

Die Bedeutung peripherer und zentraler Sensibilisierungsprozesse für den postoperativen Schmerz*

The role of peripheral and central sensitisation in the maintenance and development of postoperative pain

E.M. Pogatzki-Zahn

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster, Münster
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)

► **Zusammenfassung:** Der Entstehung und Unterhaltung des postoperativen Akutschmerzes liegen im Vergleich zum persistierenden Entzündungsschmerz oder dem chronischen neuropathischen Schmerz unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde. Aus neuen Untersuchungen in Tiermodellen für den postoperativen Schmerz wird erstmals offensichtlich, dass spezielle Sensibilisierungsprozesse im peripheren und zentralen Nervensystem nach Inzision auftreten und eine besondere Bedeutung für die Therapie postoperativer Schmerzen haben. Neurophysiologische Untersuchungen in diesen Tiermodellen zeigen, dass periphere Sensibilisierungsprozesse zu spontanem Schmerzverhalten und der Ausprägung von primärer Hyperalgesie beitragen. Spontanaktivität tritt bei C- und A δ -Schmerzfasern auf und ist möglicherweise Ursache für den postoperativen Ruheschmerz von Patienten nach einer Operation. Neben der Entwicklung von Spontanaktivität konnte auch eine Veränderung der mechanischen Erregbarkeit von A δ - und C-Schmerzfasern in Form einer Erweiterung des rezeptiven Feldes und einer Erniedrigung der Erregungsschwelle nachgewiesen werden. Die Schwellenerniedrigung der A δ -Fasern beruhte hauptsächlich auf einer verminderten Zahl mechano-insensitiver A δ -Fasern und lässt vermuten, dass mechano-insensitive („stumme“) A δ -Fasern nach Inzision in mechano-sensitive Schmerzfasern umgewandelt werden. Im Rahmen der Untersuchung von Neuronen im Rückenmark konnte festgestellt werden, dass eine chirurgische Inzision zu einer charakteristischen Sensibilisierung von Wide-Dynamic-Range (WDR)-Neuronen sowie teilweise auch von High-Threshold-(HT)-Neuronen führt. Die Sensibilisierungsprozesse im Rückenmark nach Inzision unterscheiden sich deutlich von Sensibilisierungsprozessen anderer Genese. Hauptsächlich sensibilisierte WDR-Neurone, nicht aber HT-Neurone vermitteln z.B. die reduzierte Reaktionsschwelle auf mechanische Reize. Im Gegensatz zu anderen Schmerzformen entwickelt sich darüber hinaus eine spinale Sensibilisierung nicht unabhängig von der Inzision, sondern ist abhängig von einem kontinuierlichen nozizeptiven

Input aus dem Inzisionsgebiet. Die charakteristischen neurochemischen als auch elektrophysiologischen Mechanismen postoperativer Schmerzen machen deutlich, dass Ergebnisse von Modellen entzündlicher und neuropathischer Schmerzen nicht einfach auf die Bedingungen postoperativer Schmerzen übertragen werden können – Schmerz ist eben nicht gleich Schmerz.

► **Schlüsselwörter:** Zentrale Sensibilisierung – Periphere Sensibilisierung – Mechano-insensitive A δ -Fasern – WDR-Neurone – HT-Neurone.

► **Summary:** It is important to emphasize that the etiology of incisional pain may be different from that of pain caused by inflammation, formalin injection and nerve injury, and that as a result the responses to treatments may also differ. Therefore, neurophysiological and neurochemical mechanisms of pain caused by incision are currently being explored. Since primary hyperalgesia is caused by afferent nociceptor sensitisation, and secondary hyperalgesia is produced by the sensitisation of central neurons, both peripheral and central sensitisation presumably contribute to post-incisional pain. In support of this, it has been demonstrated that A δ - and C-fibres are sensitised (spontaneous activity, enhanced receptive field size) by an incision, and that the conversion of mechanically insensitive “silent” A δ -fibres to mechanically active fibres likely has a role in the maintenance of hyperalgesia after an incision.

Furthermore, recording action potentials from dorsal horn neurons shows that wide dynamic range (WDR) neurons and, in part, also high threshold (HT) neurons become sensitised following an incision. However, only WDR neurons are likely to mediate the reduced withdrawal threshold observed in behavioral studies. In contrast to other, more persistent and intense, tissue injuries such as inflammation or nerve injury, sensitisation of dorsal horn neurons is maintained, at least initially by excitation of primary affe-

* Rechte vorbehalten

► *rent fibres (peripheral sensitisation)*. In conclusion, it is important to recognize that pain caused by different tissue injuries is probably a result of distinct neurochemical and electrophysiological mechanisms. In terms of mechanisms, therefore, postoperative pain as a major clinical problem, must be distinguished from experimental pain models – pain is multi-faceted.

► **Keywords:** Central Sensitisation – Peripheral Sensitisation – Mechano-insensitive A δ -fibres – WDR Neurons – HT Neurons.

1. Einführung

Die postoperative Schmerztherapie gilt heute als ein wesentlicher Bestandteil einer modernen perioperativen Betreuung. Für die tägliche Routine stehen eine Vielzahl verschiedener Analgetika und Adjuvantien zur Verfügung; auch spezielle Analgesieverfahren wie z.B. die Epiduralanalgesie sind aus der postoperativen Schmerztherapie nicht mehr wegzudenken [40]. Umso erstaunlicher ist es, dass eine optimale Therapie postoperativer Schmerzen in der Praxis immer noch nicht erreicht wird [5,48]. Dies ist bedenklich, da postoperative Schmerzen einen zusätzlichen Morbiditätsfaktor in der postoperativen Phase darstellen. Sie können die Rekonvaleszenz des Patienten verzögern und erhebliche Zusatzkosten verursachen [14,47-49]. Ein wesentlicher Grund für eine immer noch unzureichende postoperative Schmerztherapie (insbesondere bewegungsinduzierter Schmerzen) ist unsere Unkenntnis über die Pathophysiologie von Schmerzen nach einem operativen Eingriff.

Um grundlegende Erkenntnisse über die speziellen Mechanismen der Schmerzentstehung und Schmerzaufrechterhaltung nach einem operativen Eingriff gewinnen zu können, sind mehrere tierexperimentelle Modelle für den postoperativen Schmerz [8,76] entwickelt worden. Wie in der vorangegangenen Publikation von Zahn in dieser Zeitschrift ausführlich dargestellt (Anästh Intensivmed 2006;47:517-527), verursacht eine standardisierte chirurgische Schnittverletzung im Fuß anästhesierter Ratten (plantare Inzision) ein gut quantifizierbares Schmerzverhalten über einen begrenzten Zeitraum [8,123]. Es kommt dabei zu einer Schonhaltung des Fußes unter Ruhebedingungen (nicht-evoziert Ruheschmerz) sowie zu einer vermehrten Empfindlichkeit der Haut im Bereich der Inzisionswunde auf thermale und mechanische Reize (sog. primäre Hyperalgesie). Mechanische und thermale primäre Hyperalgesie hält in diesem Modell länger an (3 bzw. 8 Tage) als der Ruheschmerz (maximal 2 Tage) [8,123].

In einer neuen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Mäuse in Ausprägung und Verlauf ein den Ratten sehr ähnliches Schmerzverhalten nach planterer Inzision zeigen (Abb. 1). Dies ermöglicht tierexperimentelle Untersuchungen zu molekularen Mechanismen postoperativer Schmerzen an ►

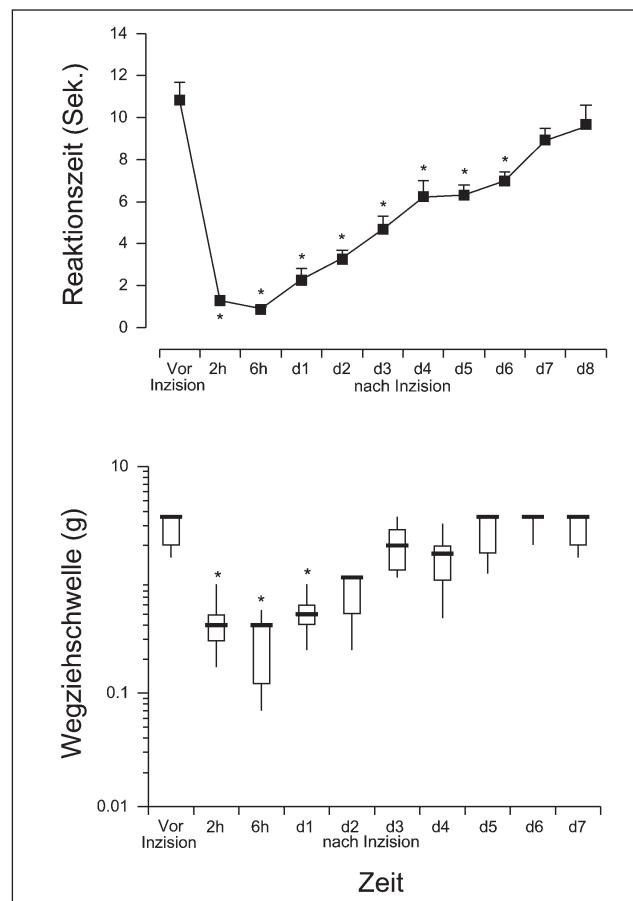


Abb. 1: Primäre Hyperalgesie auf mechanische und thermale Reize im Tierexperiment nach operativer Schnittinzision am Beispiel von C57/B16 Mäusen.

A. Die Applikation einer Lichtquelle auf den plantaren Aspekt der Fußsohle löst nach einer gewissen Latenz ein reflexartiges Wegziehen des Fußes aus. Die Latenzzeit bis zum Wegziehen des Fußes ist von 2 Stunden bis 6 Tage nach der Inzision im Vergleich zum Basalwert vor Inzision stark verkürzt; sie normalisiert sich erst ab dem 7. Tag nach Inzision wieder. Dargestellt sind die Mittelwerte (\pm SEM) von 7 C57/B16 Mäusen. *P< 0.05 vs. vor Inzision.

B. Auch die Applikation punktförmiger mechanischer Stimuli (von Frey-Filamente) löst eine reflexartige Wegziehreaktion bei der Maus aus. Die Kraft, die dazu notwendig ist, wird als mediane Wegzieh- oder auch Schmerzschwelle bezeichnet. Im Vergleich zur Schmerzschwelle vor Inzision sinkt die Schmerzschwelle nach Inzision deutlich ab. Die Schmerzschwelle bleibt für 2 Tage vermindert, bevor sie sich wieder dem Basalwert vor Inzision annähert. Die Ergebnisse sind wiedergegeben als Median mit erstem und drittem Quartil (Boxen) und zehntem und neunzigstem Perzentil. Untersucht wurden hier 7 C57/B16 Mäuse. *P< 0.05 vs. vor Inzision.

► genetisch veränderten Mäusen [80]. Darüber hinaus wurde aus Tierexperimenten nach Inzision deutlich, dass auch unverletztes Gewebe um eine Inzision herum empfindlicher auf Reize reagiert [76,123]. Diese Form der Hyperalgesie (sekundäre Hyperalgesie) ist allerdings nach einer Inzisionsverletzung auf punktförmige mechanische Reize beschränkt; sekundäre Hyperalgesie auf Hitzereize und auf einen Druckstimulus tritt nach Inzision nicht auf [76,123]. Sekundäre Hyperalgesie ist von besonderem Interesse, da dieses Phänomen sicher nicht durch einen Prozess im peripheren, sondern im zentralen Nervensystem (wahrscheinlich Rückenmark) entsteht [70,83,100,101,127]. Zur Untersuchung der speziellen Pathomechanismen sekundärer Hyperalgesie nach Inzisionsverletzung wurde deshalb ein eigenes Inzisionsmodell entwickelt [76], bei dem die Schnittverletzung im Unterschenkelbereich der Ratte lokalisiert ist (Gastrocnemiusinzision). In diesem Modell ist sekundäre Hyperalgesie stabil auslösbar und hält für ungefähr 8 Tage nach Inzision an. Der Bereich mechanischer Testung (plantarer Rattenfuß) befindet sich in sicher unverletztem Gewebe an der Fußsohle und damit nicht im primären Areal.

