen begleitet. Sie sind mit der Erregung spinaler (thorako-lumbaler, sakraler) viszeraler Afferenzen korreliert und (mit wenigen Ausnahmen) nicht mit der Erregung vagaler Afferenzen. Diese Afferenzen sind polymodal und können durch physikalische und chemische Reize aktiviert werden. Alle Gruppen spinaler viszeraler Afferenzen können sensibilisiert werden (z. B. bei Entzündungen). Normalerweise stumme (mechanisch nicht erregbare) spinale viszerale Afferenzen werden bei Entzündungen rekrutiert. Einzelne viszerale afferente Neurone projizieren in die Laminae I und V des Hinterhorns über mehrere Segmente, medio-lateral über die gesamte Breite des Hinterhorns und nach kontralateral. Ihre Aktivität wird in diesen und tieferen Laminae synaptisch auf viszero-somatische Konvergenzneurone übertragen, welche ebenso afferente synaptische Eingänge von der Haut und von tiefen somatischen Geweben der entsprechenden Dermatome, Myotome und Skerotome erhalten. Die Mechanismen der Sensibilisierung viszero-somatischer Konvergenzneurone (zentrale Sensibilisierung) bei Sensibilisierung spinaler viszeraler Afferenzen sind unbekannt. Viszero-somatische Traktneurone projizieren zum unteren und oberen Hirnstamm, zum Hypothalamus und über den Thalamus zu verschiedenen Cortexarealen. Viszeraler Schmerz ist vermutlich (zusammen mit anderen viszeralen Empfindungen und homöostatischen Regulationen vegetativer Körper-

funktionen) primär im Inselkortex im Rahmen der Interozeption repräsentiert. Dieses Kortextareal erhält seinen spinalen synaptischen Eingang hauptsächlich von den Laminae-I-Neuronen über den Nucleus ventromedialis posterior des Thalamus. Die viszerale Impulsübertragung im Rückenmark wird hemmend und erregend durch endogene Kontrollsysteme im Hirnstamm moduliert. Diese Kontrollsysteme stehen wiederum unter der Kontrolle von Kortex und limbischen System.

## Schlüsselwörter

Viszeraler Schmerz · Übertragener viszeraler Schmerz · Spinale viszerale Afferenzen · Viszero-somatische Konvergenzneurone · Thalamus · Kortex · Insula · Interozeption · Endogene Kontrollsysteme

Schmerz ist eine komplexe, bedrohliche, sensorisch-emotionale Erfahrung, die vom Gehirn erzeugt wird. Er ist mehrdimensional und besteht aus

- ▶ der sensorisch-diskriminatorischen Dimension,
- ▶ der affektiven Dimension, welcher die kognitive Evaluation der nozizeptiven Empfindung vermutlich vorausgeht, und
- ▶ der protektiven motorischen Dimension (somatisch, vegetativ und neuroendokrin) [93].

Price [94] hat eine modifizierte Definition von Schmerz vorgeschlagen, die auf

der aktuellen Erfahrung von Schmerz beruht und die Zweideutigkeiten der offiziellen Definition von Schmerz der International Association for the Study of Pain (IASP) vermeidet [87]. Danach ist Schmerz die Perzeption eines körperlichen Ereignisses, welches folgende Merkmale hat:

1. eine *körperliche Wahrnehmung*, die während gewebeschädigender oder potenziell gewebeschädigender Reize auftritt (*nozizeptive Wahrnehmung*);
2. die Erfahrung einer *Bedrohung des Körpers*, die diese nozizeptive Wahrnehmung begleitet;
3. ein *unangenehmes Gefühl* und/oder eine andere *negative Emotion*, welches/welche die nozizeptive Wahrnehmung und die Erfahrung der Bedrohung des Körpers begleiten.

In dieser neuen Definition wird die Annahme vermieden, dass Schmerz immer an ein aktuell oder potenziell Gewebe schädigendes Ereignis gebunden ist. Schmerz ist im Gehirn repräsentiert. Er ist unter vielen (aber nicht allen) biologischen Bedingungen mit der Erregung primär afferenter Neuronen, die in ihrer Aktivität aktuell oder potenziell Gewebe schädigende Ereignisse kodieren, korre-

© Springer-Verlag 2002

Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Prof. Dr. Wilfrid Jänig  
Physiologisches Institut,  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,  
Olshausenstraße 40, 24098 Kiel  
E-Mail: w.janig@physiologie.uni-kiel.de



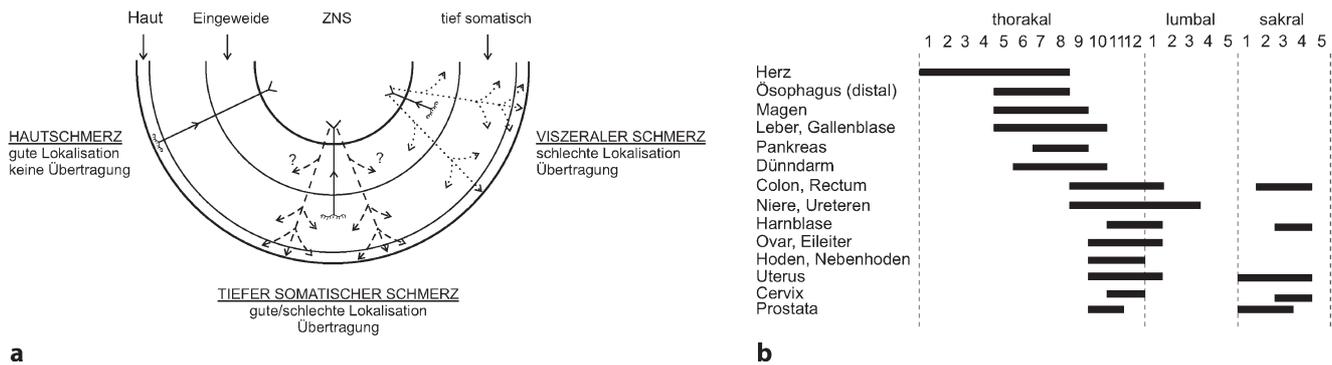


Abb. 2 ▲ **a** Lokalisation und Übertragung viszeraler Schmerzen, durchgezogene radiäre Linien Afferenzen; unterbrochene Pfeile Übertragungen. Viscerale Schmerzen in einem Organ werden in den tiefen somatischen Bereich, in andere Viszera und in die Haut übertragen. Tiefe somatische Schmerzen werden in den tiefen somatischen Bereich, in die Haut und möglicherweise in die Viszera übertragen. **b** Segmentale Ausbreitung übertragener Schmerzen von viszeralen Organen. Beachte, dass Beckenorgane 2 Übertragungszonen haben (sakral und lumbal). Die Übertragungszonen in C3–C5 (N. phrenicus, Irritation der Pleura parietalis) sind nicht aufgeführt. **a** Modifiziert nach Ruch [100]; **b** Daten von verschiedenen Untersuchern. Modifiziert nach Jänig u. Morrison [64]

- im Gastrointestinaltrakt die funktionelle („non-ulcus“) oder essenzielle Dyspepsie im Oberbauch,
- der nichtkardiale Thoraxschmerz und
- der irritable Darm (Reizkolon, „irritable bowel syndrome“) im Enddarmbereich (s. Gschossmann et al. [46, 47] und Musial [90], dieses Heft).

Mehr als 30% aller Patientinnen mit chronischen Unterbauchbeschwerden weisen keine strukturellen und andere Veränderungen, die mit den Beschwerden korreliert sind, auf (s. Beitrag von U. Wesselmann in diesem Heft [115]). Darüber hinaus gibt es viszerale Schmerzen, die mit dem Herzen und vermutlich anderen Organen assoziiert sind, bei denen bisher ebenso keine pathophysiologischen Korrelate gefunden wurden. In diesen Fällen werden so genannte funktionelle Störungen angenommen. Dieser Begriff ist äußerst unbefriedigend; er drückt eigentlich aus, dass die Mechanismen dieser Schmerzen nicht verstanden sind. Diese Schmerzen ohne offensichtliche somatische Ursachen deuten darauf hin, dass

1. viszerale Schmerzen bei funktionellen Störungen im Rahmen der neuronalen Regulation/Fehlregulation viszeraler Organe betrachtet werden müssen und
2. unsere Konzepte über den viszeralen Schmerz nicht stimmen.

## Phänomenologie viszeraler Schmerzen

### Viszerale Schmerzen und Organregulation

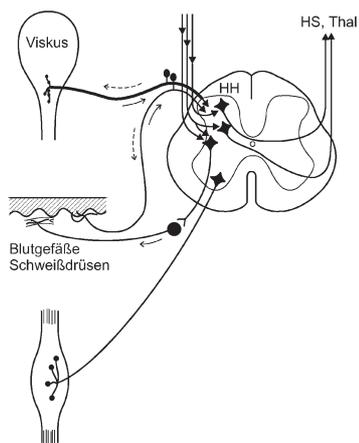
Die Aktivität viszeraler Organe und ihre neuronalen Regulationen laufen normalerweise unabhängig vom Neokortex und limbischen System unterhalb der Bewusstseinsschwelle ab. Nur wenn die Organe Traumen ausgesetzt sind, aber wahrscheinlich auch bei Fehlregulationen innerer Organe, können Gefühle von Unwohlsein und Schmerz ausgelöst werden. Darüber hinaus können von den Ausführungsorganen wie Harnblase und Enddarm und vom Magen auch nicht schmerzhaft empfundene Ausgelöst werden, wie z. B. Völlegefühl, Harn- oder Stuhldrang usw. Diese Aussage, dass bei Fehlregulation der Organe die Gefühle Unwohlsein und Schmerz entstehen können, ist ungenau und hypothetisch. Sie beinhaltet, dass diese negativ geprägten Empfindungen in den Viszera auch ohne ein traumatisches Ereignis entstehen können, welches zur Erregung bzw. Sensibilisierung von hochschwelligen viszeralen Afferenzen führen würde (z. B. bei chronischen und akuten Entzündungen; s. unten). Diese Feststellung ist im Rahmen der Besprechung der Mechanismen viszeraler Schmerzen wichtig:

1. Sie deutet darauf hin, dass diese Schmerzen ohne periphere traumatische Ereignisse entstehen können,

d. h. ohne Erregung so genannter viszeraler Nozizeptoren, und sie ist in Übereinstimmung mit der modifizierten Definition von Schmerz nach Price [94] (s. oben).

2. Bei einer Reihe viszeraler Schmerzen ist bisher kein peripheres physiologisches, anatomisches oder biochemisches Korrelat in den viszeralen afferenten Neuronen gefunden worden (z. B. beim Reizdarm, bei der funktionellen Dyspepsie, beim nichtkardialen Brustschmerz, bei der interstiellen Zystitis; s. Beitrag von Gschossmann et al. [46, 47] und Musial [90] dieses Heft sowie Goebell u. Holtmann [44] und Mayer u. Raybould [81]).

Deshalb müssen die Mechanismen viszeraler Schmerzen im Rahmen der Regulation viszeraler Organe durch autonome Systeme gesehen werden und können kaum auf die Funktionen der peripheren afferenten Systeme und der zentralen aufsteigenden Systeme (die viszerale Nozizeption im engeren Sinn) reduziert werden. An der Entstehung dieser Schmerzen sind vermutlich auch die neuronalen vegetativen Regulationssysteme beteiligt. Abbildung 1 stellt diesen Sachverhalt schematisch für den gastrointestinalen Trakt dar. In diesem Sinn sind die Mechanismen viszeraler Schmerzen verschieden von den peripheren und zentralen Mechanismen somatischer Schmerzen, besonders kutaner Schmerzen. Die häufig geäußerte Meinung ist allerdings, dass die Mechanismen viszeraler und somatischer Schmerzen prinzipiell ähnlich seien und dass die Erkenntnisse, die an kutanen und tiefen somatischen nozizeptiven Systemen gewonnen worden sind, auf die viszerale Nozizeption übertragen werden könnten. Ähnlichkeiten mögen im Verhalten von hochschwelligen pri-



### Beobachtete Phänomene:

- 1) übertragener Schmerz, Hyperalgesie, Allodynie
- 2) Autonome Veränderungen: Blutgefäße, Schweißdrüsen
- 3) Muskelspannung
- 4) Trophische Veränderungen

### Mögliche Mechanismen:

- 1) Sensibilisierung von spinalen Neuronen
- 2) Veränderte Balance zwischen spinalen Verarbeitungssystemen und deszendierenden Kontrollsystemen
- 3) Viszero-sympathische Reflexe
- 4) Viszero-somatische Reflexe
- 5) Veränderte Regulation der peripheren Mikrozirkulation
- 6) Veränderter retrograder axonaler Transport in afferenten Neuronen

Abb. 3 ▲ **Phänomene in den Übertragungszonen und die möglichen verursachenden Mechanismen.** Links sind afferente und efferente Systeme und deszendierende Kontrollsysteme eingetragen. Die Neuronen im Hinterhorn (Laminae I, V und tiefer) sind entweder Traktneuronen und projizieren zum Hirnstamm (HS) oder Thalamus (s. Abb. 11a,b) oder Interneuronen (nicht eingetragen), die Hemmungen oder vegetative und somatomotorische Reflexe vermitteln. Mehrere deszendierende Systeme zum Hinterhorn haben ihren Ursprung im Hirnstamm (s. Abb. 13), HH Hinterhorn, nach Jänig [55]

mär afferenten viszerale und somatische afferenten Neuronen und den zugrunde liegenden Mechanismen bestehen (obwohl auch dies von einigen bezweifelt wird); die spinalen und supraspinalen Mechanismen viszeraler Schmerzen sind jedoch vermutlich in vieler Hinsicht von den zentralen Mechanismen somatischer Schmerzen verschieden.

### Allgemeine Merkmale viszeraler Schmerzen

Viszerale Schmerzen haben folgende allgemeine Merkmale:

1. Sie sind diffus lokalisiert.
2. Sie bestehen aus Organschmerz („true visceral pain“ nach Lewis [74]) und Schmerzen, die in tiefe somatische und kutane Körperstrukturen und in andere Viszera übertragen werden (übertragene Schmerzen, „referred pain“).
3. Sie sind häufig nicht mit viszerale Traumen (z. B. Entzündungen) korreliert.
4. Sie sind nicht von allen viszerale Organen auslösbar [z. B. nicht vom Leberparenchym (aber von der Leberkapsel) und nicht vom Lungengewebe].