Neueste Ergebnisse aus Untersuchungen zur Neurophysiologie bei den tierexperimentellen Inzisionsmodellen weisen eindrücklich darauf hin, dass postoperative Schmerzen eine sehr verletzungsspezifische Identität besitzen [73-75,778-79,107,120,121,123-126]. Sie zeigen insbesondere, dass spezielle Sensibilisierungsprozesse im peripheren und zentralen Nervensystem nach Inzision stattfinden, die sich von denen entzündlicher Genese unterscheiden. Im Folgenden sollen diese speziellen Sensibilisierungsprozesse im peripheren und zentralen Nervensystem nach Inzision dargestellt und ihre Bedeutung für die Therapie postoperativer Schmerzen diskutiert werden.

2. Die Rolle des peripheren Nervensystems für den postoperativen Schmerz

2.1 Grundlagen: Peripheres Nervensystem und Schmerz

Schmerzen werden über spezifische Sensoren, die freien Nervenendigungen primärer afferenter Neurone aufgenommen [35,65]. Diese sog. Nozizeptoren gehören der Gruppe der langsam leitenden, wenig und nicht-myelinisierten primären afferenten Nervenfasern (A δ - und C-Fasern) des peripheren Nervensystems an [65]. Die meisten Nozizeptoren der Haut können durch mechanische, thermische und chemische Reizung aktiviert werden und gehören damit zu den polymodalen Nozizeptoren [7,35,65]. Es gibt aber auch Nozizeptoren, die nur durch Reize be-

stimmter Modalität (z.B. Hitze, mechanische Reize) erregbar sind [35,67,69]. Eine besondere Gruppe afferenter A δ - und C-Fasern ist sogar in unverletzter Haut nicht oder nur durch sehr ausgeprägte Reize erregbar; diese noch relativ unbekannte Gruppe von Nozizeptoren wird von verschiedenen Arbeitsgruppen als mechano-insensitive Afferenzen (MIA) oder schlafende Nozizeptoren bezeichnet [27,34,68], da sie durch bestimmte Gewebeverletzungen „erweckbar“ sind.

Die Erkennung eines Reizes durch einen Nozizeptor erfolgt über spezielle Rezeptoren [35,43,65]. Neueste Untersuchungen haben Aufschluss über die Rolle bestimmter Rezeptoren an nozizeptiven Nervenendigungen für die Transduktion bestimmter Schmerzreize gegeben [16,18,21,43]. Diese sind möglicherweise auch mitverantwortlich für eine ansteigende Erregbarkeit bei wiederholter Applikation von Schmerzreizen oder dem Einwirken eines ausgeprägten schmerzauslösenden Gewebe-schadens. Bei diesem Prozess, der als sog. Sensibilisierung bezeichnet wird, wird das nozizeptive Neuron für bestimmte Reize empfindlicher oder entwickelt eine Eigenaktivität, die normale Nozizeptoren in unverletzter Haut nicht besitzen [35,57,65,66,69, 70,101]. Die speziellen Mechanismen der Nozizeptorsensibilisierung sind in den letzten Jahren vor allen Dingen anhand experimentell induzierter Entzündungen untersucht worden [21,35] und sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

2.2 Sensibilisierung von Nozizeptoren und Entzündungsschmerz

Eine typische Versuchsanordnung zur Untersuchung der Erregbarkeit von Nozizeptoren stellt dabei die neurophysiologische Ableitung der Aktivität peripherer Nervenfasern (sog. Einzelfaserableitung) dar. Hierbei wird an anästhesierten Tieren (In-vivo-Untersuchung) oder an einem Hautnervenpräparat (In-vitro-Untersuchung) nach Präparation eines Hautnerven die Aktivität (Aktionspotential) einzelner Nervenfasern abgeleitet [33-35,58,60,61,75]. Vergleicht man die Eigenschaften eines Nozizeptors in neurophysiologischen Untersuchungen vor und nach Applikation von Entzündungsmediatoren, so kann man einiges über die Sensibilisierungsprozesse von Nozizeptoren während einer Entzündung herausfinden [27,58]. Besonders gut untersucht sind Veränderungen der Erregbarkeit von Nozizeptoren auf Hitze-reize, die zu primärer Hitzehyperalgesie nach einer Verbrennungsverletzung oder während eines entzündlichen Prozesses beitragen [13,55,56,66,101]. Ein hierbei wichtiger und viel diskutierter Rezeptor, der ausschließlich von Nozizeptoren exprimiert wird, ist der Vanilloidrezeptor VR-1 (auch TRPV1- ►

► Rezeptor genannt) [15,18]. Der TRPV1-Rezeptor wird außer durch die in Pfefferschoten enthaltene Substanz Capsaicin auch durch Hitze aktiviert [18] und hat eine zentrale Bedeutung für die durch Entzündungsprozesse verursachte Hitze-Sensibilisierung von Nozizeptoren [15,17,18,26].

Die peripheren Sensibilisierungsmechanismen, die für primäre entzündungsbedingte Hyperalgesie auf mechanische Reize verantwortlich sind, konnten dagegen in neurophysiologischen Untersuchungen bisher nicht eindeutig geklärt werden. In den meisten elektrophysiologischen Untersuchungen konnte sogar eine Sensibilisierung nozizeptiver Afferenzen auf mechanische Reize im Bereich der Verletzung oder Entzündung nicht nachgewiesen werden [6,12,92,97,101]. Im Gegensatz zur Hitzehyperalgesie scheinen spinale Sensibilisierungsprozesse (sog. zentrale Sensibilisierungsprozesse) zumindest teilweise für die Ausbildung primärer mechanischer Hyperalgesie nach Gewebsverletzungen notwendig zu sein [70,99,101].

2.3 Sensibilisierung von Nozizeptoren und Inzisionsschmerz

Für den Inzisionsschmerz war bis vor kurzem nicht bekannt, ob es zu einer Aktivierung und Sensibilisierung von Nozizeptoren kommt und ob derartige Mechanismen etwas mit der Entstehung postoperativer Ruhe- und/oder Bewegungsschmerzen zu tun haben. Neue, neurophysiologische Untersuchungen im Inzisionsmodell der Ratte (Abb. 2) geben nun eindrückliche Hinweise darauf, dass periphere Prozesse wesentlich zu spontanem Schmerzverhalten, aber auch zur Ausprägung primärer mechanischer Hyperalgesie nach einer operativen Schnittinzision beitragen [75]. Während z.B. Nozizeptoren bei Ratten ohne Inzision keine Spontanaktivität aufweisen, sind einen Tag nach Inzision ca. 40% der untersuchten Nozizeptoren spontan aktiv [75]. Spontanaktivität tritt bei C- und A δ -Schmerzfasern auf (Abb. 2) und ist wahrscheinlich Ursache für spontanes Schmerzverhalten von Ratten nach Inzision und Ruheschmerzen postoperativer Patienten [75]. Die genauen Mechanismen, die zur Entwicklung von Spontanaktivität von Nozizeptoren nach Inzision beitragen, sind bisher nicht bekannt. Denkbar wäre eine durch die Verletzung derart erniedrigte Erregungsschwelle von Schmerzfasern für Temperatur, so dass schon die normale Körpertemperatur zu einer kontinuierlichen Aktivität der Nozizeptoren führt. Diese Hypothese wurde bereits für andere Gewebeverletzungen postuliert [85] – für den postoperativen Schmerz muss dies allerdings durch weitere Untersuchungen noch bestätigt werden.

Neben der Entwicklung von Spontanaktivität konnte in elektrophysiologischen Untersuchungen eine Veränderung der mechanischen Erregbarkeit von A δ - und C-Fasern nach Inzision nachgewiesen werden [75]. Besonders auffällig ist dabei eine Erweiterung der Rezeptiven Felder von A δ - und C-Faser-Nozizeptoren nach Inzision [75]. Eine Vergrößerung des Rezeptiven Feldes eines Nozizeptors führt dazu, dass aufgrund der größeren Hautfläche eine vermehrte Anzahl von Fasern bei mechanischer Reizung erregt wird. Die vermehrt ankommenden schmerzhaften Informationen führen zu einer verstärkten Erregbarkeit von spinalen Neuronen (räumliche Bahnung). Die Erweiterung des rezeptiven Feldes von Nozizeptoren nach Inzision ist sehr ausgeprägt und kann somit einen sehr bedeutenden Mechanismus für die Ausbildung primärer mechanischer Hyperalgesie nach Inzision darstellen [75]. Eine Erweiterung rezeptiver Felder in entzündlichen Schmerzmodellen ist vereinzelt beschrieben worden [3], scheint aber das Ausmaß nach Inzision nicht zu erreichen.

Nach Inzision war auch die Erregungsschwelle von A δ -Fasern auf mechanische Reize reduziert [75]. Die Schwellenerniedrigung der A δ -Fasern konnte hauptsächlich auf eine verminderte Zahl mechano-insensitiver A δ -Fasern zurückgeführt werden (Abb. 2B) und lässt vermuten, dass mechano-insensitive A δ -Fasern nach Inzision in mechano-sensitive Schmerzfasern umgewandelt werden. Wie schon bei der Erweiterung des rezeptiven Feldes kommt es auch hierbei durch eine Zunahme aktiver Schmerzfasern zu einer erhöhten Anflutung nozizeptiver Informationen an Neurone des dorsalen Rückenmarks. Dies führt zu einer Rekrutierung von Nozizeptoren, die vor Inzision durch mechanische Reize nicht erregbar waren und damit ebenfalls zu einer Bahnung mechanischer Reize beitragen. Die Erregungsschwelle von C-Fasern nach Inzision (Abb. 2C) war dagegen nicht reduziert [77]. Dies ist erstaunlich, da sich die Erregungsschwelle von C-Fasern nach Applikation entzündlicher Mediatoren (z.B. Prostaglandine, Bradykinine etc) verringern kann. Darüber hinaus konnten einige Untersucher zeigen, dass es während entzündlicher Gewebeveränderungen zu einer vermehrten Aktivierbarkeit von C-Fasern bei Applikation definierter mechanischer Reizstärken kommt [2,3,20]. Auch eine derartige vermehrte Erregbarkeit von Nozizeptoren auf mechanische Reize konnte nach einer operativen Schnittinzision nicht nachgewiesen werden [75]. Die Sensibilisierungsprozesse von Nozizeptoren auf mechanische Reize nach Inzision scheinen sich demnach grundlegend von den Sensibilisierungsprozessen anderer Genese, also auch von Sensibilisierungs-

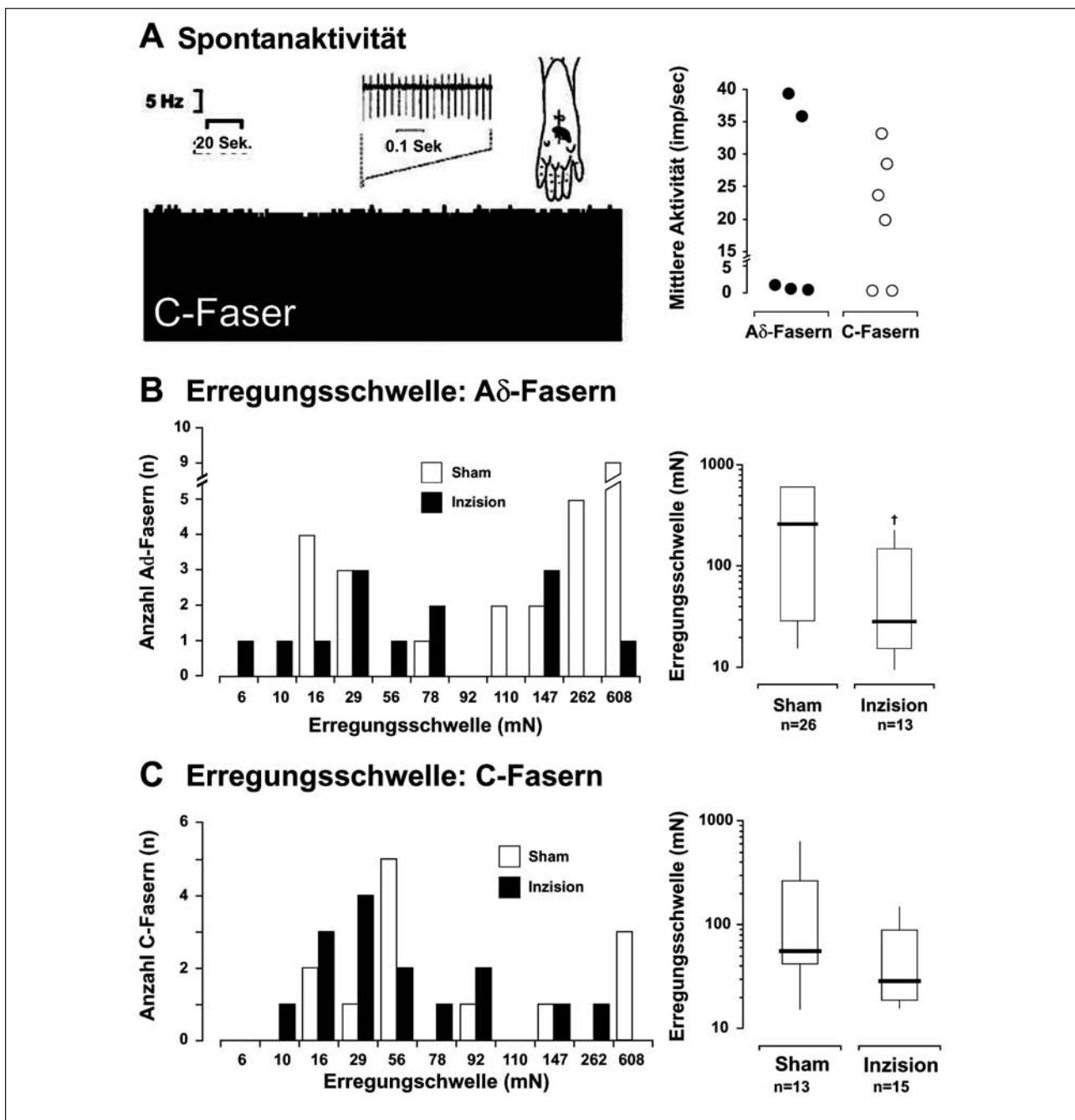


Abb. 2: Sensibilisierung primärer afferenter Nervenfasern nach Inzision.

A. Spontanaktivität in einer C-Faser (A) des N. tibialis abgeleitet in einer Ratte einen Tag nach Inzision. Dargestellt sind "peristimulus time histogramme" (PSTH, binwidth eine Sekunde); das Inset zeigt die digitale Oszilloskop-Aufnahme der originalen Aufnahme. In dem Graph rechts ist die mittlere Spontanaktivität aller 11 spontanaktiven Fasern aufgetragen. Alle 11 afferenten Nervenfasern wurden in Ratten einen Tag nach Inzision abgeleitet. Von den 5 spontanaktiven A δ - und 6 spontanaktiven C-Fasern zeigten insgesamt 6 Fasern (4 A δ - und 2 C-Fasern) eine hohe Aktivität mit Frequenzen > 15 Impulsen pro Sekunde; 5 der 11 spontanaktiven Fasern zeigten eine moderate Aktivitätsrate mit mittleren Frequenzen < 3 Impulsen pro Sekunde.

B. Verteilung der mechanischen Erregungsschwelle von A δ -Fasern nach Sham-Operation (helle Balken) und nach Inzision (dunkle Balken). Der rechte Graph zeigt die mediane mechanische Erregungsschwelle aller A δ -Fasern nach Inzision und Sham-Operation. Die mediane Erregungsschwelle der A δ -Fasern nach Inzision war signifikant geringer als die mediane Erregungsschwelle aller A δ -Fasern nach Sham-Operation. Ergebnisse sind dargestellt als Median (horizontaler Balken) mit erster und dritter Quartile (Boxen) und 10ter und 90ter Perzentile (vertikale Linien).

C. Verteilung der mechanischen Erregungsschwelle von C-Fasern nach Sham-Operation (helle Balken) und nach Inzision (dunkle Balken). Die mediane mechanische Erregungsschwelle aller C-Fasern nach Inzision war vergleichbar mit der medianen Erregungsschwelle aller C-Fasern nach Sham-Operation (rechter Graph). Ergebnisse sind dargestellt als Median (horizontaler Balken) mit erster und dritter Quartile (Boxen) und 10ter und 90ter Perzentile (vertikale Linien).

- ▶ prozessen während eines rein entzündlichen Prozesses, zu unterscheiden.

Zusammenfassend wird aus diesen Untersuchungen deutlich, dass periphere Sensibilisierungsprozesse von Schmerzfasern eine wichtige Rolle bei der Ausprägung von Inzisionsschmerzen spielen. Übertragen auf den postoperativen Schmerz, bei dem Schmerzen ausgehend von der Inzision eine wesentliche Rolle spielen, bedeutet das: Ruheschmerzen nach einer Operation könnten durch Spontanaktivität in A δ - und C-Fasern vermittelt werden. Zur Ausbildung primärer, mechanischer Hyperalgesie nach einer Operation und damit möglicherweise zur Ausbildung von Bewegungsschmerzen tragen die mechanische Sensibilisierung primärer afferenter A δ -Fasern sowie die Sensibilisierung primärer afferenter C-Fasern bei. Dabei ist ein wesentlicher Mechanismus die Erweiterung der rezeptiven Felder von A δ - und C-Fasern sowie die Rekrutierung der unter physiologischen Bedingungen mechano-insensitiven A δ -Fasern. Die Charakteristiken der Nozizeptorsensibilisierung nach Inzision unterscheiden sich in vielen Details von der peripheren Sensibilisierung während eines entzündlichen Prozesses. Dies wird durch neueste Untersuchungen noch unterstrichen, bei denen molekulare Mechanismen peripherer Sensibilisierungsprozesse nach Inzision untersucht worden sind. So konnten Untersuchungen an TRPV1-Rezeptor-Knockout-Mäusen zeigen, dass dieser Thermosensor, wie auch bei rein entzündungsbedingten Schmerzen, mitverantwortlich ist für primäre Hyperalgesie auf thermale Reize [81]. Weiterführende Experimente machten deutlich, dass im Gegensatz zur reinen Entzündung nach Inzision keine vermehrte Expression von TRPV1-Rezeptoren an peripheren Nervenfasern auftritt [81]. Obwohl also die thermale Sensibilisierung von C-Faser-Nozizeptoren in rein inflammatorischen Schmerzmodellen [15,18] und nach Inzision [81] TRPV1-abhängig ist, unterliegen diese Sensibilisierungsprozesse unter inflammatorischen Bedingungen [41], nicht aber nach Inzision [81], einer Rezeptorhochregulation. Nach Inzision kommt es dagegen zu einer veränderten Erregbarkeit der TRPV1-Rezeptoren. Hierbei spielt wahrscheinlich eine erhöhte Protonenkonzentration um die Inzision herum eine Rolle, die – gemessen am verminderten pH-Wert um die Inzisionswunde herum – ähnlich lang wie die Dauer thermaler Hyperalgesie nach Inzision anhält [111] und bekanntermaßen die Aktivierbarkeit von TRPV1-Rezeptoren steigern und damit die Schwelle zur Auslösung hitzebedingter Antworten der Nozizeptoren in den Bereich niedrigerer Temperaturen verlegen kann [15,18].

Die genauen Mechanismen der Sensibilisierung von Nozizeptoren nach Inzision auf mechanische Reize

sind bisher weitgehend unbekannt und müssen noch untersucht werden.

3. Die Rolle dorsaler Rückenmarksneurone für den postoperativen Schmerz

3.1 Grundlagen: Rückenmark und Schmerz

Das Hinterhorn des Rückenmarks (RM) ist ein wesentlicher Ort der Schmerzweiterleitung und Verarbeitung [35,38,108,110]. Die Erregungsübertragung von peripheren Schmerzfasern auf spinale Neurone erfolgt vorwiegend in den Zonen I, II und V (nach Rexed) des RMs [94, 110]. Afferente Nervenfasern, die nicht schmerzhafte Eigenschaften wie z.B. leichte Berührung weiterleiten, enden dagegen hauptsächlich in Lamina IV und V des RMs [94,110]. Funktionell werden drei Typen spinaler sensorischer Neurone unterschieden; sog. low-threshold Neurone, die schon durch mechanische Reize nichtschmerzhafte Stärke (z.B. leichte Berührung der Haut) maximal erregt werden und bei stärkeren Reizen keine wesentliche Zunahme ihrer Aktivität zeigen, sog. nozizeptiv-spezifische (NS) oder high-threshold Neurone (HT), die vorwiegend Input von hochschwelligen Nozizeptoren erhalten, sowie sog. wide dynamic range (WDR)-Neurone, die durch nicht-nozizeptive und nozizeptive Reize aktiviert werden können und die Stärke der Reize dabei quantitativ kodieren [94,101,109]. Diese funktionelle Unterteilung ist abhängig von den peripheren afferenten Nervenfasern, die zu einem Neuron konvergieren und damit ihre Erregbarkeit determinieren [35,110]. So erhalten WDR-Neurone Input von nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Afferenzen. Zu HT-Neuronen ziehen dagegen hauptsächlich high-threshold Nozizeptoren und zu LT-Neuronen vor allem Nervenfasern ohne Funktion für den Transport nozizeptiver Informationen (A-beta Fasern). Die Konvergenz mehrerer Afferenzen mit unterschiedlichen RF oder Versorgungsgebieten aus verschiedenen Endorganen (z.B. innere Organe und Haut, die zur Entstehung der Headschen Zonen führt) zu einem spinalen Neuron führt darüber hinaus zur Integration unterschiedlicher Informationen auf Rückenmarksebene. Dies macht deutlich, warum spinale Neurone z.B. größere RF besitzen als afferente Neurone oder WDR-Neurone unter Normalbedingungen (Ruheaktivität). Nicht zuletzt führt dieses komplexe spinale Netzwerk zu einer Integration und Regulation physiologischer und pathophysiologischer Reize, die von der Peripherie zum Rückenmark gelangen.