5. Sie zeichnen sich durch negative affektive Empfindungen aus.
6. Sie sind bevorzugt von vegetativen und somatischen Reflexen und vermutlich neuroendokrinen Reaktionen begleitet.

### Übertragung viszeraler Schmerzen

Viszerale Schmerzen eines Organs oder Organsystems werden in den tiefen somatischen Bereich (Skelettmuskulatur, Faszien, Gelenkkapseln usw.), in die Haut und in andere viszerale Organe übertragen. Diese *übertragenen Schmerzen* bestehen aus Spontanschmerzen, mechanischer Hyperalgesie und mechanischer Allodynie. Hautschmerzen werden nicht in den tiefen somatischen Bereich und in den Viszeralbereich übertragen. Tiefe somatische Schmerzen werden in den tiefen somatischen Bereich und die Haut [86], jedoch nicht in den Viszeralbereich übertragen (Abb. 2a). Die räumlichen Ausdehnungen der Übertragungszonen in der Haut (Abb. 2b) und in den tiefen somatischen Bereich sind für die verschiedenen viszerale Organe bekannt (zur Dokumentation der mit verschiedenen Methoden gewonnenen Übertragungszonen s. Jänig u. Morrison [64] und Ness u. Gebhart [92]). Sie hängen von der Projektion der spinalen viszerale affe-

renten Neuronen zum Rückenmark ab. Viszerale Afferenzen von einem Organ oder Organteil projizieren durch mehrere benachbarte Spinalnerven zum Rückenmark, und individuelle spinale viszerale Afferenzen projizieren mediolateral über die gesamte Breite des Hinterhorns, rostrokranial in mehrere Segmente des Rückenmarks und zum kontralateralen Hinterhorn (s. unten).

Klinische Untersuchungen zeigten, dass sich die chronische Erregung viszeraler Afferenzen (z. B. bei Erkrankungen viszeraler Organe) auch in Veränderungen in den Übertragungszonen somatischer Gewebe niederschlägt, die durch die efferente (sympathische und somatische) Innervation und vermutlich die afferente unmyelinisierte Innervation erzeugt werden [13, 16]. In der Haut können sich Durchblutung (Hauttemperatur) und Schwitzen verändern. Haut und Subkutis können verdickt und mit vermehrtem Flüssigkeitsgehalt ödematös geschwollen sein. Der Muskeltonus ist erhöht, und die Muskulatur zeigt eine erhöhte Erregbarkeit. Im chronischen Zustand entstehen lokalisierte Muskelkontraktionen, Versteifungen von Gelenken und trophische Veränderungen im tiefen somatischen Bereich (Abb. 3). Die peripheren und zentralen Mechanismen dieser sensorischen, vegetativen, motorischen und trophischen Veränderungen in den somatischen Zonen der übertragenen viszeralen Schmerzen sind wenig erforscht und wurden an anderer Stelle ausführlicher diskutiert [43, 55, 56, 59, 74, 111].

### Zusammenfassung und offene Fragen

Viszerale Schmerzen sind diffus lokalisiert, werden in tiefe somatische Gewebe, die Haut und Eingeweide übertragen, sind häufig nicht mit aktuellen Traumen korreliert, zeichnen sich durch starke negative Affekte aus und sind bevorzugt von vegetativen und motorischen Reflexen begleitet. Sie werden vom Gehirn in das Körperinnere projiziert. Sie werden von somatomotorischen und vegetativen Reaktionen und psychobiologischen Verhaltensweisen begleitet, die für die Ruhigstellung des Körpers charakteristisch sind. Deshalb müssen viszerale Schmerzen im Kontext der Regulation viszeraler Organe betrachtet werden. Die neuronalen Mechanismen viszeraler Schmerzen sind von

den Mechanismen der Schmerzen, die von der Körperoberfläche ausgelöst werden können (Hautschmerzen), verschieden.

## Viszerale Afferenzen

### Spinale und vagale viszerale Afferenzen

Rückenmark und unterer Hirnstamm erhalten afferente neuronale Informationen von den inneren Organen über vagale viszerale afferente und spinale viszerale afferente Neuronen (Abb. 4). Da die Axone dieser viszeralen afferenten Neuronen zusammen mit sympathischen oder parasympathischen Efferenzen durch die gleichen Nerven projizieren, werden diese Afferenzen manchmal als sympathische oder parasympathische Afferenzen bezeichnet. Diese Bezeichnung entbehrt jeder biologischen Grundlage und sollte vermieden werden. Die Begriffe sympathisch und parasympathisch sind ursprünglich von Langley [71] *anatomisch* für die efferenten vegetativen Systeme definiert worden, und es ist sogar zweifelhaft, ob es vernünftig ist, diese Begriffe generalisierend *funktionell* auf die efferenten Systeme anzuwenden [57, 58, 60].

Etwa 80–85% aller Nervenfasern im *N. vagus* sind afferent und projizieren zum Nucleus tractus solitarii. Ihre Zellkörper liegen im Ganglion nodosum. Mit einigen möglichen Ausnahmen haben vagale viszerale Afferenzen keine nozizeptive Funktion (s. aber Mehler u. Gebhart [83]). Ihre Impulsaktivitäten sind für viele homöostatische Organregulationen und Reflexe wichtig und gelangen nicht ins Bewusstsein; sie können allgemeine Gefühle wie Hunger, Sättigkeit und Übelkeit hervorrufen. Die Aktivität in diesen Afferenzen ist darüber hinaus eine wichtige Rückmeldung von den inneren Organen in der Beeinflussung der Emotionen.

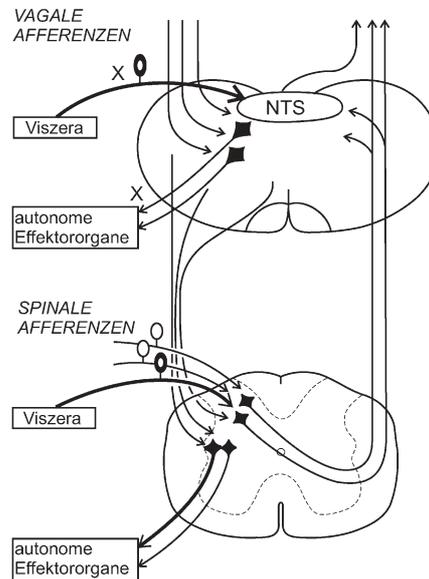
Unmyelinisierte vagale Afferenzen, die die Mukosa von Trachea und proximalen Ösophagus innervieren, haben vermutlich auch nozizeptive Funktion. Die Erregung dieser Afferenzen erzeugt unangenehme Empfindungen wie retrosternales Brennen, substernale Rauheit, Übelkeit und vermutlich Schmerz [29, 57]. In der Mukosa von Trachea und Ösophagus erzeugt die Erregung dieser Afferenzen eine arterioläre Vasodilata-

tion und eine venoläre Plasmaextravasation durch Freisetzung von Neuropeptiden („neurogene Entzündung“; [82]). Vagale Afferenzen vom Herzen, die zum Nucleus tractus solitarii (NTS) projizieren, sind möglicherweise an der Erzeugung übertragener Schmerzen bei der Angina pectoris im oberen Halsbereich und im Bereich des Unterkiefers (cervical C1–C2) beteiligt. Sekundärneurons im NTS, die von diesen cardialen Afferenzen aktiviert werden projizieren in die oberen Cervicalsegmente und können spino-thalamische Neurone im Hinterhorn aktivieren. Diese Traktneurone erhalten ebenso synaptische Eingänge von thorakalen viszeralen Afferenzen des Herzens, die über mehrere Segmente zu den oberen Cervicalsegmenten projizieren und von tiefen somatischen und kutanen Afferenzen des gleichen Segmentes und benachbarter Segmente

[38a]. Vagale Afferenzen sind vermutlich für die endogene Kontrolle der nozizeptiven Impulsübertragung auf der Ebene des Rückenmarks wichtig; deshalb sind sie wahrscheinlich auch in die zentrale Kontrolle von viszeralem Schmerzen integriert [38, 42, 65, 66, 97]. Die vielfältigen Funktionen vagaler viszeraler Afferenzen im Rahmen von Organregulationen sind in verschiedenen Arbeiten [26, 29, 45, 57, 97, 98] diskutiert worden.

*Spinale viszerale Afferenzen* projizieren von den Viszera durch die verschiedenen Nn. splanchnici (Nn. cardiaci; Nn. splanchnici majores, minores, imi, lumbales, pelvini) und die entsprechenden weißen Rami zu den thorakalen, oberen lumbalen und sakralen Segmenten des Rückenmarks. Diese afferenten Neuronen haben ihre Zellkörper in den entsprechenden Spinalganglien. Nur etwa 1,5–2% aller spinalen afferenten Neuro-

### Viszerale afferente Systeme Autonome efferente Systeme



### Funktionen

- Empfindungen: nicht schmerzhaft, Unwohlsein
- Emotionen
- Regulationen, Reflexe in autonomen Systemen
- Empfindungen: nicht schmerzhaft, Unwohlsein, SCHMERZ
- Emotionen
- Veränderungen in übertragenen Zonen
- Regulationen, Reflexe in autonomen Systemen

Abb. 4 ▲ Allgemeines Schema der Projektionen und Funktionen viszeraler vagaler und spinaler Afferenzen, links viszerale afferente Projektionen und efferente vegetative Ausgangssysteme zum bzw. vom unteren Hirnstamm und Rückenmark, rechts allgemeine Funktionen, oberer Teil: Medulla oblongata; Zellkörper präganglionärer Neuronen, die durch den *N. vagus* (X) projizieren, sind im Nucleus dorsalis nervi vagi und im Nucleus ambiguus lokalisiert, unterer Teil: spinale viszerale afferente Neuronen konvergieren synaptisch auf viszerosomatische Sekundärneuronen im Hinterhorn (s. Abb. 8 und 9). Die synaptische Übertragung von den viszeralen afferenten Neuronen auf die Sekundärneuronen im Nucleus tractus solitarii (NTS) bzw. im Hinterhorn steht unter der Kontrolle descendierender Systeme vom oberen und unteren Hirnstamm. Traktneuronen im Hinterhorn projizieren zum unteren und oberen Hirnstamm, Hypothalamus und Thalamus (s. Abb. 11a,b). Nach Jänig u. Häbler [59]

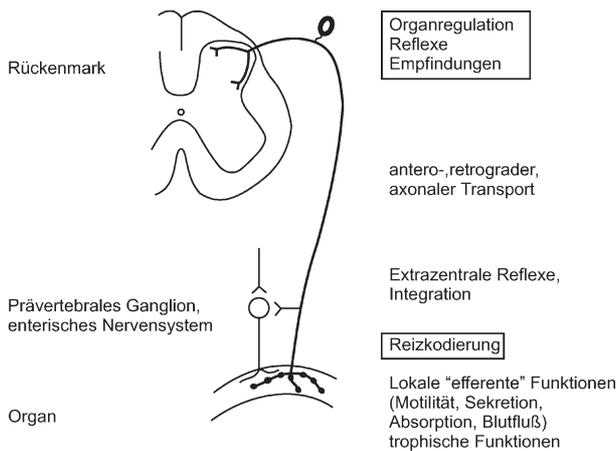


Abb. 5 ▲ **Mögliche Funktionen spinaler viszeraler afferenter Neuronen.** Ihre primäre Rolle ist die Übertragung von Impulsaktivität zum Rückenmark. Viele dieser Afferenzen sind peptiderg und enthalten CGRP (calcitonin gene-related peptide) und/oder Substanz P. Sie bilden auch über Kollateralen mit postganglionären noradrenergen Neuronen in prävertebralen Ganglien extrazentrale Reflexwege aus [54, 63, 107]. Diese Afferenzen haben außerdem eine ganze Reihe lokaler „efferenter“ Funktionen [69, 76]. Ihre Axone transportieren anterograd und retrograd Substanzen. Die intraaxonal transportierten Stoffe sind für die peripheren Transduktionsmechanismen, die Aufrechterhaltung der Struktur peripherer Gewebe (z. B. Mukosa; trophische Funktionen) und die synaptische Übertragung auf die Sekundärneuronen wichtig. Einzelheiten s. Text. Nach Jänig u. Häbler [59]

nen sind viszeral [64]; in einigen Spinalganglien (z. B. sakral 2/3 und thorakal 8/9) mögen etwa 5% aller afferenten Zellkörper viszeral sein. Hieraus folgt, dass die Innervationsdichte der Eingeweide durch spinale afferente Neuronen signifikant niedriger ist als die afferente Innervationsdichte der Haut und der tiefen somatischen Gewebe. Thorakolumbale viszerale afferente Neuronen sind in die Erzeugung von viszeralem Schmerz und viszeralem unangenehmem Empfindungen, in spezifische (kardio-kardiale, renorenale, intestino-intestinale, vesiko-vesikale) Organreflexe und in extraspinale intestino-intestinale Reflexe eingebunden [35, 54, 68, 80] (s. unten). Die Beckenorgane haben eine doppelte spinale viszerale afferente Innervation:

- ▶ Die sakrale afferente Innervation ist wichtig für die Regulation von Entleerung und Kontinenz der Ausscheidungsorgane und für die nicht schmerzhaften und schmerzhaften Empfindungen, die von diesen Organen ausgelöst werden können.
- ▶ Die thorakolumbale viszerale afferente Innervation der Beckenorgane spielt für die Organregulation und die nicht schmerzhaften Empfindungen,

die von diesen Organen ausgelöst werden können, keine Rolle [63].

Die Erregung dieser viszeralem Afferenzen kann viszerale Schmerzen und die korrespondierenden Übertragungssphänomene erzeugen. Die Erregung der sakralen viszeralem afferenten Neuronen ist für die Entstehung von viszeralem Schmerzen der Beckenorgane wichtiger als die Erregung der thorakolumbalen viszeralem Afferenzen.

### Spinale viszerale afferente Neuronen als Interface zwischen Viszera und Rückenmark

Viele spinale viszerale afferente Neuronen haben multiple Funktionen, die in Abb. 5 schematisch zusammengestellt worden sind [57]. Einige dieser Funktionen sind nach wie vor hypothetisch, aber wahrscheinlich. Es ist möglich, dass die afferenten Neuronen für bestimmte Funktionen spezialisiert sind [33, 36, 78].

- ▶ Die „konventionelle“ Funktion der afferenten Neuronen ist, physikalische und chemische Ereignisse im Viszeralbereich zu kodieren und nach zentral zu melden.

- ▶ Die Kollateralen einiger spinaler viszeraler Afferenzen bilden peptiderge Synapsen mit noradrenergen Neuronen in prävertebralen Ganglien (Ganglion coeliacum, Ganglia mesenterica), die an der Regulation gastrointestinaler Funktionen beteiligt sind (Regulation von Sekretion und Motilität), und bilden auf diese Weise extraspinale Reflexwege aus. Diese Neuronen integrieren die Aktivität in präganglionären Neuronen, peripheren afferenten Neuronen des Darmnervensystems und spinalen viszeralem Afferenzen [33, 36, 39, 40, 54, 56, 107].
- ▶ Durch Freisetzung von Neuropeptiden [wie z. B. „calcitonin gene-related peptide“ (CGRP), Substanz P], haben spinale viszerale afferente Neuronen periphere „efferente“ Funktionen in den Viszera, die *unabhängig* vom ZNS und von den prävertebralen Ganglien ablaufen. Ihre Erregung kann eine arterielläre Vasodilatation, venöse Plasmaextravasation, Bronchokonstriktion, sekretorische Prozesse und Veränderung der Motilität im gastrointestinalen und urogenitalen Trakt erzeugen [52, 53, 79, 101]. Diese Funktionen sind möglicherweise unter pathophysiologischen Bedingungen, wie z. B. Entzündungen im Viszeralbereich, besonders wichtig [34, 36, 69].
- ▶ Viszerale Afferenzen haben wahrscheinlich trophische Funktionen und sind für die Aufrechterhaltung der Struktur bestimmter viszeraler Gewebe wichtig (z. B. der Mukosa des Magens und des Urogenitaltrakts; s. Lundgren [75]). Die afferenten Neuronen transportieren retrograd neurotrophe Substanzen, die vermutlich auch bei der Aufrechterhaltung der synaptischen Verbindungen zu den Sekundärneuronen im Rückenmark eine Rolle spielen [73].

Die Kaskade von Funktionen der spinalen viszeralem afferenten Neuronen kann unter einer übergeordneten Funktion gesehen werden: Schutz und Aufrechterhaltung der Integrität der viszeralem Gewebe. Erregung thorakolumbalen Afferenzen erzeugt z. B. Schmerz und Unwohlsein, Ruhigstellung des Körpers (s. Abb. 14), protektive supraspinale und spinale Reflexe, protektive extraspinale Reflexe und protektive Veränderungen in den Viszera (Vasodilatation, Plasmaextravasation, Veränderung von Motilität und Sekretion).

## Spinale viszerale afferente Neuronen und Nozizeption

Spinale viszerale Afferenzen sind dünn myelinisiert (Gruppe III oder A $\delta$ -Fasern, Leistungsgeschwindigkeit etwa 2–20 m/s) und unmyelinisiert (Gruppe IV oder C-Fasern, Leitungsgeschwindigkeit  $\leq 2$  m/s). Ihre peripheren Endigungen erscheinen morphologisch uniform; das sagt aber nichts über die mögliche Spezialisierung molekularer Strukturen in ihren rezeptiven Endigungen aus (Transduktionsproteine für physikalische und chemische Reize, Ionenkanäle). Funktionell sind diese afferenten Neuronen nach den Organen (ein viszerales afferentes Neuron innerviert immer nur ein Organ oder einen Organteil) und nach der räumlichen Anordnung der rezeptiven Endigungen in den Wänden der Organe, in der Mukosa oder der Serosa spezialisiert. Diese geometrischen Anordnungen bestimmen die adäquaten Reize, die die viszerale Afferenzen normalerweise erregen (Dehnung, Kontraktion, Scherreize auf der Mukosaoberfläche; chemische Reize auf Mukosa und Serosa).

Die meisten spinalen viszerale Afferenzen sind polymodal und können durch mechanische Reize (Dehnung, Kontraktion, lokale Reize), chemische Reize (z. B. bei Entzündungen, bei Ischämie) und vermutlich auch thermische Reize erregt werden. Sakrale viszerale Afferenzen haben unter Ruhebedingungen keine Spontanaktivität; etwa 50% der thorakolumbalen viszerale Afferenzen können unter Ruhebedingungen eine Spontanaktivität von etwa 0,2–1 Hz haben. Viszerale Organe werden auch von spinalen Afferenzen innerviert, die normalerweise durch mechanische Reize *nicht* aktiviert (so genannte stumme, extrem hochschwellige Afferenzen), jedoch durch chemische Reize erregt und unter Entzündungsbedingungen rekrutiert werden können [20, 21, 22, 61, 62, 88].

Die Klassifikation viszerale nozizeptiver Afferenzen ist angesichts der verschiedenen viszerale Organe schwierig. Die meisten Untersucher glauben aufgrund von tierexperimentellen Untersuchungen spinaler viszerale Afferenzen von Hohlorganen mit graduierter Dehnungs- und Kontraktionsreizen (verschiedene Abschnitte des Gastrointestinaltrakts, Harnblase, Ureter, Gallen-

blase), dass die niederschwellige Afferenzen in die Organregulation und nicht schmerzhaften Empfindungen eingebunden sind und die hochschwellige Afferenzen für den viszerale Schmerz und protektive Reflexe verantwortlich sind [20, 21, 22, 25, 41]. Abbildung 6 zeigt diese Situation für die sakrale Afferenzen der Harnblase. Dieser funktionellen Unterteilung von spinalen viszerale Afferenzen in nozizeptive und nichtnozizeptive Afferenzen muss aber mit Vorsicht begegnet werden; sie ist vermutlich zu einfach, wenn nicht falsch:

- ▮ Niederschwellige spinale Afferenzen von Hohlorganen kodieren in ihrer Aktivität intraluminale Drücke bei passiver Dehnung und isovolumetrischen Kontraktionen bis in den noxischen Bereich hinein (z. B. bei der Harnblase intraluminale Drücke von 5–100 mmHg).
- ▮ Hochschwellige spinale Afferenzen von Hohlorganen sind seltener und zeigen geringere Aktivität als die niederschwellige Afferenzen.
- ▮ Viele thorakolumbale spinale viszerale Afferenzen haben geringe Spontanaktivität.
- ▮ Nieder- und hochschwellige spinale viszerale Afferenzen werden durch chemische Reize und Ischämie aktiviert.
- ▮ Experimentelle Entzündungen im Viszeralbereich führen zur Sensibilisierung hoch- und niederschwelliger viszerale Afferenzen.

- ▮ Es gibt bisher keine von der Erregungsschwelle unabhängigen physiologischen (z. B. Transduktionsmechanismen), anatomischen (z. B. Projektionsmuster zum Hinterhorn) und/oder biochemischen (z. B. Peptidgehalt; Rezeptoren für Entzündungsmediatoren, Opioide usw) Merkmale, die zwischen nozizeptiven (hochschwellige) und nichtnozizeptiven (niederschwellige) viszerale Afferenzen unterscheiden.

Eine sinnvolle Alternativhypothese postuliert, dass sowohl niederschwellige als auch hochschwellige und normalerweise stumme periphere spinale viszerale Afferenzen an der neuronalen Kodierung viszerale Ereignisse beteiligt sind, die zum viszerale Schmerz führen. Dieser Schluss bedeutet, dass die einfache funktionelle Unterteilung spinaler viszerale Afferenzen in nozizeptive und nichtnozizeptive Afferenzen, die für kutane Afferenzen [14, 95] und mit Einschränkung für tiefe somatische Afferenzen [84, 85, 102] möglich ist, für den Viszeralbereich nicht oder nur bedingt anwendbar wäre.

Spinale viszerale Afferenzen werden bei Entzündungen viszerale Organe sensibilisiert: Diese Sensibilisierung besteht (a) aus der Entwicklung oder Erhöhung von Spontanaktivität, (b) aus der Erniedrigung der Erregungsschwelle hochschwelliger Afferenzen auf mechanische Reize, (c) aus einer verstärkten Antwort auf adäquate Reizung und

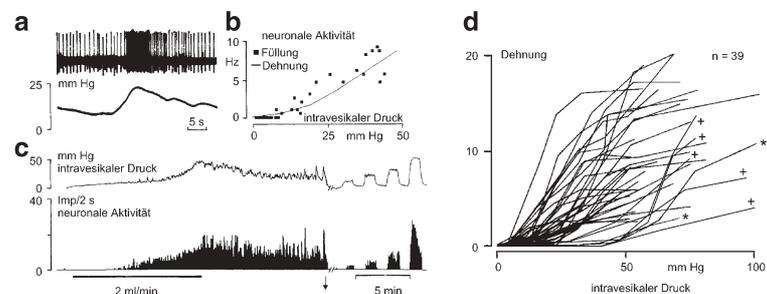


Abb. 6a–d ▲ Aktivierung von sakralen viszerale Afferenzen von der Harnblase auf Dehnung. a–c Erregung einer einzelnen niederschwellige Afferenz (A $\delta$ -Faser) bei langsamer Füllung und bei intravesikalen Drucksprüngen, a Originalaktivität während Füllung (2 ml/min) durch einen urethralen Katheter, untere Kurve intravesikaler Druck mit isovolumetrischer Kontraktion, b neuronale Aktivität während langsamer Füllung (Balken) und während einer Serie von intravesikalen Drucksprüngen (rechts), Pfeil Blasenentleerung; bei leerer Blase hatte die Afferenz keine Spontanaktivität, c Reiz-Antwort-Beziehung bei Füllung und Dehnung der Harnblase, d Reiz-Antwort-Kurven nieder- und hochschwelliger sakrale Blasenafferenzen bei Blasenentleerung. Alle niederschwellige Afferenzen waren dünn myelinisiert (A $\delta$ -Fasern). 5 von 7 der hochschwellige Afferenzen (+) waren C-Fasern, 2 von 7 der hochschwellige Afferenzen (\*) A $\delta$ -Fasern. Nach Häbler et al. [48, 49]

(d) aus der Rekrutierung normalerweise stummer viszeraler Afferenzen (Abb. 7). Sowohl nieder- als auch hochschwellige viszerale Afferenzen können durch Entzündung sensibilisiert werden [19, 20, 22, 24, 27, 41, 46, 62, 103, 104, 105].

**Zusammenfassung und offene Fragen**

Viszerale Schmerzen werden von den inneren Organen im Thorax-, Abdominal- und Beckenraum über die Erregung spinaler viszeraler afferenter Neuronen ausgelöst. Etwa 1,5–2% aller spinalen Afferenzen sind viszeral. Sie sind polymodal und können durch physikalische und chemische Reize aktiviert werden. Alle Gruppen spinaler viszeraler Afferenzen können sensibilisiert werden (z. B. bei Entzündungen). Außerdem werden bei Entzündungen normalerweise stumme (mechanisch nicht erregbare) spinale viszerale Afferenzen rekrutiert. Eine klare Unterteilung dieser afferenten Neuronen in nozizeptive und nichtnozizeptive Neuronen ist für viele Organe nicht überzeugend geglückt. Es gibt keine histochemischen, pharmakologischen und molekularbiologischen Kriterien für diese Unterscheidung. Es ist deshalb möglich, dass sowohl hochschwellige als auch niederschwellige viszerale Afferenzen für die Auslösung des viszeralen Schmerzes wichtig sind.

Auf welche Weise ist die gleiche Population viszeraler Afferenzen (z. B. von der Harnblase und vom Enddarm) in Organregulationen, spezifische Reflexe, nicht schmerzhaft und schmerzhaft Empfindungen eingebunden?

**Integration viszeraler afferenter Eingänge im Rückenmark**

Spinale viszerale Afferenzen projizieren ausgedehnt in die Laminae I, V und in tiefere Laminae der grauen Substanz des Rückenmarks [23, 106]. Diese Projektionsmuster zum Hinterhorn haben auch dünne myelinisierte und unmyelinisierte Muskelafferenzen [84, 85]. Unmyelinisierte thermosensible und nozizeptive afferente Neuronen von der Haut projizieren dagegen eng umgrenzt vorwiegend in Lamina II (Substantia gelatinosa Rolandi). Im Vergleich zu einzelnen kutanen nozizeptiven afferenten Neuronen, deren räumliche Projektionen im Rückenmark mediolateral und rostrokaudal begrenzt sind, projizieren einzel-

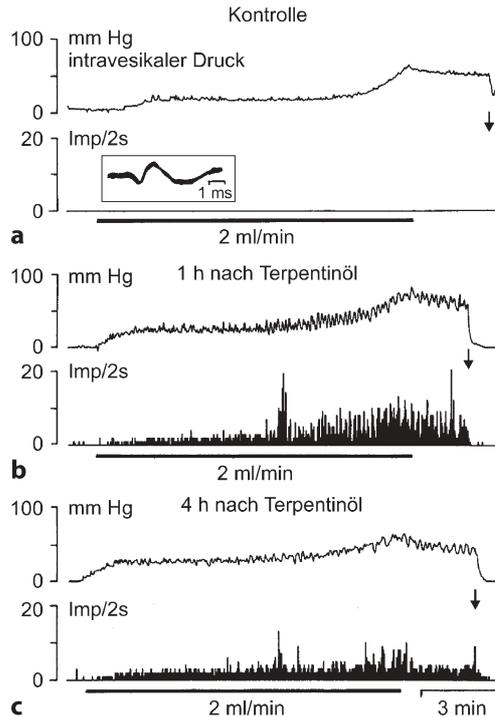


Abb. 7a–c ▲ **Stumme mechanoinsensible unmyelinisierte Afferenz, die während einer Entzündung Mechanosensibilität entwickelte.** a Im Kontrollzustand wurde diese Afferenz weder bei einer langsamen Füllung (2 ml/min) der Blase noch durch Injektion von Terpentinöl (10 ml, 50% in Paraffinöl für 30 min) erregt. Nach Entfernung des Terpentinöls bei entleerter Blase wurde die Afferenz gelegentlich erregt (Einsatzbild: Konfiguration des Aktionspotenzials mehrmals überlagert). b 1 h nach der Injektion von Terpentinöl wurde die Afferenz während erneuter langsamer Füllung aktiviert. Dabei wurden intravesikale Druckschwankungen sehr gut durch die neuronale Impulsintensität kodiert. Diese neuartige Mechanosensibilität war 1 h nach der Injektion von Terpentinöl maximal ausgeprägt und nach 4 h (c) immer noch nachweisbar. Entleerung der Harnblase mit Pfeil (↓) markiert. Nach Häbler et al. [48]

ne viszerale afferente Neuronen rostrokaudal in das Hinterhorn über mehrere spinale Segmente, mediolateral über die gesamte Breite des Hinterhorns und in das kontralaterale Hinterhorn (Abb. 8).