Die Ergebnisse vieler tierexperimenteller Untersuchungen haben mittlerweile eindeutig gezeigt, dass das Hinterhorn des RMs eine wichtige Rolle bei der Modulation und Verarbeitung von nozizeptiven ▶

► Informationen nach einer Gewebeverletzung spielt [4,29,31,35,36,42,54,87,90,117,119]. Als entscheidender Mechanismus für die Entstehung von mechanischer Hyperalgesie wird postuliert, dass peripherer Input von nozizeptiven und nicht-nozizeptiven afferenten Nervenfasern auf spinaler Ebene durch eine Aktivitätssteigerung von Nozizeptoren nach Gewebeverletzung (wie z.B. repetitive Spontanaktivität von C-Fasern) faszilitiert werden. Dies kann spinale Neurone in einen erhöhten Erregungszustand versetzen, der den ursprünglichen, schmerzauslösenden Stimulus (die eigentliche Gewebeverletzung) überdauern kann. So konnte von verschiedenen Untersuchern z.B. gezeigt werden, dass eine ausgeprägte, experimentelle Reizung nozizeptiver Afferenzen zu einer anhaltenden Verstärkung der synaptischen Erregungsübertragung bzw. zur Sensibilisierung nozizeptiver Neurone (HT- und WDR-Neurone) im dorsalen RM führt [84,89,90,95,96]. Eines der am häufigsten in diesem Zusammenhang untersuchten Phänomene stellt das durch elektrische Reizung peripherer Nerven im RM ausgelöste „wind-up“-Phänomen dar. Hierbei handelt es sich um ein monosynaptisches Ereignis, bei dem durch kurze, repetitive Reizung eines peripheren Nerven mit einer Frequenz von 0.5 bis 2 Hz (C-Faserstärke) eine ansteigende postsynaptische Erregungsantwort in WDR-Neuronen erzeugt werden kann [36]. In pharmakologischen Untersuchungen konnte u.a. gezeigt werden, dass das Phänomen Wind-up über NMDA-Rezeptoren vermittelt wird. Bei der Interpretation von Wind-up muss allerdings beachtet werden, dass es sich bei diesen Phänomenen um unphysiologische (z.B. sehr frequente) und zugleich unselektive (Reizung aller A- und C-Fasern) Reize handelt, die sehr wahrscheinlich nicht dem physiologischen Geschehen während oder nach einer Verletzung entsprechen. Wind-up kann deshalb als experimenteller Untersuchungsgegenstand für grundsätzliche Mechanismen spinaler Sensibilisierungsprozesse dienen, darf aber nicht mit den komplexen Sensibilisierungsprozessen spinaler Neuronenverbände nach einer Verletzung (z.B. Inzision, Entzündung, Nervenverletzung) gleichgesetzt werden. Ein weiterer experimenteller Ansatz zur Untersuchung spinaler Sensibilisierungsprozesse ist ein als long-term-potentiation (LTP)-Phänomen bezeichneter Prozess, der im Rückenmark nach repetitiver Reizung peripherer Nozizeptoren im Tierexperiment ausgelöst werden kann [62]. Dieser Prozess im RM ähnelt LTP in Hirnregionen, die mit der Entstehung von Gedächtnis- und Lernprozessen in Verbindung stehen und weist ähnliche (z.B. pharmakologische) Charakteristiken auf [42]. Vor kurzem konnte auch ein LTP-Modell für die Untersuchung spinaler Sensibili-

sierungsprozesse bei freiwilligen Probanden etabliert werden [51]. Erkenntnisse aus Untersuchungen an derartigen Schmerzmodellen, insbesondere in dem standardisierten humanen LTP-Modell von Klein et al. [51] sind hervorragend geeignet, spinale, LTP-ähnliche Sensibilisierungsprozesse im Rahmen von Schmerzprozessen zu untersuchen. Inwieweit diese Prozesse für den Schmerz nach einer Operation Gültigkeit besitzen, muss in weitergehenden Untersuchungen an speziellen Schmerzmodellen für den postoperativen Schmerz definiert werden. Dies wird deutlich durch Untersuchungen zu spinalen Sensibilisierungsprozessen nach Inzision im Tierexperiment und soll im Folgenden dargestellt werden.

3.2 Spinale Sensibilisierung und Inzisionsschmerz

Verschiedene Untersuchungen im Ratteninzisionsmodell zeigen eindeutig, dass eine chirurgische Inzision ebenfalls zu einer Sensibilisierung von dorsalen Rückenmarksneuronen führt [78,106,122]. Nach Inzision zeigen z.B. einige HT- und WDR-Neurone eine Vergrößerung des mechanischen rezeptiven Feldes (Abb. 3B). Auch eine Erhöhung der Hintergrundaktivität (Abb. 3A) konnte in beiden Neuronenpopulationen nachgewiesen werden [106]. Im Gegensatz zu Beobachtungen nach Entzündung, chemischer Irritation oder Verbrennungsverletzung [98,113,114] zeigen allerdings ausschließlich WDR-Neurone Sensibilisierungscharakteristiken, die zu primärer mechanischer Hyperalgesie nach Inzision beitragen (Abb. 3C-E). Nur in dieser Neuronenpopulation war z.B. die Erregbarkeit bei Applikation mechanischer Stimuli nach Inzision in dem Bereich erhöht, der in den Verhaltensuntersuchungen zu einer Wegziehreaktion des Fußes führt. Eine weitere Untersuchung im Inzisionsmodell konnte zeigen, dass die Umwandlung eines mechanisch insensitiven rezeptiven Feldes zu einem mechanisch sensitiven Bereich nach Inzision zur Ausbildung von primärer Hyperalgesie beiträgt [122]. Dieses Phänomen konnte auch nach anderen Gewebeverletzungen nachgewiesen werden [11,82,88,113] – nach Inzision treten diese Veränderungsprozesse allerdings nicht bei HT-Neuronen, sondern nur bei WDR-Neuronen auf. Interessanterweise kam es im unverletzten Bereich des rezeptiven Feldes nicht zur Erniedrigung der Erregungsschwelle gegenüber mechanischen Reizen. Es kann deshalb vermutet werden, dass eine Umwandlung von mechanisch insensitiven zu mechanisch sensitiven rezeptiven Feldern nicht zu sekundärer Hyperalgesie nach Inzision beiträgt. Einige andere Sensibilisierungsprozesse, die nach anderen Verletzungen beschrieben wurden, konnten nach Inzision ebenfalls nicht nachgewiesen werden. So ist z.B. die Umwandlung von HT- in WDR- ►

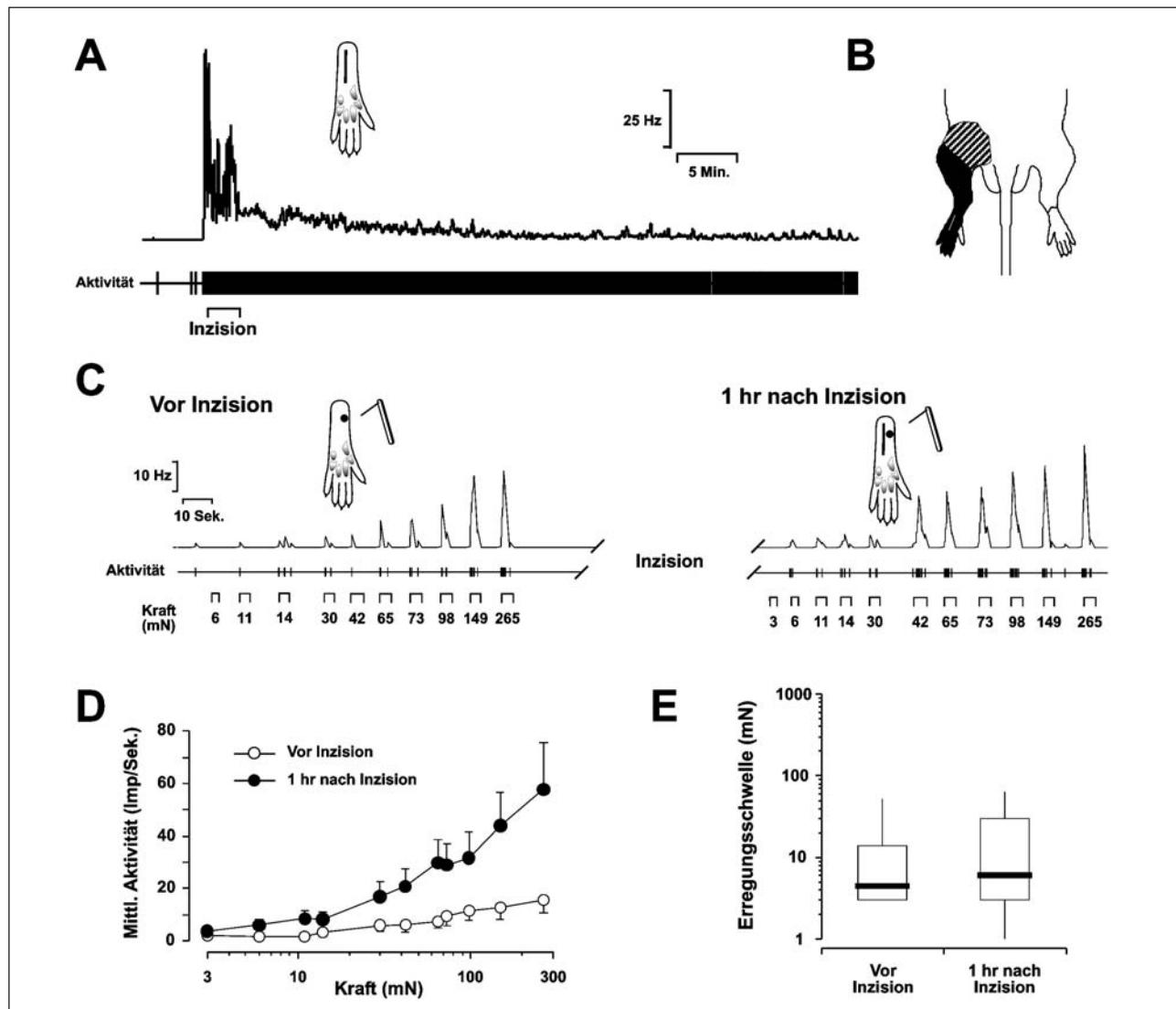


Abb. 3: Sensibilisierung von dorsalen Rückenmarksneuronen nach Inzision.

A. Beispiel eines WDR-Neurons mit erhöhter Hintergrundaktivität nach Inzision. Während Inzision kommt es zu einer starken Erregung des WDR-Neurons, die zwar nach Inzision wieder abnimmt, im Vergleich zur Aktivität vor Inzision aber erhöht ist und für den gesamten Zeitraum, in dem die Aktivität abgeleitet wurde (eine Stunde), erhöht bleibt. Die Abbildung des Rattenfußes markiert den Ort der Inzision (schwarze Linie), der innerhalb des sensibelsten Areals des WDR-Neurons lag.

B. Beispiel eines vergrößerten rezeptiven Feldes nach Inzision. Applikation eines starken mechanischen Reizes auf das schwarz markierte Areal führte zur Erregung des WDR-Neurons vor Inzision; dieses Areal erweiterte sich eine Stunde nach Inzision (schwarzes plus gestricheltes Areal).

C. Beispiel einer vermehrten Aktivierbarkeit eines WDR-Neurons durch von Frey-Filamente (6–265 mN) nach Inzision. Ab dem Filament mit der Stärke 42 mN wird ganz deutlich eine Aktivitätszunahme beobachtet. Die Abbildung des Rattenfußes markiert den Ort der Inzision (schwarze Linie), der innerhalb des sensibelsten Areals des WDR-Neurons lag.

D. Gemittelte Aktivierbarkeit von 10 WDR-Neuronen vor und nach Inzision (Mittelwert \pm SEM). Die vermehrte Aktivierbarkeit von WDR-Neuronen nach Inzision beginnt bei einer Stärke, die in Verhaltensuntersuchungen zu der reflektorischen Wegziehreaktion des Fußes von Ratten nach Inzision führt.

E. Erregungsschwelle von 10 WDR-Neuronen vor und eine Stunde nach Inzision. Ergebnisse sind dargestellt als Median (horizontaler Balken) mit erster und dritter Quartile (Boxen) und 10ter und 90ter Perzentile (vertikale Linien). Es wird ganz deutlich, dass es nicht zu einer Verminderung der Erregungsschwelle von WDR-Neuronen nach Inzision kommt.

► Neurone, die nach Entzündungsverletzungen beschrieben wurde [116], nach einer chirurgischen Inzision nicht beobachtet worden [122]. Diese Untersuchungen zeigen, dass es, ähnlich wie in anderen Schmerzmodellen auch, nach Inzision zu spinalen

Sensibilisierungsprozessen kommt, die zur Ausbildung mechanischer Hyperalgesie nach Inzision beitragen. Die Charakteristiken der spinalen Sensibilisierungsprozesse nach Inzision einschließlich der beteiligten Rückenmarksneurone unterscheiden ►

- ▶ sich allerdings von denen anderer Genese und zeigen damit ganz eindrücklich eine verletzungsspezifische Identität der Schmerzgenese.