Ebenso liegen die Sekundärneuronen, die durch die viszerale afferente Neuronen erregt werden, in den Laminae I und V und in tieferen Laminae (Laminae VI, VII und X) des Hinterhorns. Diese Sekundärneuronen sind entweder (erregende oder hemmende) Interneuronen oder Traktneuronen, die mit ihren Axonen v. a. durch den anterolateralen Trakt des Rückenmarks (aber auch durch andere aufsteigende Trakte) zum Thalamus, zum unteren und oberen Hirnstamm und zum Hypothalamus projizieren (kritische Diskussion s. Villanueva u. Nathan [112; s. unten „Aufsteigende spinale Bahnen“]). Alle Sekundärneuronen, die durch spina-

le viszerale Afferenzen erregt werden, sind viszerosomatische Konvergenzneuronen, die auch durch afferente Neuronen von den entsprechenden Dermatomen der Haut und/oder von den entsprechenden Myotomen und Sklerotomen der tiefen somatischen Gewebe (z. B. Skelettmuskulatur, Gelenke, Faszien) erregt werden können. Letzteres ist bisher allerdings für die meisten inneren Organe (außer für das Herz) nicht besonders gut untersucht worden (ausführliche Diskussion für Schmerzen vom Herzen [Angina pectoris] in [38a]). Die synaptischen afferenten Eingänge von der Haut sind entweder niederschwellig (z. B. von niederschweligen Mechanorezeptoren mit  $\beta$ -Axonen) oder beides, hochschwellig und niederschwellig (multirezeptiv), oder nur hochschwellig (nozizeptiv-spezifisch). Deshalb werden die Sekundärneuronen im Hinter-

horn des Rückenmarks nach ihren synaptischen afferenten Eingängen auch als niederschwellige multirezeptive („wide dynamic range“, WDR) oder nozizeptiv-spezifische Neuronen funktionell klassifiziert. Die somatischen rezeptiven Felder dieser viszerosomatischen Konvergenzneuronen befinden sich in den entsprechenden Dermatomen, Myotomen und Sklerotomen, die den Segmenten zugeordnet sind, in welche die viszerale Afferenzen projizieren (Abb. 9). Funktionell sind diese Konvergenzneuronen nach ihren synaptischen Eingängen von den viszerale Organen, von der Haut und von den tiefen somatischen Geweben organisiert. Die Existenz funktionell spezifischer Untergruppen von Konvergenzneuronen muss postuliert werden; sie bilden die Voraussetzung für die Organisation der vegetativen Regulationen und Reflexe, der motorischen Reflexe und der nicht schmerzhaften und schmerzhaften Empfindungen, einschließlich der übertragenen Schmerzen und den mit ihnen korrelierten Veränderungen in den Übertragungszonen. Dabei spielen wahrscheinlich auch descendierende hemmende und erregende Kontrollsysteme eine Rolle, die im Hirnstamm repräsentiert sind und unter der Kontrolle des Großhirns stehen (s. Abb. 11). Die funktionelle Differenzierung viszerosomatischer Konvergenzneuronen hängt deshalb vom Funktionszustand der viszerale Organe, vom momentanen Verhalten des Organismus und von anderen

Merkmale des Organismus ab und ist vermutlich erst im nichtanästhesierten Organismus sichtbar.

Im Grund ist nach wie vor unklar, ob und über welche Mechanismen eine intensive Erregung und eine resultierende Sensibilisierung spinaler viszerale Afferenzen, z. B. bei Entzündungsprozessen oder Traumen, zur Sensibilisierung viszerosomatischer Neuronen im Rückenmark führen. Sensibilisierung von Rückenmarkneuronen bedeutet, daß das Reizantwortverhalten und die Spontanaktivität dieser zentralen Neurone in einem Maße zunehmen, welches durch einen erhöhten konvergenten afferenten Einstrom aus dem Viszeralorgan allein nicht erklärt werden kann. Gerade dies ist für den Viszeralbereich nicht überzeugend nachgewiesen worden (s. unten). Ungeklärt ist auch, was der genaue Mechanismus des übertragenen viszerale Schmerzen ist und wie die Erregung spinaler viszerale Afferenzen (z. B. von den Ausscheidungsorganen) zu den oben genannten geordneten Reflexen, Regulationen und Empfindungen führt [59, 62].

Multirezeptive (WDR) Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks zeigen eine Summation ihrer synaptischen erregenden Antworten bei repetitiver elektrischer Reizung von afferenten C-Fasern in somatischen Nerven mit Reizfrequenzen von 0,3 Hz und höher. Dieses Phänomen, welches auch als „wind-

up“ bezeichnet wird, kann durch spezifische Antagonisten der NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren in den multirezeptiven Neuronen geblockt werden und wird deshalb durch Aktivierung dieser Membranrezeptoren erklärt. Es wurde bisher angenommen, dass dieses Phänomen die Grundlage für die schnelle Sensibilisierung von Hinterhornneuronen (z. B. bei akuten peripheren Entzündungen) ist. Es ist bisher nicht geglückt, nachzuweisen, dass viszerosomatische Neuronen im Hinterhorn durch repetitive elektrische Reizung viszerale Afferenzen akut sensibilisiert werden können und dieses Wind-up-Phänomen zeigen [1, 70]. Neuere experimentelle Untersuchungen zeigen, dass sowohl prä- als auch postsynaptische Mechanismen an der Erzeugung des Wind-up-Phänomens beteiligt sind und dass „wind-up“ und Sensibilisierung von spinalen Sekundärneuronen verschiedene Phänomene sind, die einige gemeinsame Merkmale haben, aber nicht verwechselt werden dürfen [51, 47a].

Die kontinuierliche Erregung viszerale Afferenzen über Tage (z. B. experimentell durch einen Ureterstein) kann jedoch viszerosomatische Neuronen sensibilisieren: Die Zahl von aktivierbaren viszerosomatischen Konvergenzneuronen im Hinterhorn des Rückenmarks ist erhöht, die Aktivierungsschwelle dieser Neuronen bei der Reizung somatischer Gewebe ist erniedrigt, und die Ruheaktivität ist erhöht. Diese Form der afferenten Erregung führt überdies aber sowohl zur Abnahme als auch zum Anstieg der Empfindlichkeit einzelner Rückenmarkneuronen [99]. Es wird vermutet, dass die funktionellen Eigenschaften der viszerosomatischen Konvergenzneuronen (Größe der somatischen rezeptiven Felder, Ruheaktivität, Reizantwortverhalten, Zahl der überschwelligen konvergenten synaptischen Eingänge von somatischen Geweben) und ihre potenzielle Sensibilisierung durch Erregung viszerale afferenter Neuronen von der endogenen Kontrolle durch den Hirnstamm abhängen. Diese endogene Kontrolle ist sowohl hemmend als auch erregend. Die Mechanismen dieser Kontrolle durch den Hirnstamm sind unbekannt [110] (s. unten „Endogene Kontrollsysteme nozizeptiver Impulsübertragung“).

### Spinale Projektion von afferenten C-Fasern

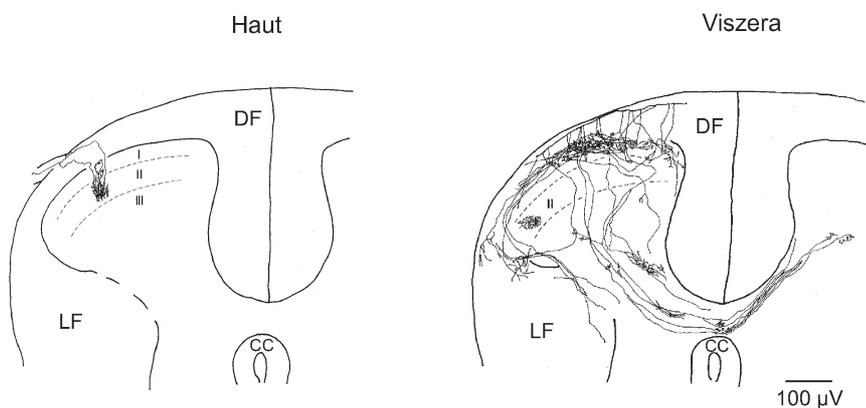


Abb. 8 ▲ Camera-lucida-Zeichnung der zentralen Projektionen einzelner primär afferenter Neuronen mit unmyelinisierten Axonen, die Viszeralorgane (rechts) oder die Haut (links) innervieren, nach experimentellen Studien mit einer Markierungssubstanz beim Meerschweinchen. Meerrettichperoxidase wurde durch eine Glasmikropipette in die Spinalganglienzellen dieser funktionell identifizierten primär afferenten Neuronen injiziert. I, II, III Laminae des Hinterhorns im Transversalschnitt, CC Zentralkanal, DF dorsaler Funiculus, LF lateraler Funiculus. Nach Sugiura et al. [106]

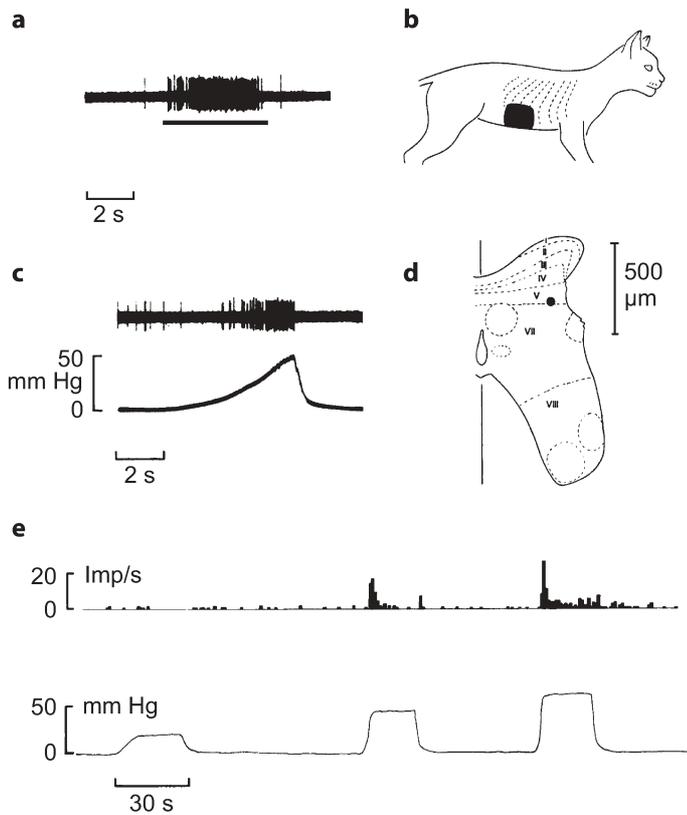


Abb. 9a–e ▲ **Viscerosomatisches Konvergenzneuron in Lamina V, das synaptisch von der Gallenblase und von der Haut aktiviert werden konnte, anästhesierte und beatmete Katze, extrazelluläre Ableitung der Aktivität vom Sekundärneuron mit einer Mikroelektrode, a,b Aktivierung bei Erregung von kutanen Nozizeptoren durch Kneifen im kutanen rezeptiven Feld (Balken), c Aktivierung bei Dehnung der Gallenblase, untere Kurve Druckverlauf in der Gallenblase, d Lage des Neurons in Lamina V, e abgestufte Aktivierung auf abgestufte isovolumetrische Dehnung der Gallenblase, nach Cervero u. Tattersall [28]**

Die Mechanismen, welche den übertragenen Schmerzen (Spontanschmerz, mechanische Hyperalgesie) zugrunde liegen, sind bisher kaum verstanden. Eine herkömmliche periphere Theorie, nach der dichotome nozizeptive Afferenzen, die sowohl Viszera als auch somatische Gewebe innervieren, für die Übertragung verantwortlich sind, kann die Phänomenologie dieser Schmerzen nicht erklären. Bisher propagierte zentrale Theorien, wie z. B. die Konvergenz-Projektions-Theorie nach Ruch [100] und die Konvergenz-Bahnungs-Theorie nach MacKenzie [77], erklären die Mechanismen übertragener Schmerzen ebenfalls sehr unvollständig. Es erscheint vielmehr wahrscheinlicher, dass nicht nur spinale Mechanismen, sondern auch supraspinale Mechanismen im Hirnstamm (deszendierende erregende und hemmende Systeme) und in thalamokortikalen Systemen für die

Erzeugung übertragener viszeraler Schmerzen verantwortlich sind [4, 62, 91, 92, 111].

Wie soll man sich die spinalen Mechanismen vorstellen, die die vegetativen Regulationen und Reflexe eines bestimmten Organs, schmerzhaft und nicht schmerzhaft empfinden bei der Erregung viszeraler Afferenzen von diesem Organ vermitteln? Dies soll anhand der Harnblase und ihrer für diese Funktionen verantwortlichen sakralen afferenten Innervation erläutert werden (Abb. 10). Wie oben beschrieben, besteht diese afferente Innervation aus niederschwelliger Afferenzen, die in ihrer Aktivität den gesamten intravesikalen Druckbereich bis 80 mmHg und höher kodieren, aus einigen hochschwelliger Afferenzen und aus stummen, normalerweise mechanoinsensiblen Afferenzen, die bei Entzündungen rekrutiert und aktiviert werden (Abb. 8, 9).