3.3 Bedeutung spinaler Sensibilisierung für Ruhe- und Bewegungsschmerzen nach Inzision

Weiterführende Untersuchungen zu spinalen Sensibilisierungsprozessen nach schmerzhaften Reizen weisen darauf hin, dass es während der Initiierungsphase zentraler Sensibilisierungsprozesse, ausgelöst durch elektrische Stimulation, lokalisierte Entzündungen und Nervenverletzungen, zu Veränderungen der Erregbarkeit spinaler Neurone kommt, die über die Initiierungsphase hinaus bestehen bleiben [19,32, 37,39,90,91]. Parallel dazu konnte durch Blockade der spinalen Sensibilisierung vor dem konditionierenden Reiz (Induktion einer Entzündung oder Nervenverletzung) in Verhaltensuntersuchungen die Ausbildung von Schmerzverhalten im Verlauf nach der Gewebsverletzung anhaltend reduziert werden [50,93, 118]. Anhand dieser eindrücklichen Ergebnisse und der neuen Erkenntnisse über die Entstehungsmechanismen von Schmerzen durch anhaltende Sensibilisierungsprozesse im RM wurde postuliert, dass es während einer Operation zu einer ähnlichen, anhaltenden zentralen Sensibilisierung (Ausbildung eines „Schmerzgedächtnisses“) kommt, die das Schmerzgeschehen im postoperativen Verlauf mitbestimmt [90,91,115,117]. Dies führte zur Idee der prä-emptiven Analgesie (engl. preemptive analgesia) [115]: Blockiert man das Auslösen der Sensibilisierungsprozesse während einer Operation (z.B. durch die Blockade des afferenten Inputs durch eine lokale Infiltration der Inzisionswunde vor Beginn der Schnittinzision), müsste es durch die Verhinderung der Ausbildung eines „Schmerzgedächtnisses“ während der Operation zu einer Reduktion von Schmerzen und des Analgetikaverbrauches nach der Operation kommen. Diese Idee wurde jedoch abgeleitet aus Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen, die keine Schnittinzision, sondern reine Entzündungsprozesse (nach Injektion inflammatorischer Mediatoren, Mykobakterien o.ä.) oder neuropathische Verletzungen als primäres Verletzungsmuster angewendet haben. Neueste Untersuchungen im tierexperimentellen Inzisionsmodell machen dagegen eindrücklich deutlich, dass eine anhaltende Sensibilisierung spinaler Neurone während einer Inzisionsverletzung nicht stattfindet und eine Blockade der Sensibilisierungsprozesse zu diesem Zeitpunkt (im Sinne einer prä-emptiven Analgesie) keine Auswirkungen auf Ruhe- und Bewegungsschmerzen nach der Inzision haben kann [78]. So konnte durch Lokalanästhetikainfiltration der Inzisionsstelle in den Rattenfuß gezeigt werden, dass

das Schmerzverhalten unabhängig vom Zeitpunkt der Infiltration (vor oder nach Inzision) nicht über den lokalen Effekt des Lokalanästhetikums hinaus reduziert werden kann (Abb. 4A). In der gleichen Studie wurde durch neurophysiologische Einzelzellableitung im RM anästhesierter Ratten verifiziert, dass die Aktivierung von dorsalen Rückenmarkszellen während der Inzision (Abb. 4B) und die Aktivitäts erhöhung dieser Neurone eine Stunde nach Inzision (Abb. 4C, D) durch die gleiche LA-Infiltration verhindert werden kann [78]. Dies macht deutlich, dass trotz guter „Prävention“ einer zentralen Aktivierung spinaler Neurone während der Inzision Schmerzen und Hyperalgesie im Verlauf nach Inzision nicht beeinflusst werden können. Spiale Sensibilisierung nach Inzision stellt demnach keinen anhaltenden Zustand dar, der während der Inzision induziert wird und nach Inzision im Sinne eines „Schmerzgedächtnisses“ für das Schmerzverhalten verantwortlich ist.

Auch eine Lokalanästhetikainfiltration 90 Minuten nach Inzision (Abb. 5) kann eine bereits eingetretene Sensibilisierung von WDR-Neuronen im Tierexperiment wieder rückgängig machen [78]. Auch dies unterscheidet sich von anderen Gewebeverletzungen [64,112,114]. Es weist darauf hin, dass die Sensibilisierung spinaler Neurone nach einer Inzision durch afferenten Input, der von der Inzisionsstelle ausgeht, unterhalten und sogar wieder neu ausgelöst werden kann. Der permanente afferente Input (wahrscheinlich durch spontanaktive Nozizeptoren [75]), der nach Inzision von der Inzisionswunde ausgeht, scheint für die Sensibilisierung von WDR-Neuronen und die Ausbildung mechanischer Hyperalgesie nach Inzision entscheidend zu sein.

Zusammenfassend wird deutlich, dass die Sensibilisierung spinaler Neuronen, ausgelöst durch eine Inzision, keinen anhaltenden, sich „verselbständigen“ Prozess darstellt, der, einmal induziert, im weiteren Verlauf nach Inzision als „Schmerzgedächtnis“ das Schmerzverhalten aufrechterhalten kann. Mehrere pharmakologische Verhaltensuntersuchungen im Inzisionsmodell unterstützen dies. Eine hoch dosierte spinale Gabe von Morphin vor Inzision oder eine Blockade spinaler AMPA-/NMDA- oder metabotroper Rezeptoren vor, während und für eine Stunde nach Inzision kann die Ausbildung spinaler Sensibilisierungsprozesse und die Entstehung mechanischer Hyperalgesie nach Inzision nicht beeinflussen [9,73]. Der Ansatz der prä-emptiven Analgesie in ihrem ursprünglichen Sinn (ein Block während des Eingriffs reduziert nachhaltig Schmerzen im weiteren Verlauf über einen direkten analgetischen Effekt der Substanz hinaus) kann demnach nicht ohne weiteres auf den postoperativen ►

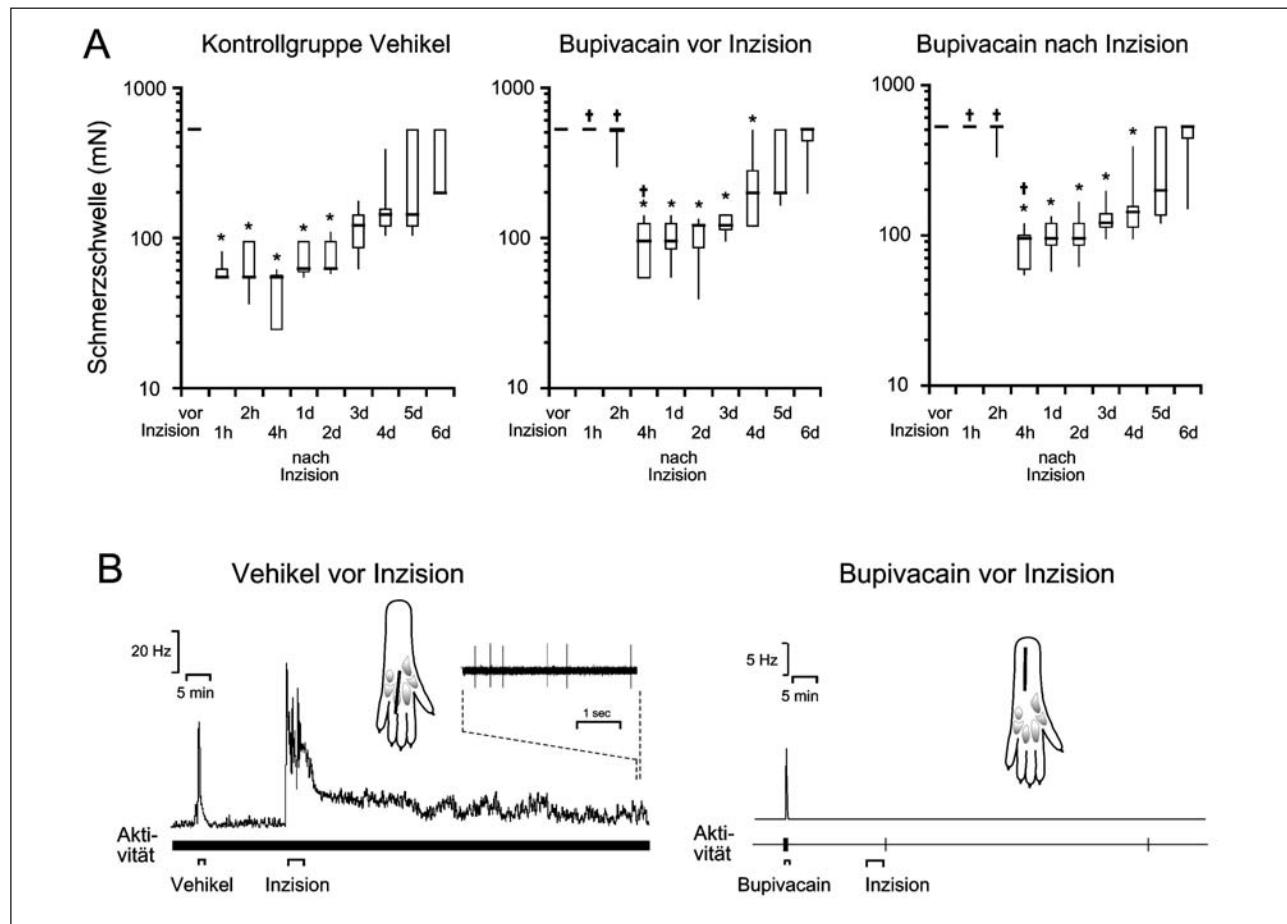


Abb. 4: Untersuchung zur zentralen Sensibilisierung während Inzision.

A. Verhaltensuntersuchungen: Es zeigte sich eine vergleichbare Blockierung des Schmerzverhaltens nach Inzision in der mit Bupivacain vor Inzision (Untersuchungsgruppe) und nach Inzision (Kontrollgruppe 1) infiltrierten Ratten. Die Dauer der Blockade entsprach einer pharmakologisch zu erwartenden Dauer der Bupivacain-Wirkung (bis zu zwei Stunden nach Injektion/Inzision). Bei Abklingen des Lokalanästhetikablockes war mechanische Hyperalgesie in beiden Bupivacain-Infiltrationsgruppen wieder vollständig ausgeprägt und vergleichbar mit mechanischer Hyperalgesie in Ratten nach Kochsalzinfiltration (Kontrollgruppe 2).

B. Neurophysiologische Untersuchungen: Eine Aktivierung von Rückenmarksneuronen während Inzision konnte durch Bupivacain-Infiltration der Inzisionsstelle vor Inzision verhindert werden. Gezeigt ist jeweils ein repräsentatives Beispiel der Aktivität eines WDR-Neurons vor, während und für eine Stunde nach Inzision in der Kontroll- bzw. Bupivacain-Gruppe.

► Schmerz übertragen werden. Dies wird durch Ergebnisse klinischer Studien unterstützt, die das Prinzip der prä-emptiven Analgesie für den postoperativen Schmerz untersucht haben. Entscheidend sind dabei Ergebnisse der Untersuchungen, die eine präoperative Gabe eines Analgetikums mit einer postoperativen Analgetikagabe verglichen und den Effekt auf postoperative Schmerzen im weiteren Verlauf nach der Operation untersucht haben. Die Infiltration der Inzisionswunde mit einem Lokalanästhetikum vor Beginn der Operation war einer Infiltration am Ende der Operation meist nicht überlegen [30,52,102]. Auch durch die epidurale Gabe eines NMDA-Rezeptorblockers [1,28,53] vor Operationsbeginn konnte kein überzeugender, anhaltender positiver Effekt auf postoperative Schmerzen und

Analgetikaverbrauch im prä-emptiven Sinne erbracht werden [25,71]. Die tierexperimentellen Untersuchungen zu zentralen Sensibilisierungs-Prozessen und ihre Bedeutung für Schmerzverhalten und Hyperalgesie nach Inzision machen deutlich, warum eine rein prä-emptive Analgesie auf das postoperative Schmerzgeschehen keinen Einfluss hat. Über die Bedeutung sekundärer Hyperalgesie, ein Schmerzphänomen, das nur durch zentrale Sensibilisierungsprozesse erklärt werden kann, für den postoperativen Schmerz ist bisher nicht viel bekannt. In verschiedenen klinischen Untersuchungen konnte sekundäre Hyperalgesie nach einer Operation durch unterschiedliche Maßnahmen reduziert werden [28,86,103]. Inwieweit dieser Effekt aber einen Einfluss auf das Schmerzgeschehen hat, ist bisher ►

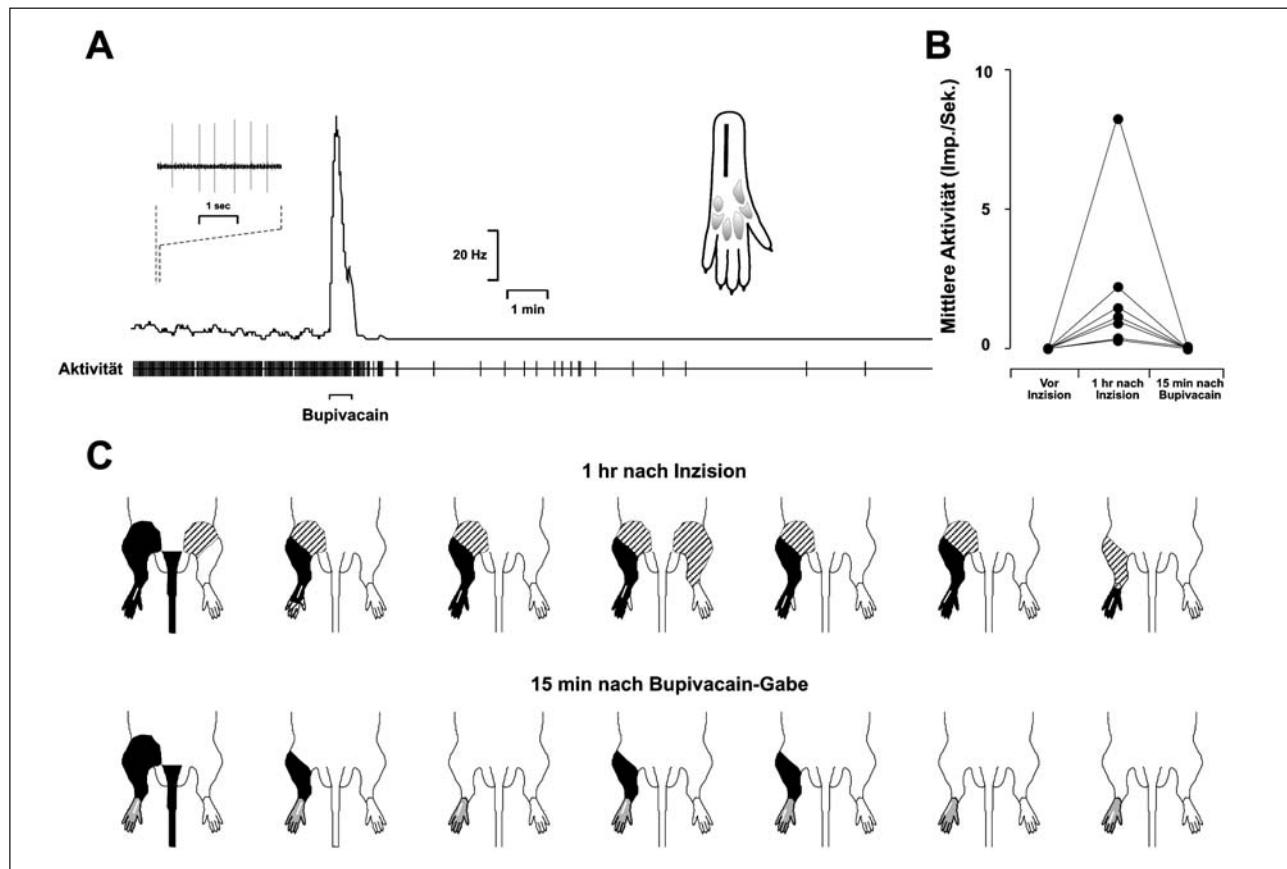


Abb. 5: Effekt der Bupivacain-Infiltration des Fußes 90 Minuten nach Inzision auf die vermehrte Hintergrundaktivität und das erweiterte rezeptive Feld von 10 WDR-Neuronen.

A. Beispiel der Hintergrundaktivität eines WDR-Neurons vor und nach Bupivacaininjektion 90 Minuten nach Inzision. Die nach Inzision gesteigerte Hintergrundaktivität war nach Bupivacaininjektion reduziert und entsprach ungefähr der Aktivität vor Inzision. Die Abbildung des Rattenfußes markiert den Ort der Inzision (schwarze Linie), der innerhalb des sensibelsten Areals des WDR-Neurons lag.

B. Von 10 untersuchten WDR-Neuronen war 1 hr nach Inzision die Hintergrundaktivität erhöht; in allen 7 Neuronen konnte diese erhöhte Hintergrundaktivität durch Bupivacaininjektion wieder auf das Ausgangsniveau reduziert werden. Jeder Kreis entspricht der mittleren Aktivitätsrate eines WDR-Neurons vor und 1 h nach Inzision sowie 15 Minuten nach Bupivacaininjektion.

C. Ebenfalls 7 von 10 WDR-Neuronen zeigten ein vergrößertes rezeptives Feld eine Stunde nach Inzision (obere Reihe). Fünfzehn Minuten nach Injektion des Bupivacaïns war das erweiterte rezeptive Feld wieder auf die Ausgangsgröße vor Inzision (oder darunter) reduziert. Das schwarz markierte Areal repräsentiert das rezeptive Feld vor Inzision; das gestrichelte Areal stellt die Erweiterung des rezeptiven Feldes eine Stunde nach Inzision dar. Das graue Areal war nach Bupivacaininjektion nicht mehr beurteilbar. Der weiße Strich markiert den Ort der Inzision.

► wenig bekannt. Akute postoperative Schmerzen lassen sich zum Beispiel durch die gleichen Maßnahmen nicht zwangsläufig auch reduzieren. Möglicherweise ist sekundäre Hyperalgie deshalb nur ein Epiphänomen, das nicht mit Schmerzen assoziiert ist. Es gibt aber einzelne Hinweise darauf, dass die Ausbildung sekundärer Hyperalgesie mit der Ausbildung chronischer Schmerzen nach Operationen assoziiert sein könnte [28,59]. Das Phänomen sekundärer Hyperalgesie und die zugrundeliegenden spinalen Mechanismen können im Tierexperiment systematisch untersucht werden [76]. Erstmals konnte in diesem Tiermodell gezeigt werden, dass spinale Mechanismen, die zu sekundärer mechanischer

Hyperalgesie beitragen, sich von denen primärer Hyperalgesie pharmakologisch unterscheiden [79]. Obwohl spinale AMPA-Rezeptoren auch eine Rolle für die Aufrechterhaltung von spontanem Schmerzverhalten und primärer mechanischer Hyperalgesie nach operativer Schnittinzision in den Rattenfuß spielen [121], ist die Gruppe der kalziumpermeablen AMPA-Rezeptoren nicht an der Aufrechterhaltung primärer mechanischer Hyperalgesie und Ruheschmerzen nach Inzision, sondern nur an sekundärer Hyperalgesie beteiligt [79]. Dass Ruheschmerzen nach Inzision andere Mechanismen zugrunde liegen als sekundärer mechanischer Hyperalgesie wird durch klinische Studien unterstützt. So konnte ►

► durch Gabe eines Analgetikums das sekundäre Hyperalgesieareal um die Operationswunde herum, nicht aber Ruheschmerzen nach Operation reduziert werden [103]. Diese Erkenntnis ist wichtig für die Klinik: ein Analgetikum, das einen Einfluss auf sekundäre Hyperalgesie hat, kann Ruheschmerzen nicht zwangsläufig auch reduzieren. Anhand des sekundären Inzisionsmodells können in weiterführenden Untersuchungen spinale Mechanismen der Schmerzentstehung nach Operationen weiter systematisch untersucht werden. Ob die Ausbildung sekundärer Hyperalgesie um eine Operationswunde einen Hinweis für die Entstehung chronischer Schmerzen nach Operationen darstellt oder sogar damit ursächlich verbunden ist, muss allerdings durch klinische Untersuchungen erst noch verifiziert werden.

Auch in höher gelegenen Zentren des zentralen Nervensystem scheint es nach Inzision nicht zur Ausbildung von Sensibilisierungsprozessen zu kommen, die das Schmerzgeschehen nach Inzision wesentlich beeinflussen [77]. Dies konnte zumindest in einer für die Entstehung von Schmerzen wichtigen Region des ZNS, der rostromedialen Medulla (RMM), im Inzisionsmodell nachgewiesen werden. Die RMM ist als wichtiges Zentrum für die Modulation von Schmerzen nach Entzündung und peripheren Nervenverletzungen charakterisiert worden [22,104, 105]. Die Ergebnisse der Untersuchung im Inzisionsmodell zeigen jedoch, dass weder primäre noch sekundäre mechanische Hyperalgesie nach Inzision durch eine Läsion der Neurone der RMM entscheidend beeinflusst wird [76]. Neurone der RMM sind demnach nicht an der Modulierung des Schmerzgeschehens nach Inzision beteiligt. Supraspinale deszendierende Hemmung oder Faszilitierung von Neuronen der RMM trägt nicht, wie in anderen Schmerzmodellen, zu primärer oder sekundärer Hyperalgesie nach Inzision bei.

3.4 Schmerz ist nicht gleich Schmerz

Durch die dargestellten tierexperimentellen Untersuchungen in Modellen für den postoperativen Schmerz kann erstmals festgestellt werden, dass die pathophysiologischen Mechanismen, die dem Schmerz nach einer operativen Schnittverletzung zugrunde liegen, sich von Mechanismen anderer, auch rein entzündlicher Genese, unterscheiden. Die Untersuchungen weisen z.B. eindrücklich darauf hin, dass der zentralen Sensibilisierung im Rahmen eines operativen Eingriffs bisher zu viel Bedeutung beigegeben wurde. Die prä-emptive Analgesie kann exemplarisch für die spezifischen Pathomechanismen postoperativer Schmerzen genannt werden. In

den meisten tierexperimentellen Untersuchungen, die die Ausbildung eines "Schmerzgedächtnisses" elektrophysiologisch nachweisen oder in verhaltensbiologischen Untersuchungen das Therapieprinzip der prä-emptiven Analgesie bestätigen konnten, wurden afferente Nerven elektrisch gereizt oder kamen rein inflammatorische oder neuropathische Schmerzmodelle zur Anwendung. Eine elektrische Reizung primärer afferenter Nervenfasern mit einer Stärke, die C-Fasern erregt, aktiviert zwar Nozizeptoren; die Aktivierung ist allerdings unspezifisch und entspricht höchstwahrscheinlich nicht der physiologischen Aktivierung der Nozizeptoren, die durch bestimmte, klinisch relevante Verletzungen aktiviert und sensibilisiert werden (wie z.B. eine Schnittinzision). Inflammatorische und neuropathische Schmerzmodelle unterscheiden sich sowohl in der Art der Gewebeveränderung von einer Schnittinzision als auch durch die Charakteristiken der entstehenden Schmerzphänomene wie primäre und sekundäre Hyperalgesie. Viele Erkenntnisse zu Mechanismen der Schmerzentstehung und Schmerzaufrechterhaltung aus diesen Tiermodellen (z.B. eine im Tierexperiment erzeugte Entzündung des Kniegelenkes oder chronische Ligatur eines peripheren Nerven) konnten auf ähnliche klinische Schmerzzustände (z.B. neuropathischen Schmerz, Inflammationsschmerz) übertragen werden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass auch postoperative Schmerzen, je nach Art der Operation, inflammatorische und neuropathische Komponenten beinhalten. So zeigen Charakteristiken wie ein Temperaturanstieg im Gewebe um die OP-Wunde herum oder eine Rötung des Gewebes, dass entzündliche Prozesse eine Rolle spielen. Die hier dargestellten Untersuchungen im Inzisionsmodell zeigen allerdings, dass eine Übertragung der Ergebnisse aus Entzündungsmodellen, bei denen eine Injektion von Mykobakterien Schmerz und Hyperalgesie auslöst, nicht ohne weiteres auf den postoperativen Schmerz möglich ist, da sich die peripheren und zentralen Sensibilisierungsprozesse nach einer Inzision von Sensibilisierungsprozessen, ausgelöst durch andere Gewebeverletzungen, unterscheiden. Auch pharmakologische Unterschiede sind durch Untersuchungen in tierexperimentellen Inzisionsmodellen deutlich geworden und demonstrieren eindrücklich eine sehr spezielle Entität postoperativer Schmerzen. Die Untersuchungen machen deutlich, dass nach einer operativen Schnittinzision die Aktivierung und Sensibilisierung von Nozizeptoren eine wesentliche Rolle spielt. Welche Nozizeptoren nach Inzision beteiligt sind und wie die Sensibilisierung charakterisiert ist, konnte zum Teil bereits herausgearbeitet ►