1. Normale nicht schmerzhaft Dehnungen und Kontraktionen der Harnblase erregen niederschwellige sakrale viszerale Afferenzen. Spinale Neuronen (Interneuronen, Traktneuronen), die in die Regulation von Miktion und Kontinenz der Harnblase, in Reflexe und evtl. nicht schmerzhaft empfindungen eingebunden sind, werden aktiviert (Neuron R in Abb. 10).
2. Starke kurze Dehnungen und Kontraktionen der Harnblase mit Anstiegen des intravesikalen Drucks über etwa 40–50 mmHg, die unangenehm und schmerzhaft sind, erzeugen hochfrequente Aktivitätssalven in den niederschwelliger Blasenafferenzen und aktivieren einige hochschwellige Blasenafferenzen. Diese afferente Erregung aktiviert zusätzlich andere spinale Neuronen (Neuron S in Abb. 10), deren Erregung dann zu den vorübergehenden Schmerzempfindungen führt. Die Neuronen benötigen räumliche und zeitliche Summation der afferenten synaptischen Eingänge, um aktiviert zu werden.
3. Sensibilisierung der Blasenafferenzen durch Entzündung, an der die niederschwelliger, die hochschwelliger und die normalerweise mechanoinsensiblen Blasenafferenzen beteiligt sind, sensibilisiert Rückenmarkneuronen (Neuron S in Abb. 10). An dieser zentralen Sensibilisierung sind entweder alle vesikalen viszeralen Afferenzen beteiligt oder nur die hochschwelliger und mechanoinsensiblen Afferenzen. Normale Aktivität in den niederschwelliger vesikalen Afferenzen (z. B. bei langsamer Blasenfüllung und Miktion) erzeugt jetzt durch Aktivierung der sensibilisierten Rückenmarkneuronen Missempfindungen und Schmerz von der entzündeten Harnblase. Wie oben diskutiert, sind die Mechanismen der Sensibilisierung der Rückenmarkneuronen bei Aktivierung der viszeralen Afferenzen bisher unbekannt.

### Zusammenfassung und offene Fragen

Die Aktivität in spinalen viszeralen afferenten Neuronen wird synaptisch auf viscerosomatische Konvergenzneuronen in den Laminae I und V und in tieferen Laminae des Rückenmarks übertra-

gen. Diese Konvergenzneuronen erhalten afferente synaptische Eingänge von der Haut und von den tiefen somatischen Geweben der entsprechenden segmental innervierten Regionen. Sie bestehen aus Traktneuronen und Interneuronen (segmental, propriospinal). Eine Unterteilung der viszerosomatischen Konvergenzneuronen nach funktionellen und anderen (anatomischen, histochemischen, molekularbiologischen) Kriterien ist bisher nicht gelungen. Die Mechanismen der Sensibilisierung dieser Neuronen sind bisher unbekannt. An ihnen sind neben spinalen Prozessen vermutlich auch supraspinale Strukturen (z. B. im Hirnstamm) beteiligt. Die Mechanismen der Übertragung viszeraler Schmerzen in somatische und viszerale Strukturen sind ebenfalls nicht verstanden. An diesen Mechanismen sind das Rückenmark, verschiedene Kerngebiete des Hirnstamms und thalamokortikale Systeme beteiligt. Es ist weiterhin unklar, auf welche Weise die Erregung spinaler viszeraler Afferenzen (z. B. von der Harnblase) über die Aktivierung der spinalen Sekundärneurone (Interneurone, Traktneurone) zu den verschiedenen Empfindungen, Regulationen und Reflexen, die mit den entsprechenden Organen assoziiert sind, führt.

### Supraspinale Kontrolle viszeraler Nozizeption

Die Kenntnisse über die supraspinalen Mechanismen viszeraler Schmerzen im Hirnstamm, Hypothalamus, Thalamus und Vorderhirn (Neokortex, limbisches System) sind sehr lückenhaft. Dieser Mangel an Wissen hat mehrere Ursachen:

- Schmerz ist kein einfaches sensorisches, sondern ein multidimensionales Ereignis, welches protektive autonome, neuroendokrine und motorische Reaktionen einschließt. Diese Situation trifft besonders für viszerale Schmerzen zu, bei denen die sensorisch diskriminative Dimension eher von untergeordneter Bedeutung ist.
- Die supraspinalen Mechanismen für den experimentell erzeugten Hautschmerz sind erheblich besser untersucht als für andere Schmerzen; es ist unklar, ob die Mechanismen,

die für den Hautschmerz gelten, auf die viszerale Schmerzen übertragen werden können.

- Mehrere ascendierende Systeme (und *nicht ein* ascendierendes System) vom Rückenmark sind an der Übertragung nozizeptiver Impulse nach supraspinal und damit an der Erzeugung von viszerale Schmerzen beteiligt.

- Die Mechanismen der endogenen Kontrolle nozizeptiver Impulsübertragung sind v. a. für den Hautschmerz untersucht worden, weniger für den viszerale Schmerz.
- Es gibt Speziesunterschiede in der Anatomie und Physiologie zentraler nozizeptiver Systeme. So können die Ergebnisse, die an Ratten gewonnen worden sind, nicht ohne weiteres auf

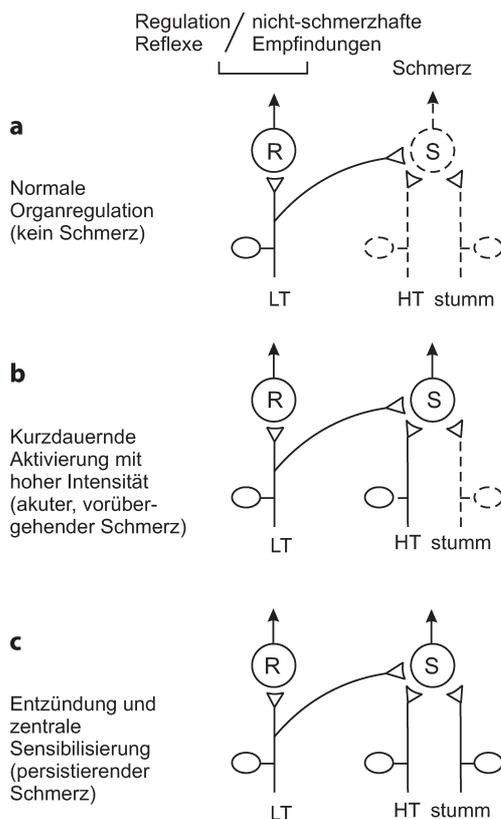


Abb. 10a–c ▲ Schematische Darstellung möglicher neuronaler Mechanismen viszeraler Schmerzen, anderer viszeraler Empfindungen und viszeraler regulatorischer Reflexe, ausgelöst von einem Viszeralorgan (z. B. Harnblase oder Enddarm). Reizung viszeraler Afferenzen aktiviert verschiedene zentrale Systeme (repräsentiert durch die Neuronen R bzw. S), welche letztendlich verantwortlich sind für Regulationen, Reflexe, nicht schmerzhaft viszerale Empfindungen (R) und für viszerale Schmerzen (S). a Während der normalen Organregulation werden niederschwellige intensitätskodierende Afferenzen und die zugehörigen zentralen Systeme (R) aktiviert. b Kurze vorübergehende Reize mit hohen intraluminalen Drücken (z. B. isovolumetrische Blasenkontraktionen) aktivieren niederschwellige und einige hochschwellige Afferenzen. Dies führt zu einer vorübergehenden Aktivierung des zentralen Systems und zu vorübergehenden Schmerzen. c Unter Entzündungsbedingungen werden hochschwellige und niederschwellige Afferenzen sensibilisiert und normalerweise stumme Afferenzen rekrutiert. Dieser periphere Prozess erhöht hypothetisch zentral die Erregbarkeit der Neuronen des Systems S („zentrale Sensibilisierung“). Aktivität in den niederschwelligen Afferenzen (z. B. bei normalen Organregulationen) aktiviert nun System S und erzeugt Schmerzen. LT niederschwellige mechanosensible Afferenz; HT hochschwellige mechanosensible Afferenz; ST stumme, normalerweise mechanoin sensible Afferenz. Modifiziert aus Cervero u. Jänig [24]

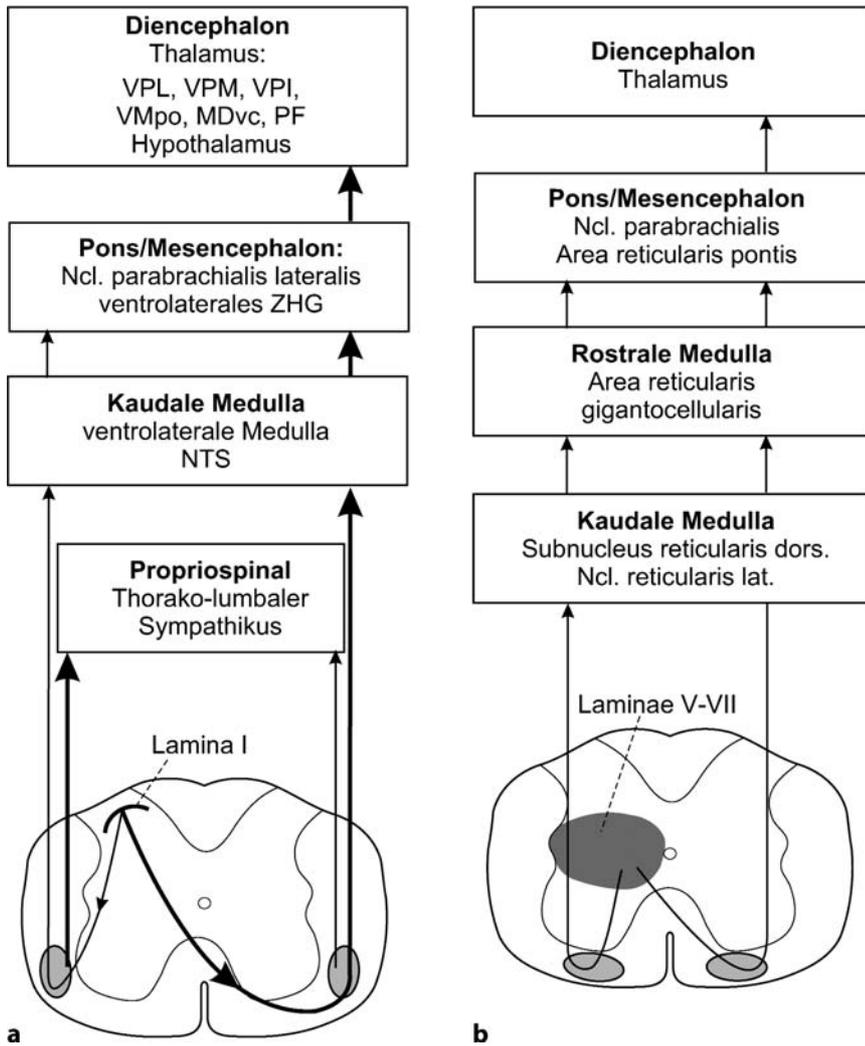


Abb. 11a,b ▲ **Supraspinale (und spinale) Projektionen von Hinterhornneuronen.** a **Projektionen von Lamina-I-Neuronen:** Diese Neuronen übertragen nozizeptive und thermische Signale zu den sympathischen Neuronen in der intermediären Zone und zu Kerngebieten in der Medulla caudalis, in Pons und Mesencephalon und im Diencephalon (Thalamus, Hypothalamus). Die Projektionen zum Diencephalon sind kontralateral, zum Hirnstamm weitgehend kontralateral und zu den sympathischen Neuronen weitgehend ipsilateral. Die Funktionen der Projektionsgebiete sind eingebunden in vegetative Regulationen, Schmerz, endogene Kontrolle der nozizeptiven Impulsübertragung, emotionale und motivationale Zustände [30]. b **Hauptsächliche supraspinale Projektionen spinaler Neuronen in den Laminae V und tieferen Laminae.** Diese Projektionen sind ipsilateral zur Medulla caudalis, kontralateral zum Thalamus und bilateral zu den anderen Strukturen in der Medulla rostralis, in den Pons und im Mesencephalon. Diese aufsteigenden Traktneuronen sind nicht nur in die Kontrolle von Nozizeption und Schmerz, sondern auch in homöostatische autonome Regulationen und die Regulation der Motorik eingebunden. NTS Nucleus tractus solitarii; ZHG zentrales Höhlengrau; Thalamuskerngebiete s. Legende Abb. 12 [30,72]. Modifiziert nach Villanueva u. Nathan [112]

Primaten übertragen werden. Das gilt ganz besonders für die thalamokortikalen Systeme und vermutlich auch für die im Hirnstamm repräsentierten Systeme.

Jede Diskussion der supraspinalen Mechanismen viszeraler Schmerzen und ihrer endogenen neuronalen Kontrolle muss von folgenden Annahmen ausgehen:

1. Es gibt keine aufsteigende Bahn, die *ausschließlich* mit viszeralen Schmerzen assoziiert ist.
2. Es gibt kein Areal im Hirnstamm, Thalamus und Vorderhirn, welches *ausschließlich* mit viszeralen Schmerzen assoziiert werden kann.
3. Alle neuronalen Areale, die potenziell bei viszeralen Schmerzen aktiviert werden, haben multiple Funk-

tionen im Rahmen von homöostatischen Organregulationen und protektiven Körperreaktionen.

Kenntnisse über supraspinale Kernbereiche, die möglicherweise für das Verständnis der zentralen Mechanismen viszeraler Schmerzen und anderer viszeraler Empfindungen wichtig sind, wurden experimentell mit funktionellen anatomischen und mit neurophysiologischen Methoden an Tieren gewonnen (und z. T. an Patienten mit zentralen Läsionen) sowie mit bildgebenden Verfahren an gesunden Menschen und an Patienten [Positronenemissionstomographie (PET), funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Magnetenzephalographie (MEG), Elektroenzephalographie (EEG)]. Im Folgenden werden diese Strukturen und ihre Funktionen anhand des Hautschmerzes summarisch dargestellt und auf den viszeralen Schmerz, so weit möglich, übertragen. Diese summarische Betrachtung muss natürlicherweise etwas spekulativ bleiben [17, 18, 30, 31, 108, 109, 112].

### Aszendierende spinale Bahnen

Traktneuronen in Lamina I des Hinterhorns des Rückenmarks, von denen viele viszerosomatische Konvergenzneuronen sind (s. oben), projizieren zum Hirnstamm und Diencephalon (Abb. 11a). Diese Projektionen ziehen durch den lateralen spinothalamischen Trakt; sie verlaufen zum Hirnstamm weitgehend auf der kontralateralen Seite und zum Thalamus ausschließlich kontralateral. Die einfachste Projektion von den Lamina-I-Neuronen ist propriospinal und bilateral und geht zur intermediären Zone, in der die sympathischen präganglionären Neuronen liegen. Die supraspinalen Projektionen der Lamina-I-Neuronen sind an der Erzeugung der verschiedenen Dimensionen von Schmerzen, an der Aktivierung der autonomen, neuroendokrinen und somatomotorischen protektiven Reaktionen und an der Aktivierung der endogenen antinozizeptiven Kontrollsysteme beteiligt. Die Integration spinaler und vagaler viszeraler Information durch den Nucleus tractus solitarii (NTS) und den lateralen Nucleus parabrachialis (NPB) spielt wahrscheinlich eine ganz besondere Rolle. Dieser Teil des NPB projiziert zum Hypothalamus (Nucleus paraventricularis), zum Nucleus amygdala, zum

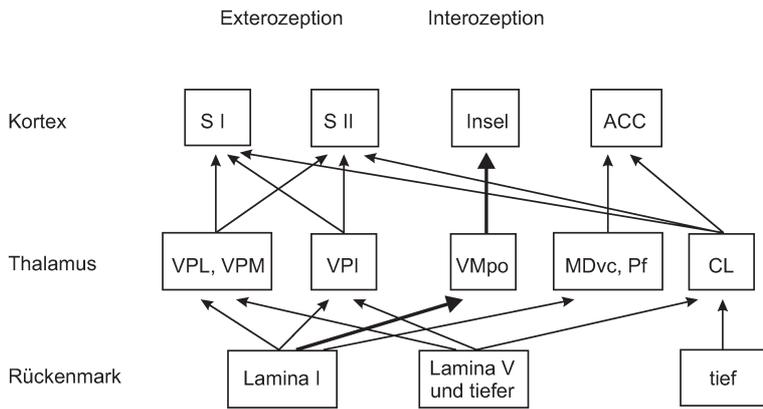


Abb. 12 ▲ Kortikale Repräsentationen vom Schmerz, kortikale Areale, die nozizeptive Informationen über den spinothalamischen Trakt erhalten, vermittelt durch Kerngebiete des Thalamus. Zusammengestellt und vereinfacht nach Beschreibungen zentraler nozizeptiver Repräsentationen beim Affen und Menschen [3, 15, 30, 32, 113, 114, 117]. Kortiko-kortikale Bahnen sind nicht aufgeführt. Breite Pfeile zu VM<sub>po</sub> und Insel Repräsentation der Interzeption (Schmerz, viszeraler Schmerz; andere viszerale Empfindungen; thermische Empfindungen), ACC Cortex cinguli anterior; CL Nucleus centrolateralis; MD<sub>vc</sub> Nucleus mediodorsalis pars ventrocaudalis; Pf Nucleus parafascicularis; SI/SII primärer/sekundärer somatosensorischer Kortex; VM<sub>po</sub> Nucleus ventromedialis posterior; VPI Nucleus ventralis posteroinferioris; VPL Nucleus ventralis posterolateralis; VPM Nucleus ventralis posteromedialis. Modifiziert nach Treede et al. [108]

Kerngebiet der Striae terminales und auch direkt zum Inselkortex [18, 101a]. Diese Kerngebiete sind wichtig für die Geschmackspertzeption, für die homöostatischen Regulationen von Körperfunktionen und vermutlich auch für die endogene Kontrolle nozizeptiver Impulsübertragung.

Traktneuronen in den tiefen Laminae des Rückenmarks (Laminae V–VII), die auch z. T. viszerosomatische Konvergenzneuronen sind, projizieren durch den anteromedialen Teil des spinothalamischen Trakts bilateral zum Hirnstamm und kontralateral zum Thalamus (Abb. 11b). Diese Traktneuronen sind in ihren anatomischen Projektionen und ihren Funktionen weniger gut untersucht worden als die ascendierenden Lamina-I-Neuronen. Diese Neuronen und ihre Projektionsgebiete sind an der Erzeugung von Schmerzen, an Weck- und Aufmerksamkeitsreaktionen (z. B. der generellen Aktivierung des Kortex über den Subnucleus reticularis dorsalis in der Medulla oblongata bei der Ratte [89]), protektiven somatomotorischen Reaktionen und protektiven homöostatischen vegetativen Reaktionen bei noxischen Reizen beteiligt (Übersichten und weiterführende Literatur s. Cechetto [18], Craig u. Dostrovsky [31] und Villanueva u. Nathan [112]). Neuerdings wird aufgrund von klinischen Daten

und tierexperimentellen Untersuchungen diskutiert, ob ein ascendierender Trakt in den Hintersträngen Informationen über viszerale Nozizeption von den Beckenorganen zu supraspinalen Zentren überträgt [112, 118].

### Thalamokortikales System

Abbildung 12 zeigt in schematischer und vereinfachter Form den derzeitigen Stand der Forschung über die Repräsentationen von Nozizeption und Schmerz beim Menschen in den verschiedenen Kerngebieten des Thalamus und in kortikalen Arealen. Im VPL (Nucleus ventralis posterolateralis) und VPM (Nucleus ventralis posteromedialis) des Thalamus sind etwa 10% der Neuronen nozizeptiv und gehören zu den WDR-Neuronen (WDR: wide dynamic range). Im Nucleus ventralis posteroinferioris (VPI) des Thalamus sind etwa 50% der Neuronen nozizeptiv. Im Nucleus ventromedialis posterior (VM<sub>po</sub>) des Thalamus sind die meisten Neuronen nozizeptiv-spezifisch oder thermosensibel (Kaltneuronen, Warmneuronen?). Im Nucleus mediodorsalis pars ventrocaudalis (MD<sub>vc</sub>), Nucleus parafascicularis (Pf) und Nucleus centrolateralis (CL) befinden sich ebenso viele nozizeptive Neuronen. Nozizeptive Neuronen der Laminae I, V und tiefer im Rückenmark

projizieren in komplexer Form zu diesen thalamischen Kerngebieten. Dabei ist die Projektion zum VM<sub>po</sub> vermutlich für die Nozizeption und die Thermorezeption bedeutend.

Funktionelle experimentelle Untersuchungen zeigen, dass nozizeptive Ereignisse und die resultierenden Schmerzen im Großhirn multipel repräsentiert sind. Diese vielfachen Repräsentationen werden bei einem nozizeptiven Ereignis parallel aktiviert; sie kommunizieren intrakortikal über kortiko-kortikale Bahnen. Verschiedene Dimensionen der Schmerzen werden in verschiedenen kortikalen Arealen prozessiert. Die primär (SI) und sekundär (SII) somatosensorischen Kortexe repräsentieren die Exterozeption und die sensorisch diskriminativen Eigenschaften von Hautschmerzen (Lokalisation, Dauer, Intensität; Erkennung des nozizeptiven Charakters des peripheren schädigenden Ereignisses). Im vorderen Inselkortex, der seinen synaptischen Eingang vom VM<sub>po</sub> des Thalamus erhält, sind nozizeptive und thermorezeptive Ereignisse repräsentiert. Die Insel ist ein komplexes integratives Kortexareal im Übergang zu Strukturen des limbischen Systems und zu den präfrontalen Kortexen mit vielfachen Funktionen [5]. Der Gyrus cinguli anterior repräsentiert die Integration von Kognition, Affekt und Selektion motorischer Programme bei noxischen Reizen [17, 31, 108, 109].

Viszerale Schmerzen scheinen primär im Inselkortex in Arealen repräsentiert zu sein, die auch die Thermorezeption und die somatische Nozizeption repräsentieren und wichtige afferente thalamische Eingänge vom thalamischen Kerngebiet VM<sub>po</sub> erhalten. Desgleichen scheinen nicht nur viszerale Schmerzempfindungen, sondern auch andere viszerale Empfindungen (z. B. Geschmacksempfindungen), viszerale Ereignisse, die mit dem kardiovaskulären System, der Lunge oder dem Magen-Darm-Trakt assoziiert sind, und sensorische Ereignisse, die mit dem tiefen somatischen Bereich (Skelettmuskulatur) assoziiert sind, im Inselkortex repräsentiert zu sein [6, 7, 12, 67, 116]. Das Areal im Inselkortex, welches Nozizeption und Thermorezeption repräsentiert, ist einem Areal der Insel benachbart, welches (über das dem VM<sub>po</sub> benachbarte thalamische Kerngebiet VMb) Informationen von vagalen Afferenzen und gustatori-

schen Afferenzen erhält. Diese Daten zeigen, dass der Inselkortex die *Interozeption des Körpers* repräsentiert. Zu dieser Interozeption gehören viszerale nicht schmerzhafte Empfindungen, viszerale Schmerzen, körperliche Allgemeinempfindungen (wie z. B. Empfindungen bei Kalt- und Warmbelastungen), Empfindungen bei Atemnot und körperlicher Belastung usw. Im weiteren Sinn sind im Inselkortex auch die vegetativen homöostatischen Regulationen des kardiovaskulären Systems, der Atmung und des Magen-Darm-Trakts repräsentiert [30, 31, 32]. Somit würde der Inselkortex den physiologischen Zustand der Körpergewebe repräsentieren, deren sensorische Äquivalente allgemeine Körperempfindungen sind, einschließlich Schmerzen, die in diese Gewebe projiziert werden. Der Inselkortex hat direkte und indirekte funktionelle Verbindungen zu subkortikalen Strukturen, wie z. B. dem Mandelkern, dem Hypothalamus und dem Mesenzephalon (zentrales Höhlengrau), in denen die neuronalen Mechanismen für homöostatische Organregulationen und die endogene Kontrolle der Nozizeption repräsentiert sind, und zu präfrontalen Hirnstrukturen, in denen Affekte und Emotionen repräsentiert sind.

**Endogene Kontrollsysteme nozizeptiver Impulsübertragung**

Bei der Besprechung der viszerosomatischen Konvergenzneuronen wurde wiederholt erwähnt, dass deren funktionellen Eigenschaften unter In-vivo-Bedingungen beim wachen Organismus von den endogenen neuronalen Kontrollsystemen der nozizeptiven Impulsübertragung abhängen, die im Hirnstamm repräsentiert sind und deren Ausgangsneuronen zum Hinterhorn des Rückenmarks projizieren. Bei der Besprechung der Projektion spinaler Traktneuronen in den Laminae I, V und tiefer wurde dargestellt, dass viele dieser Neuronen zum unteren und oberen Hirnstamm und zum Hypothalamus projizieren (Abb. 11a,b). Die Kerngebiete im Hirnstamm, zu denen diese aufsteigenden Traktneuronen projizieren, sind in die Regulation der nozizeptiven Impulsübertragung, in vegetative Regulationen, in neuroendokrine Regulationen und in die Regulation der Motorik integriert. Im Prinzip müssten diese Bereiche zusam-

men besprochen und gesehen werden, um die biologische Bedeutung der endogenen Kontrollsysteme zu verstehen, die im Hirnstamm repräsentiert sind.

Abbildung 13 zeigt schematisch das endogene Kontrollsystem für die Nozizeption. Die Ausgangsneuronen dieses Kontrollsystems, die zu den Neuronen in der Lamina I und Lamina V und tieferen Laminae projizieren, liegen in der rostroventromedialen Medulla (RVM) und im dorsolateralen pontomesenzephalen Tegmentum (DLPT). Die deszendierenden Neuronen in der RVM liegen im Nucleus raphe magnus und in der Area reticularis gigantocellularis; sie sind entweder serotonerg oder nicht serotonerg. Die deszendierenden Neuronen im DLPT liegen in den so genann-

ten Areae A5 und A7, im Locus coeruleus, im Nucleus parabrachialis und im Nucleus cuneiformis (lateral vom zentralen Höhlengrau); sie sind entweder noradrenerg oder nicht noradrenerg. Die Aktivierung dieser deszendierenden Neuronen kann zur Hemmung oder Förderung der nozizeptiven Impulsübertragung führen. Als Transmitter für die hemmende Impulsübertragung wirkt Noradrenalin über  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren präsynaptisch an den Terminalen der afferenten nozizeptiven Endigungen oder postsynaptisch. Serotonin wirkt entweder direkt auf die Sekundärneuronen oder über enkephalinerge (opioiderge) Interneuronen. Welcher Transmitter für die Förderung der nozizeptiven Impulsübertragung verant-

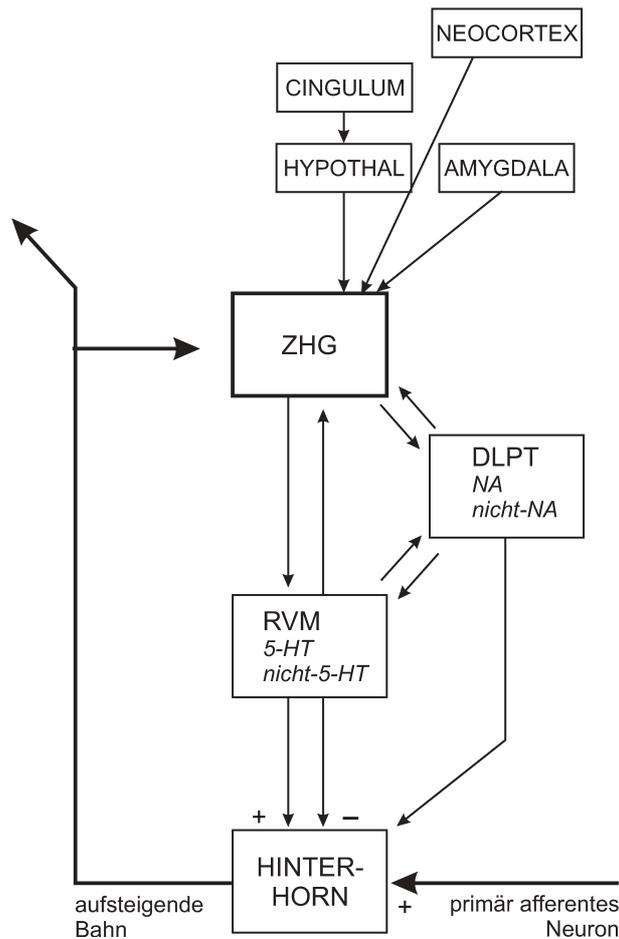


Abb. 13 ▲ Schematische und vereinfachte Darstellung des endogenen Kontrollsystems nozizeptiver Impulsübertragung. Nur die aufsteigende Bahn zum ZHG (zentrales Höhlengrau) ist eingezeichnet, DLPT dorsolaterales pontomesenzephalales Tegmentum [Nucleus cuneiformis (lateral vom ZHG), Nucleus parabrachialis, Nucleus ceruleus, Areae A5 und A7]; RVM rostroventromediale Medulla (Nucleus raphe magnus, Nucleus paragigantocellularis medialis, Nucleus parapyramidalis); NA Noradrenalin; 5-HT Serotonin. Nach Fields u. Basbaum [37]