► werden. Mediatoren und Rezeptoren an Nozizeptoren, die für die Sensibilisierung nach Inzision und den Inzisionsschmerz wichtig sind, sind erst zum Teil charakterisiert und müssen in weiteren Untersuchungen noch genau dargestellt werden. Auch spinale Mechanismen spielen für den Inzisions- schmerz eine Rolle, insbesondere für mechanische Hyperalgesie nach einer Inzision. Die sehr speziellen Charakteristiken peripherer und spinaler Sensibili- sierungsprozesse nach Inzision, die zu Spontanschmerzen und mechanischer Hyperalgesie wesent- lich beitragen, und die unterschiedlichen zugrunde- liegenden Mechanismen können erklären, warum bestimmte Analgetika und Therapieverfahren, die z.B. den Entzündungsschmerz vermindern können, bei postoperativen Schmerzen schlecht oder gar nicht wirken. Ergebnisse aus inflammatorischen oder neuropathischen Tiermodellen sollten deshalb nicht auf Schmerzen anderer Genese, also auch nicht auf den postoperativen Schmerz übertragen werden [23, 48].

Es ist deshalb in Zukunft notwendig, anhand geeig- neter Schmerzmodelle ein Verständnis für die spezi- fischen pathophysiologischen Mechanismen des akuten postoperativen Schmerzes zu erlangen [44]. Hierbei könnten neben Untersuchungen in den bis- herigen tierexperimentellen Inzisionsmodellen auch Untersuchungen in einem neuen tierexperimentellen Laparotomiemodell [63], einem tierexperimentellen Thorakotomie-Modell [72] und einem neuen Inzisionsmodell an freiwilligen Probanden [45,46] hilf- reich sein. Derartige Untersuchungen können viel- leicht auch in Zukunft deutlich machen, welche ent- zündlichen und neuropathischen Komponenten nach verschiedenen Operationen eine Rolle spielen [10]. Insgesamt sind Untersuchungen in speziellen Modellen für den postoperativen Schmerz wichtig, um die Schmerzentstehung und Schmerzaufrech- erhaltung nach operativen Eingriffen verstehen zu lernen [10] und gezielt und spezifisch postoperative Schmerzen und die Morbidität in der perioperativen Phase zu minimieren [24,48].

4. Zusammenfassung

Aus neurophysiologischer Sicht können die folgen- den drei Kernaussagen zu Mechanismen postopera- tiver, inzisionsbedingter Schmerzen gemacht werden (Abb. 6):

1. Periphere Sensibilisierungsprozesse tragen wesentlich zur Ausprägung von Schmerzen nach einer operativen Schnittinzision bei. Spontanaktivität in bestimmten A δ - und C-Faser-Nozizeptoren ist

wahrscheinliche Ursache für Ruheschmerzen nach einer Operation. Zur Ausbildung primärer, mechani- scher Hyperalgesie (und damit möglicherweise Bewegungsschmerzen) nach einer Operation trägt wahrscheinlich die mechanische Sensibilisierung pri- märer afferenter A δ -Fasern sowie die Sensibilisierung primärer afferenter C-Fasern bei. Ein wesentlicher Mechanismus ist die Erweiterung der rezeptiven Felder von A δ - und C-Fasern sowie die Rekrutierung von unter physiologischen Bedingungen mechano- insensitiven A δ -Fasern. Für Sensibilisierungspro- zesse afferenter C-Faser-Nozizeptoren spielt der TRPV1-Rezeptor eine große Rolle. Die molekularen Mechanismen TRPV1-vermittelter Sensibilisierung nach Inzision unterscheiden sich aber von denen während einer reinen Entzündung. Die genauen Mechanismen (Mediatoren, Rezeptoren etc.) der Sensibilisierung von Nozizeptoren auf mechanische Reize nach Inzision sind bisher noch nicht bekannt. Da sich die Charakteristiken der Nozizeptorsensi- bilisierung auf mechanische Reize nach Inzision im Detail aber sehr von den peripheren Sensibili- sierungscharakteristiken während eines entzünd- lichen Prozesses unterscheiden, kann aber vermutet werden, dass auch die beteiligten Mediatoren und Rezeptoren sich von denen während einer Ent- zündung unterscheiden.

2. Spinale Sensibilisierungsprozesse nach operativer Schnittinzision treten auf und tragen zu mechani- scher Hyperalgesie (primär und sekundär) bei. Sensibilisierungsprozesse an HT- und WDR-Neu- ronen des Rückenmarkes sind wahrscheinlich für die Ausbildung sekundärer mechanischer Hyperalgesie um die Inzisionswunde herum verantwortlich. Verän- derungen der mechanischen Erregbarkeit von WDR- Neuronen, nicht aber HT-Neuronen, tragen eher zur Ausbildung primärer mechanischer Hyperalgesie nach Inzision bei. Die spinalen Mechanismen, die zu sekundärer Hyperalgesie führen, unterscheiden sich auch pharmakologisch von den Mechanismen, die zu primärer Hyperalgesie und Ruheschmerzen füh- ren. Die Reduktion von Ruheschmerzen durch ein Analgetikum muss deshalb nicht gleichzeitig auch einen Effekt auf zentrale Sensibilisierung und mecha- nische Hyperalgesie (Bewegungsschmerzen) nach einer Operation haben.

3. Es kommt während einer operativen Schnittinzision nicht zur Entstehung eines spinalen Schmerz- gedächtnisses. Übertragen auf die klinische Situation bedeutet das, dass der Initiiierung zentraler Sensibi- lisierungsprozesse im Rahmen eines operativen Eingriffs bisher zu viel Bedeutung für den ►

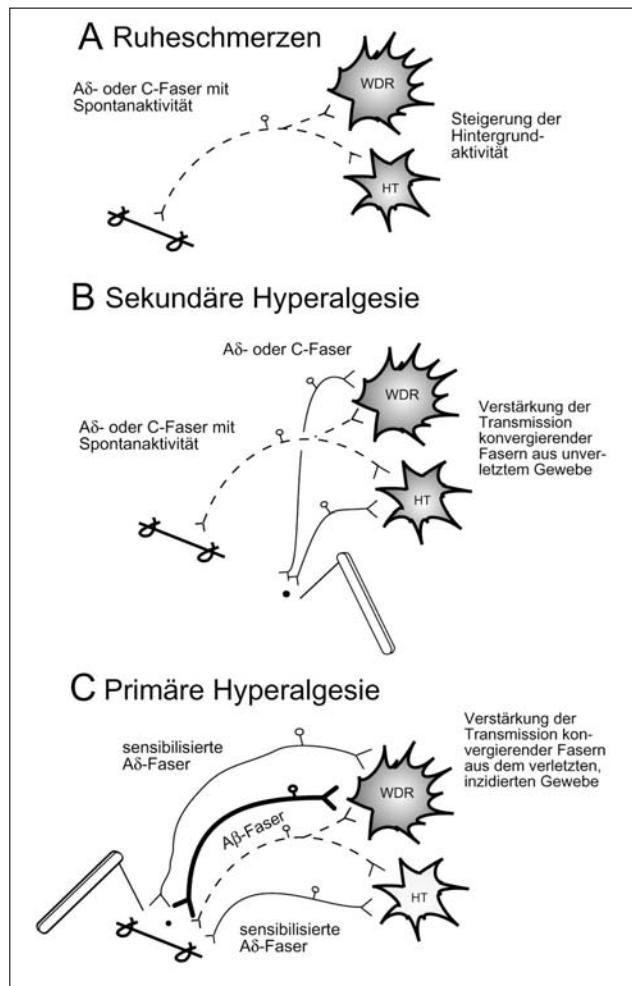


Abb. 6: Modell zur Pathogenese des Inzisionsschmerzes.

A. Durch eine Inzision werden A δ - und C-Fasern im Bereich der Inzisionswunde sensibilisiert. Einige dieser Fasern entwickeln Spontanaktivität und versetzen nachgeschaltete, spinale HT- und WDR-Neurone in einen gesteigerten Aktivitätszustand (gesteigerte Hintergrundaktivität). Dies kann zur Ausbildung von Spontan- bzw. Ruheschmerzen nach einer operativen Schnittverletzung führen.

B. Die Spontanaktivität afferenter Fasern verstärkt den Input von nicht-sensibilisierten Afferenzen aus der die Inzision umgebenden Haut zu HT- und WDR-Neuronen. Daraus resultiert eine verstärkte Aktivität bei Applikation mechanischer Stimuli sowie eine Vergrößerung des mechanischen rezeptiven Feldes der HT- und WDR-Neuronen. Dies kann mechanische Hyperalgesie im unverletzten Gewebe um eine operative Schnittinzision herum (sekundäre Hyperalgesie) erklären.

C. Im Bereich der Inzision werden sensibilisierte und nicht sensibilisierte A-Fasern durch die von Frey-Filamente erregt. Durch die Sensibilisierung von A δ -Fasern (Reduktion der Aktivierungsschwelle mit Rekrutierung sog. schlafender Nozizeptoren, Vergrößerung der rezeptiven Felder) und C-Fasern (Vergrößerung der rezeptiven Felder) werden mehr A δ -Fasern nach Inzision durch einen Reiz erregt als vor Inzision. Darüber hinaus verstärkt die Spontanaktivität die Transmission von nicht-sensibilisierten A β -Fasern zu WDR-Neuronen. Dies zusammen kann die primäre mechanische Hyperalgesie nach Inzision erklären.

► Akutschmerz beigemessen worden ist. Für die therapeutische Praxis bedeutet dies, dass eine sogenannte prä-emptive Gabe eines Analgetikums vor Inzision keine Vorteile für die Therapie postoperativer Schmerzen darstellt. Der afferente Input im Verlauf nach einer Inzision/nach Operation, ausgehend von der Inzisionswunde, ist entscheidend für die Aufrechterhaltung der Schmerzen im Verlauf nach Inzision/Operation und muss adäquat und spezifisch therapiert werden.