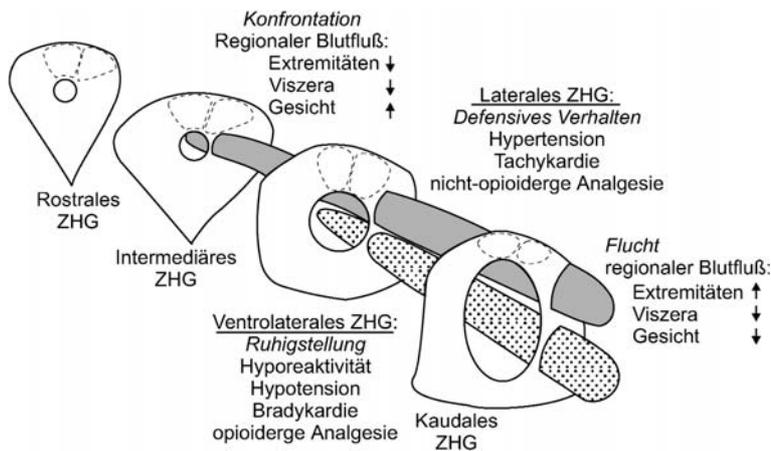


Abb. 14 ▲ **Repräsentation von verschiedenen Abwehrverhalten (Konfrontation und Flucht) und Ruhigstellungsverhalten im lateralen und ventrolateralen zentralen Höhlengrau (ZHG) bei der Ratte. Schematische Darstellung der lateralen und ventrolateralen Kolumnen im rostralen, mittleren und kaudalen ZHG, unterbrochene Konturen dorsomediale und dorsolaterale neuronale Kolumnen. Reizung der Neuronen im lateralen bzw. ventrolateralen ZHG durch erregende Aminosäuren ruft die typischen elementaren Verhaltensweisen, die damit verbundenen vegetativen Veränderungen und Analgesie hervor. Einzelheiten s. Text. Modifiziert nach Bandler u. Shipley [9]**

wortlich ist, ist unbekannt. Eine wichtige Struktur in der endogenen Kontrolle der nozizeptiven Impulsübertragung ist das zentrale Höhlengrau (ZHG) des Mesenzephalons. Das ZHG kommuniziert reziprok mit der RVM und dem DLPT, in denen die Ausgangsneuronen der descendierenden Projektionen zu den nozizeptiven Neuronen im Rückenmark liegen. RVM und DLPT kommunizieren ebenso reziprok miteinander. Alle Strukturen im Hirnstamm, die an der endogenen Kontrolle der nozizeptiven Impulsübertragung beteiligt sind, erhalten direkt oder indirekt synaptische Eingänge von nozizeptiven Rückenmarkneuronen (s. Abb. 11; in Abb. 13 ist nur die ascendierende Bahn zum ZHG eingezeichnet). So bilden diese Hirnstammstrukturen mit den ascendierenden Neuronen vom Rückenmark neuronale Rückkopplungskreise in der Kontrolle nozizeptiver Impulsübertragung. Die neuronalen Strukturen im ZHG wiederum stehen unter der Kontrolle des Neokortex und des limbischen Systems (Nucleus amygdala, Cingulum). Über diese Verbindung wird die endogene Kontrolle der nozizeptiven Impulsübertragung an das Verhalten des Organismus angepasst; diese Anpassung kann physiologisch zur relativen Analgesie oder auch zur Hyperalgesie führen (ausführliche Diskussion und Literatur s. Fields u. Basbaum [37]).

Das laterale und ventrolaterale ZHG sind neuronale Zentren, die die endogene Kontrolle nozizeptiver Impulsübertragung, kardiovaskuläre Reaktionen, neuroendokrine Reaktionen und motorisches Verhalten bei Bedrohung des Organismus integrieren. Die stereotypen defensiven Verhaltensweisen, die beim Tier von diesen Bereichen des ZHG (z. B. durch elektrische oder chemische Reizung) ausgelöst werden können, sind Konfrontation (Angriff), Flucht oder Ruhigstellung (Abb. 14). Konfrontation ist im rostralen lateralen ZHG und Flucht im kaudalen lateralen ZHG repräsentiert; während der beiden defensiven Verhaltensweisen tritt eine relative Analgesie durch Hemmung der nozizeptiven Impulsübertragung im Rückenmark auf. Diese endogene Analgesie kann durch Reizung kutaner nozizeptiver Afferenzen erzeugt werden. Da sie nicht durch Opioidantagonisten blockiert werden kann, wird sie nicht durch Opioiden (z. B. Enkephaline) vermittelt. Neuronen des lateralen ZHG erhalten ihren peripheren afferenten Eingang besonders von der Körperoberfläche. Die vegetativen Anpassungsreaktionen, die vom lateralen ZHG ausgelöst werden, sind charakteristisch für diese typischen defensiven Verhaltensweisen [Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz; Ruhigstellung der Viszera, Anstieg des Blutflusses im Gesicht und Abfall des

Blutflusses in den Extremitäten, die statisch den Körper halten, und in den Eingeweiden (außer Herz), jedoch Anstieg des Blutflusses in der aktivierten Extremität bei Konfrontation; Anstieg des Muskelblutflusses in allen Extremitäten, Abfall des Blutflusses in Gesicht und in den Eingeweiden durch Ruhigstellung der Eingeweide bei Flucht] (Abb. 14).

Die Ruhigstellung des Körpers ist im ventrolateralen ZHG repräsentiert und wird durch noxische Prozesse im Körper ausgelöst (Viszeralbereich, tiefer somatischer Bereich). Sie ist durch Abnahme der motorischen Aktivität, Hypotonie und Bradykardie und weiter durch eine endogen erzeugte Analgesie, welche durch opioide Systeme vermittelt wird (und deshalb auch durch Opioidantagonisten blockiert werden kann), charakterisiert. Die Neuronen in der ventrolateralen Säule des ZHG werden bevorzugt von viszeralen und tiefen somatischen Afferenzen aktiviert.

Diese tierexperimentellen Befunde legen nahe, dass die endogene Kontrolle der nozizeptiven Impulsübertragung für die viszerale Nozizeption und für die kutane Nozizeption verschieden ist. Zukünftige Untersuchungen werden zeigen, welche Bedeutung diese endogene Kontrolle für unser Verständnis der Mechanismen viszeraler Schmerzen haben wird. Die lateralen und ventrolateralen Bereiche im ZHG stehen unter der Kontrolle des Hypothalamus (vornehmlich der Area praeoptica medialis), des Mandelkerns (Nucleus centralis amygdalae) und des Kortex (besonders des medialen präfrontalen Kortex, welcher ein viszeromotorisches System repräsentiert [2]). Es ist anzunehmen, dass die übergeordnete Kontrolle des ZHG für den oberflächlichen Hautschmerz und für Schmerzen im Körperinnern verschieden ist (Viszera, tiefe somatische Strukturen).

### Zusammenfassung und offene Fragen

Traktneuronen in den Laminae I und V und in tieferen Laminae des Rückenmarks projizieren zu multiplen Kerngebieten im unteren und oberen Hirnstamm, Hypothalamus und Thalamus. Lamina-I-Neuronen projizieren im Wesentlichen nach kontralateral und Traktneuronen in Lamina V und tiefen Laminae bilateral zum Hirnstamm und kontralateral zum Dienzephalon. Es ist un-

**Literatur**

bekannt, welche spezifische Bedeutung die verschiedenen Projektionen für die Organregulationen, die endogene Kontrolle der viszerale Nozizeption und die schmerzhaften und nicht schmerzhaften viszerale Empfindungen haben.

Der Inselkortex repräsentiert die Interozeption des Körpers und die übergeordneten homöostatischen Organ- und Systemregulationen, die über die vegetativen Nervensysteme und neuroendokrine Systeme ablaufen. Im diesem Kontext sind im Inselkortex auch viszerale Schmerzen und andere viszerale Empfindungen, zusammen mit thermischen Körperempfindungen, nicht viszerale Schmerzempfindungen und anderen tiefen Körperempfindungen repräsentiert. Der Inselkortex erhält seine hauptsächlich aufsteigenden afferenten Eingänge von den Lamina-I-Neuronen über den Nucleus ventromedialis posterior des Thalamus.

- ▶ Welche Bedeutung haben der primär und der sekundär somatosensorische Kortex für den viszerale Schmerz?
- ▶ Wie sind der Inselkortex und andere kortikale Areale (z. B. Cingulum, präfrontale Kortexareale usw.) und Strukturen des limbischen Systems miteinander in der Erzeugung von allgemeinen Körperempfindungen und Emotionen integriert?

Die Übertragung der afferenten Aktivität von viszerale Organen in den aufsteigenden Systemen steht unter zentraler endogener neuronaler Kontrolle. Diese Kontrolle geht vermutlich vom ventrolateralen Bereich des zentralen Höhlengraus des Mesenzephalons aus, welches wiederum unter der Kontrolle des Kortex und des limbischen Systems steht.

- ▶ Wie spezifisch ist die absteigende endogene Kontrolle für die viszerale Nozizeption?
- ▶ Auf welche Weise ist diese endogene Kontrolle mit Organregulationen durch vegetative Systeme und mit der Kontrolle der Motorik integriert?
- ▶ Welche Rolle spielen vagale afferente Neuronen in der endogenen Kontrolle viszerale Schmerzen?

1. Alarcon G, Cervero F (1990) The effects of electrical stimulation of A and C visceral afferent fibres on the excitability of viscerosomatic neurons in the thoracic spinal cord of the cat. *Brain Res* 509: 24–30
2. An X, Bandler R, Öngür D, Price JL (1998) Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 401: 429–436
3. Apkarian AV, Shi T (1994) Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociceptive neurons and their relation to spinothalamic terminals. *J Neurosci* 14: 6779–6795
4. Apkarian AV, Brüggemann J, Shi T, Airapetian LR (1995) A thalamic model for true and referred visceral pain. In: Gebhart GF (ed) (1995) *Visceral pain. Progress in pain research and management, vol 5*. IASP Press, Seattle, pp 217–259
5. Augustine JR (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 22: 229–244
6. Aziz Q, Andersson JL, Valind S, Sundin A, Hamdy S, Jones AK, Foster ER, Longstrom B, Thompson DG (1997) Identification of human brain loci processing esophageal sensation using positron emission tomography. *Gastroenterology* 113: 50–59
7. Aziz Q, Schnitzler A, Enck P (2000) Functional neuroimaging of visceral sensation. *J Clin Neurophysiol* 17: 604–612
8. Bandler R, Keay KA (1996) Columnar organization in the midbrain periaqueductal grey and the integration of emotional expression. *Prog Brain Res* 107: 285–300
9. Bandler R, Shipley MT (1994) Columnar organization in the midbrain periaqueductal grey: modules for emotional expression? *TINS* 17: 379–389
10. Bandler R, Carrive P, Zhang SP (1991) Integration of somatic and autonomic reactions within the midbrain periaqueductal grey: viscerotopic, somatotopic and functional organization. *Prog Brain Res* 87: 269–305
11. Bandler R, Price JL, Keay KA (2000) Brain mediation of active and passive emotional coping. *Prog Brain Res* 122: 333–349
12. Banzett RB, Mulbier HE, Murphy K, Rosen SD, Wise RJ, Adams L (2000) Breathlessness in humans activates insular cortex. *Neuroreport* 14: 2117–2120
13. Beal MC (1985) Viscero-somatic reflexes: a review. *J Am Osteopathol Acad* 85: 786–801
14. Belmonte C, Cervero F (eds) (1996) *Neurobiology of nociceptors*. Oxford University Press, Oxford New York
15. Blomqvist A, Zhang E-T, Craig AD (2000) Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain* 123: 601–619
16. Bonica JJ (1992) Clinical importance of hyperalgesia and allodynia. Raven Press, New York, pp 17–43
17. Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen J, Carrier B (1999) Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7705–7709
18. Cechetto DF (1995) Supraspinal mechanisms of visceral pain. In: Gebhart GF (ed) *Visceral pain. Progress in pain research and management, vol 5*. IASP Press, Seattle, pp 261–290
19. Cervero F (1982) Afferent activity evoked by natural stimulation of the biliary system in the ferret. *Pain* 13: 137–151
20. Cervero F (1994) Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol Rev* 74: 95–138
21. Cervero F (1995) Mechanisms of visceral pain. In: Gebhart GF (ed) *Visceral pain. Progress in pain research and management, vol 5*. IASP Press, Seattle, pp 25–40
22. Cervero F (1996) Visceral nociceptors. In: Belmonte C, Cervero F (eds) *Neurobiology of nociceptors*. Oxford University Press, Oxford New York, pp 220–240
23. Cervero F, Connell LA (1984) Distribution of somatic and visceral primary afferent fibres within the thoracic spinal cord of the cat. *J Comp Neurol* 230: 88–98
24. Cervero F, Jänig W (1992) Visceral nociceptors: a new world order. *TINS* 15: 374–378
25. Cervero F, Laird JM (1999) Visceral pain. *Lancet* 353: 2145–2148
26. Cervero F, Morrison JFB (eds) (1986) *Visceral sensation*. *Prog Brain Res* 67
27. Cervero F, Sann H (1989) Mechanically evoked responses of afferent fibres innervating the guinea-pig's ureter: an in vitro study. *J Physiol* 412: 245–266
28. Cervero F, Tattersall JE (1986) Somatic and visceral sensory integration in the thoracic spinal cord. *Prog Brain Res* 67: 189–205
29. Coleridge JCG, Coleridge HM (1984) Afferent vagal C fibre innervation of the lungs and airways and its functional significance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 99: 1–110
30. Craig AD (1996) An ascending general homeostatic afferent pathway originating in lamina I. *Prog Brain Res* 107: 225–243
31. Craig AD, Dostrovsky JO (1999) Medulla to thalamus. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of pain, 4th edn*. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York, pp 183–214
32. Craig AD, Chen K, Bandy D, Reimann EM (2000) Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 3: 184–190
33. De Groat WC (1987) Neuropeptides in pelvic afferent pathways. *Experientia* 43: 801–813
34. De Groat WC (1989) Neuropeptides in pelvic afferent pathways. In: Polak JM (ed) *Regulatory peptides*. Birkhauser, Basel, pp 334–361
35. DiBona, GF (1982) The functions of the renal nerves. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 94: 75–181

36. Dockray GJ, Green T, Varro A (1989) The afferent peptidergic innervation of the upper gastrointestinal tract. In: Springer MV, Goebel A (eds) *Nerves and the gastrointestinal tract*. MTP Press Ltd, Kluwer Academic Publishers, Boston The Hague Dordrecht Lancaster, pp 105–122
37. Fields HL, Basbaum AI (1999) Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of pain*, 4th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York, pp 309–329
38. Foreman RD (1989) Organization of the spinothalamic tract as a relay for cardiopulmonary sympathetic afferent fiber activity. *Progr Sens Physiol* 9: 1–51
- 38a. Foreman RD (1999) Mechanisms of cardiac pain. *Ann Rev Physiol* 61:143–167
39. Furness JB, Bornstein JC (1995) The enteric nervous system and its extrinsic connections. In: Yamada T (ed) *Textbook of gastroenterology*, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, pp 2–20
40. Furness JB, Costa M (1987) The enteric nervous system. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York
41. Gebhart GF (ed) (1995) *Visceral pain*. Progress in pain research and management, vol 5. IASP Press, Seattle
42. Gebhart GF, Randich A (1992) Vagal modulation of nociception. *Am Pain Soc J* 1: 26–32
43. Giamberardino MA (1999) Recent forgotten aspects of visceral pain. *Eur J Pain* 3: 77–92
44. Goebell H, Holtmann G (eds) (1998) *Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome*. Kluwer Academic Publishers, Lancaster
45. Grundy D, Scratcherd T (1989) Sensory afferents from the gastrointestinal tract. In: Wood JD (ed) *Handbook of physiology, the gastrointestinal system I*. American Physiological Society, Baltimore, pp 593–620
46. Gschossmann JM, Häuser W, Wesselmann U, Holtmann G (2002) Diagnostische Kriterien von und therapeutische Strategien bei Schmerzen des Magen-Darm-Trakts und der Beckenorgane. *Schmerz* 6
47. Gschossmann JM, Holtmann G, Mayer EA (2002) Epidemiologie und klinische Phänomenologie viszeraler Schmerzen. *Schmerz* 6
- 47a. Häbler H-J, Jänig W (2002) Reflexes in vasoconstrictor neurones arising from urinary bladder afferents are not amplified after inflammation in the anaesthetized cat. *Pain* (in press)
48. 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* 425: 545–562
49. Häbler H-J, Jänig W, Koltzenburg M (1993) Myelinated primary afferents of the sacral spinal cord responding to slow filling and distension of the urinary bladder. *J Physiol (Lond)* 463: 449–460
50. Häbler H-J, Jänig W, Koltzenburg M (1993) Receptive properties of myelinated primary afferents innervating the inflamed urinary bladder of the cat. *J Neurophysiol* 69: 395–405
51. Herrero JF, Laird JMA, Lopez-Garcia JA (2000) Wind-up of spinal neurones and pain sensation: much ado about something? *Progr Neurobiol* 61: 169–203
52. Holzer P (1992) Peptidergic sensory neurons in the control of vascular functions: mechanisms and significance in the cutaneous and splanchnic vascular beds. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 121: 49–146
53. Holzer P (1995) Chemosensitive afferent nerves in the regulation of gastric blood flow and protection. *Adv Exp Med Biol* 371B: 891–895
54. Jänig W (1988) Integration of gut function by sympathetic reflexes. *Baillières Clin Gastroenterol* 2: 45–62
55. Jänig W (1993) Spinal visceral afferents, sympathetic nervous system and referred pain. In: Vecchiet L, Albe-Fessard D, Lindblom U, Giamberardino MA (eds) *New trends in referred pain and hyperalgesia, pain research and clinical management*, vol 7. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp 83–98
56. Jänig W (1995) Ganglionic transmission in vivo. In: Burnstock G (ed) *The autonomic nervous system*, vol 5. Autonomic ganglia (ed by McLachlan EM). Harwood Academic Publishers, Chur, Switzerland, pp 349–395
57. Jänig W (1996) Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations. *Biol Psychol* 42: 29–51
58. Jänig W (2000) Vegetatives Nervensystem. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F (Hrsg) *Physiologie des Menschen*, 28. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 340–369
59. Jänig W, Häbler H-J (1995) Visceral-autonomic integration. In: Gebhart GF (ed) (1995) *Visceral pain*. Progress in pain research and management, vol 5. IASP Press, Seattle, pp 311–348
60. Jänig W, Häbler H-J (1999) Organisation of the autonomic nervous system: structure and function. In: Appenzeller O (ed) *Handbook of clinical neurology* 74, The autonomic nervous system, part I: Normal functions. Elsevier, Amsterdam New York, pp 1–52
61. Jänig W, Koltzenburg M (1990) On the function of spinal primary afferent fibres supplying colon and urinary bladder. *J Auton Nerv Syst* 30: 589–596
62. Jänig W, Koltzenburg M (1993) Pain arising from the urogenital tract. In: Maggi CA (ed) *Nervous control of the urogenital system*. Harwood Academic Publishers, Chur, Switzerland, pp 523–576
63. Jänig W, McLachlan EM (1987) Organization of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs. *Physiol Rev* 67: 1332–1404
64. Jänig W, Morrison JFB (1986) Functional properties of spinal visceral afferents supplying abdominal and pelvic organs with special emphasis on visceral nociception. In: Cervero F, Morrison JFB (eds) *Visceral sensation*. *Progr Brain Res* 67: 87–114
65. Jänig W, Khasar SG, Levine JD, Miao FJ-P (2000) The role of vagal visceral afferents in the control of nociception. In: Mayer EA, Saper CB (eds) *The biological basis for mind body interaction*. *Progr Brain Res* 122: 273–287
66. Khasar SG, Miao FJ-P, Jänig W, Levine JD (1998) Vagotomy-induced enhancement of mechanical hyperalgesia in the rat is sympathoadrenal-mediated. *J Neurosci* 18: 3043–4049
67. King AB, Menon RS, Hachinski V, Cechetto DF (1999) Human forebrain activation by visceral stimuli. *J Comp Neurol* 413: 572–582
68. Kopp UC, DiBona GF (1992) The neural control of renal function. In: Seldin G, Giebisch G (eds) *The kidney: physiology and pathophysiology*, 2nd edn. Raven Press, New York, pp 1157–1204
69. Kumazawa T (1990) Functions of the nociceptive primary neurons. *Jpn J Physiol* 40: 1–14
70. Laird JMA, Rubia PG de la, Cervero F (1995) Excitability changes of somatic and viscerosomatic nociceptive reflexes in the decerebrate-spinal rabbit: role of NMDA receptors. *J Physiol* 489: 545–555
71. Langley JN (1921) *The autonomic nervous system*. Part I. Heffer, Cambridge
72. Le Bars D, Dickensen AH, Besson JM, Villanueva L (1986) Aspects of sensory processing through converging neurons. In: Yaksh TL (ed) *Spinal afferent processing*. Plenum Press, New York, pp 467–504
73. Lewin GR, McMahon SB (1993) Muscle afferents innervating skin form somatotopically appropriate connections in the adult dorsal horn. *Eur J Neurosci* 5: 1083–1092
74. Lewis T (1942) *Pain*. Macmillan Press, London
75. Lundgren O (1989) Enteric nervous control of mucosal functions of the small intestine in vivo. In: Singer MV, Goebel A (eds) *Nerves and the gastrointestinal tract*. MTP Press Limited, Lancaster Boston The Hague Dordrecht, pp 275–285
76. Lundberg JM, Brodin E, Hua X, Saria A (1984) Vascular permeability changes and smooth muscle contraction in relation to capsaicin-sensitive substance P afferents in the guinea-pig. *Acta Physiol Scand* 120: 217–227
77. MacKenzie J (1920) *Symptoms and their interpretation*, 4th edn. Shaws & Sons, London
78. Maggi CA, Meli A (1988) The sensory-efferent function of capsaicin-sensitive sensory neurons. *Gen Pharmacol* 119: 1–43
79. Maggi CA, Giachetti A, Dey RD, Said SI (1995) Neuropeptides as regulators of airway function: vasoactive intestinal peptide and the tachykinins. *Physiol Rev* 75: 277–322
80. Malliani A (1982) Cardiovascular sympathetic afferent fibers. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 94: 11–74
81. Mayer EA, Raybould HE (eds) (1993) *Basic and clinical aspects of chronic abdominal pain*. Pain research and clinical management, vol 9. Elsevier Science Publishers, Amsterdam New York

82. McDonald DM (1990) The ultrastructure and permeability of tracheobronchial blood vessels in health and disease. *Eur Respir J Suppl* 12: 572s–585s
83. Meller ST, Gebhart GF (1992) A critical review of the afferent pathways and the potential chemical mediators involved in cardiac pain. *Neurosci* 48: 501–524
84. Mense S (1986) Slowly conducting afferent fibers from deep tissues: neurobiological properties and central nervous actions. *Prog Sens Physiol* 6: 139–219
85. Mense S (1993) Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 54: 241–289
86. Mense S (1993) Neurobiologische Mechanismen der Übertragung von Muskelschmerz. *Schmerz* 7: 241–249
87. Merskey H, Bogduk H (1994) Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms, 2nd edn. IASP Press, Seattle
88. Michaelis M, Häbler H-J, Jänig W (1996) Silent afferents: a further class of nociceptors? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23: 14–20
89. Monconduit L, Bourgeois L, Bernard JF, LeBars D, Villanueva L (1999) Ventromedial thalamic neurons convey nociceptive signals from the whole body surface to the dorsolateral neocortex. *J Neurosci* 19: 9063–9072
90. Musial F (2002) Psychophysiologie des Eingeweideschmerzes. *Schmerz* 6
91. Ness TJ (1995) Historical and clinical perspectives of visceral pain. In: Gebhart GF (ed) *Visceral pain. Progress in pain research and management*, vol 5. IASP Press, Seattle, pp 3–23
92. Ness TJ, Gebhart GF (1990) Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain* 41: 167–324
93. Price DD (1988) *Psychological and neural mechanisms of pain*. Raven Press, New York
94. Price DD (1999) Psychological mechanisms of pain and analgesia. *Progress in pain research and management*, vol 15. IASP Press, Seattle
95. Raja SN, Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN (1999) Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of pain*, 4th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York, pp 11–57
96. Randich A, Gebhart GF (1992) Vagal afferent modulation of nociception. *Brain Res Rev* 17: 77–99
97. Ritter S, Ritter RC, Barnes CD (eds) (1992) *Neuroanatomy and physiology of abdominal vagal afferents*. CRC Press, Boca Raton
98. Romanovsky AA (ed) (2000) *Fever: the role of the vagus nerve*. *Autonom Neurosci* 85: 1–157
99. Roza C, Laird JMA, Cervero F (1998) Spinal mechanisms underlying persistent pain and referred hyperalgesia in rats with an experimental ureteric stone. *J Neurophysiol* 79: 1603–1612
100. Ruch TC (1965) Pathophysiology of pain. In: Ruch TC, Patton HD (eds) *Physiology and biophysics*. Saunders, Philadelphia, pp 345–363
101. Santicoli P, Maggi CA (1998) Myogenic and neurogenic factors in the control of pyeloureteral motility and ureteral peristalsis. *Pharmacol Rev* 50: 683–722
- 101a. Saper CP (2002) The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Ann Rev Neurosci* 25: 433–469
102. Schaible H-G, Grubb BD (1993) Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 55: 5–54
103. Sengupta JN, Gebhart GF (1994) Characterization of mechanosensitive pelvic nerve afferent fibers innervating the colon of the rat. *J Neurophysiol* 71: 2046–2060
104. Sengupta JN, Gebhart GF (1994) Mechanosensitive properties of pelvic nerve afferent fibers innervating the urinary bladder of the rat. *J Neurophysiol* 72: 2420–30
105. Su X, Gebhart GF (1998) Mechanosensitive pelvic nerve afferent fibers innervating the colon of the rat are polymodal in character. *J Neurophysiol* 80: 2632–2644
106. Sugiura Y, Terui N, Hosoa Y (1989) Differences in the distribution of central terminals between visceral and somatic unmyelinated primary afferent fibers. *J Neurophysiol* 62: 834–847
107. Szurszewski JH, King BF (1989) Physiology of prevertebral ganglia in mammals with special reference to the inferior mesenteric ganglion. In: Wood JD (ed) *Handbook of physiology*, Section 6: The gastrointestinal system, vol 1, Motility and circulation. American Physiological Society, Bethesda, pp 519–592
108. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AKP (1999) The cortical representation of pain. *Pain* 79: 105–111
109. Treede RD, Apkarian AV, Bromm B, Green-span JD, Lenz FA (2000) Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* 87: 119–119
110. Urban MO, Gebhart GF (1999) Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7687–7692
111. Vecchiet L, Albe-Fessard D, Lindblom U, Giamberardino MA (eds) (1993) *New trends in referred pain and hyperalgesia. Pain research and clinical management*, vol 7. Elsevier Science Publishers, Amsterdam New York
112. Villanueva L, Nathan PW (2000) Multiple pain pathways. In: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) *Proceedings of the 9th World Congress on Pain. Progress in pain research and management*, vol 16. IASP Press, Seattle, pp 371–386
113. Vogt BA, Rosene DL, Pandya DN (1979) Thalamic and cortical afferents differentiate anterior from posterior cingulate cortex in the monkey. *Science* 204: 205–207
114. Vogt BA, Derbyshire S, Jones AKP (1996) Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. *Eur J Neurosci* 8: 1461–1473
115. Wesselmann U (2002) *Klinik und Pathophysiologie der Schmerzen der Beckenorgane bei der Frau*. *Schmerz* 6
116. Williamson JW, Nobrega AC, McDoll R, Mathews D, Winchester P, Friberg L, Mitchell JH (1997) Activation of the insular cortex during dynamic exercise in humans. *J Physiol (Lond)* 503: 277–283
117. Willis WD (1985) *The pain system*. Karger, Basel
118. Willis WD, Al-Chaer ED, Quast MJ, Westlund KN (1999) A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7675–7679
119. Woolf CJ, Costigan M (1999) Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7723–7730