Literatur

1. Abdel-Ghaffar ME, Abdulatif MA, al-Ghamdi A, Mowafi H, Anwar A. Epidural ketamine reduces post-operative epidural PCA consumption of fentanyl/bupivacaine. *Can J Anaesth* 1998; 45:103.
2. Ahlgren SC, Wang JF, Levine JD. C-fiber mechanical stimulus-response functions are different in inflammatory versus neuropathic hyperalgesia in the rat. *Neuroscience* 1997;76:285.
3. Andrew D, Greenspan JD. Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. *J Neurophysiol* 1999;82:2649.
4. Andrew D, Craig AD. Responses of spinothalamic lamina I neurons to maintained noxious mechanical stimulation in the cat. *J Neurophysiol* 2002;87:1889.
5. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97:534.
6. Baumann TK, Simone DA, Shain CN, LaMotte RH. Neurogenic hyperalgesia: The search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *J Neurophysiol* 1991;66:212.
7. Bessou P, Perl ER. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1969; 32:1025.
8. Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996;64:493.
9. Brennan TJ, Umali E, Zahn PK. Comparison of pre- versus post-incision administration of intrathecal bupivacaine and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 1997;87:1517.
10. Brennan TJ. Frontiers in translational research: the etiology of incisional and postoperative pain. *Anesthesiology* 2002;97:535.
11. Brown AG, Fyffe RE. Form and function of dorsal horn neurons with axons ascending the dorsal columns in the cat. *J Physiol Lond* 1981;321:31.
12. Campbell JN, Meyer RA, LaMotte RH. Sensitization of myelinated nociceptive afferents that innervate monkey hand. *J Neurophysiol* 1979;42:1669.
13. Campbell JN, Meyer RA. Sensitization of unmyelinated nociceptive afferents in monkey varies with skin type. *J Neurophysiol* 1983;49:98.
14. Carpenter RL. Does outcome change with pain management? *Refresher Courses in Anesthesiology* 1995;23:29.
15. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816.
16. Caterina MJ, Julius D. Sense and specificity: a molecular identity for nociceptors. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9:525.
17. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000;288:306.
18. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: A molecular gateway to the pain pathway. *Ann Rev Neurosci* 2001;24:487.
- 19.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence [see comments]. *Pain* 1993;52:259.
20. Cooper B, Ahlquist M, Friedman RM, Labanc J. Properties of high-threshold mechanoreceptors in the goat oral mucosa. ►

- II. Dynamic and static reactivity in carrageenan-inflamed mucosa. *J Neurophysiol* 1991;66:1280.
- 21. Costigan M, Woolf CJ.** Pain: Molecular Mechanisms. *J Pain* 2000;1:35.
- 22. Coutinho SV, Urban MO, Gebhart GF.** Role of glutamate receptors and nitric oxide in the rostral ventromedial medulla in visceral hyperalgesia. *Pain* 1998;78:59.
- 23. Dahl JB, Brennum J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS, Kehlet H.** The effect of pre- versus postinjury infiltration with lidocaine on thermal and mechanical hyperalgesia after heat injury to the skin. *Pain* 1993;53:43.
- 24. Dahl JB.** Neuronal plasticity and pre-emptive analgesia: implications for the management of postoperative pain. *Dan Med Bull* 1994;41:434.
- 25. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S.** Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999;91:1919.
- 26. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, et al.** Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 2000;405:183.
- 27. Davis KD, Meyer RA, Campbell JN.** Chemosensitivity and sensitization of nociceptive afferents that innervate the hairy skin of monkey. *J Neurophysiol* 1993;69:1071.
- 28. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H.** 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001;92:373.
- 29. Dickenson AH, Sullivan AF.** Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain* 1987;30:349.
- 30. Dierking GW, Dahl JB, Kanstrup J, Dahl A, Kehlet H.** Effect of pre- vs postoperative inguinal field block on postoperative pain after herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 1992;68:344.
- 31. Dougherty PM, Willis WD.** Enhanced responses of spinothalamic tract neurons to excitatory amino acids accompany capsaicin-induced sensitization in the monkey. *J Neurosci* 1992;12:883.
- 32. Haley JE, Sullivan AF, Dickenson AH.** Evidence for spinal N-methyl-D-aspartate receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat. *Brain Res* 1990;518:218.
- 33. Handwerker HO, Anton F, Reeh PW.** Discharge patterns of afferent cutaneous nerve fibers from the rat's tail during prolonged noxious mechanical stimulation. *Exp Brain Res* 1987;65:493.
- 34. Handwerker HO, Kilo S, Reeh PW.** Unresponsive afferent nerve fibers in the sural nerve of the rat. *J Physiol* 1991;435:229.
- 35. Handwerker HO.** Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes. Springer; 1999.
- 36. Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA.** Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* 2000;61:169.
- 37. Hoheisel U, Mense S.** Long-term changes in discharge behavior of cat dorsal horn neurones following noxious stimulation of deep tissues. *Pain* 1989;36:239.
- 38. Hunt SP, Mantyh PW.** The molecular dynamics of pain control. *Nature Rev Neurosci* 2001;2:83.
- 39. Hylden JLK, Nahin RL, Traub RJ, Dubner R.** Expansion of receptive fields of spinal lamina I projection neurones in rats with unilateral adjuvant-induced inflammation: the contribution of central dorsal horn mechanisms. *Pain* 1989;37:229.
- 40. Jage J.** [Opioids in pain therapy]. *Ther Umsch* 1999;56:435.
- 41. Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmoll R, Woolf CJ.** p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron* 2002;36:57.
- 42. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ.** Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003;26:696.
- 43. Julius D, Basbaum AI.** Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413:203.
- 44. Kalso E.** Better standardisation will improve the quality of analgesic studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:397.
- 45. Kawamata M, Takahashi T, Kozuka Y, Nawa Y, Nishikawa K, Narimatsu E, et al.** Experimental incision-induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on flare formation and hyperalgesia. *Pain* 2002;100:77.
- 46. Kawamata M, Watanabe H, Nishikawa K, Takahashi T, Kozuka Y, Kawamata T, et al.** Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. *Anesthesiology* 2002;97:550.
- 47. Kehlet H.** Postoperative pain relief—what is the issue? *Br J Anaesth* 1994;72:375.
- 48. Kehlet H, Holte K.** Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:62.
- 49. Kehlet H.** Effect of postoperative pain treatment on outcome—current status and future strategies. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:244.
- 50. Kim YI, Na HS, Yoon YW, Han HC, Ko KH, Hong SK.** NMDA receptors are important for both mechanical and thermal allodynia from peripheral nerve injury in rats. *Neuroreport* 1997;8:2149.
- 51. Klein T, Magerl W, Hopf HC, Sandkuhler J, Treede RD.** Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci* 2004;24:964.
- 52. Ko CY, Thompson JE, Jr., Alcantara A, Hiyama D.** Preemptive analgesia in patients undergoing appendectomy. *Arch Surg* 1997;132:874.
- 53. Kucuk N, Kizilkaya M, Tokdemir M.** Preoperative epidural ketamine does not have a postoperative opioid sparing effect. *Anesth Analg* 1998;87:103.
- 54. Laird JMA, Cervero FA.** A comparative study of the changes in receptive-field properties of multireceptive and nocireceptive rat dorsal horn neurons following noxious mechanical stimulation. *J Neurophysiol* 1989;62:854.
- 55. LaMotte RH, Thalhammer JG, Torebjörk HE, Robinson CJ.** Peripheral neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia following mild injury by heat. *J Neurosci* 1982;2:765.
- 56. LaMotte RH, Thalhammer JG, Robinson CJ.** Peripheral neural correlates of magnitude of pain and hyperalgesia: a comparison of neural events in monkey with sensory judgements in human. *J Neurophysiol* 1983;50:1.
- 57. LaMotte RH, Lundberg LER, Torebjörk HE.** Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive units in humans after intradermal injection of capsaicin. *J Physiol* 1992;448:749.
- 58. Lang E, Novak A, Reeh PW, Handwerker HO:** Chemosensitivity of fine afferents from rat skin in vitro. *J Neurophysiol* 1990;63:887.
- 59. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H.** Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005;103:813.
- 60. Leem JW, Willis WD, Chung JM.** Cutaneous sensory receptors in the rat foot. *J Neurophysiol* 1993;69:1684.
- 61. Leem JW, Willis WD, Weller SC, Chung JM.** Differential activation and classification of cutaneous afferents in the rat. *J Neurophysiol* 1993;70:2411.
- 62. Liu XG, Sandkuhler J.** Long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in the rat spinal dorsal horn is prevented by spinal N-methyl-D-aspartic acid receptor blockage. *Neurosci Lett* 1995;191:43.
- 63. Martin TJ, Buechler NL, Kahn W, Crews JC, Eisenach JC.** Effects of laparotomy on spontaneous exploratory activity and conditioned operant responding in the rat: a model for postoperative pain. *Anesthesiology* 2004;101:191.
- 64. McMahon SB, Wall PD.** Receptive fields of rat lamina I projection cells move to incorporate a nearby region of injury. *Pain* 1984;19:235.
- 65. Messlinger K.** Was ist ein Nozizeptor? *Anaesthesia* 1997;46:142.
- 66. Meyer RA, Campbell JN.** Myelinated nociceptive afferents account for the hyperalgesia that follows a burn to the hand. *Science* 1981;213:1527.
- 67. Meyer RA, Campbell JN.** Evidence for two distinct classes of unmyelinated nociceptive afferents in monkey. *Brain Res* 1981;224:149.
- 68. Meyer RA, Davis KD, Cohen RH, Treede R-D, Campbell ►**

- **70. Millan MJ.** The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999;57:1.
- 71. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB.** A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002;96:725.
- 72. Nara T, Saito S, Obata H, Goto F.** A rat model of postthoracotomy pain: behavioural and spinal cord NK-1 receptor assessment. *Can J Anaesth* 2001;48:665.
- 73. Pogatzki EM, Zahn PK, Brennan TJ.** Effect of pretreatment with intrathecal excitatory amino acid receptor antagonists on the development of pain behavior caused by plantar incision. *Anesthesiology* 2000;93:489.
- 74. Pogatzki EM, Brennan TJ.** Peripheral afferent input is required to maintain sensitization of dorsal horn neurons (DHN) after plantar incision. *ASA-Abstract* 2001.
- 75. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ.** Characterization of Adelta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol* 2002;87:721.
- 76. Pogatzki EM, Niemeier JS, Brennan TJ.** Persistent secondary hyperalgesia after gastrocnemius incision in the rat. *Eur J Pain* 2002;6:295.
- 77. Pogatzki EM, Urban MO, Brennan TJ, Gebhart GF.** Role of the rostral medial medulla in the development of primary and secondary hyperalgesia after incision in the rat. *Anesthesiology* 2002;96:1153.
- 78. Pogatzki EM, Vandermeulen EP, Brennan TJ:** Effect of plantar local anesthetic injection on dorsal horn neuron activity and pain behaviors caused by incision. *Pain* 2002;97:151.
- 79. Pogatzki EM, Niemeier JS, Sorkin LS, Brennan TJ:** Spinal glutamate receptor antagonists differentiate primary and secondary mechanical hyperalgesia caused by incision. *Pain* 2003; 105:97.
- 80. Pogatzki EM, Raja SN.** A mouse model of incisional pain. *Anesthesiology* 2003;99:1023.
- 81. Pogatzki-Zahn EM, Shimizu I, Caterina M, Raja SN.** Heat hyperalgesia after incision requires TRPV1 and is distinct from pure inflammatory pain. *Pain* 2005;115:296.
- 82. Pubols LM, Foglesong ME, Vahle-Hinze C.** Electrical stimulation reveals ineffective sural nerve projections to dorsal horn cells. *Brain Res* 1986;371:109.
- 83. Raja SN, Campbell JN, Meyer RA.** Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain* 1984;107:1179.
- 84. Randic M, Jiang MC, Cerne R.** Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *Journal of Neuroscience* 1993, 13:5228.
- 85. Reeh PW, Petho G.** Nociceptor excitation by thermal sensitization--a hypothesis. *Prog Brain Res* 2000;129:39.
- 86. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ.** Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. *Lancet* 1993;342:73.
- 87. Rygh LJ, Svendsen F, Hole K, Tjolsen A.** Natural noxious stimulation can induce long-term increase of spinal nociceptive responses. *Pain* 1999;82:305.
- 88. Saade N, Jabbur SJ, Wall PD.** Effects of 4-aminopyridine and bicuculline on cutaneous receptive fields of cat dorsal horn cells. *Brain Res* 1985;344:356.
- 89. Sandkuhler J, Chen JG, Cheng G, Randic M.** Low-frequency stimulation of afferent Adelta-fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *J Neurosci* 1997;17:6483.
- 90. Sandkühler J.** Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000, 88:113.
- 91. Sandkühler J.** Schmerzgedächtnis: Entstehung, Vermeidung und Löschung. *Dt Ärztebl* 2001;98:2725.
- 92. Schmelz M, Schmidt R, Ringkamp M, Forster C, Handwerker HO, Torebjörk HE.** Limitation of sensitization to injured parts of receptive fields in human skin c-nociceptors. *Exp Brain Res* 1996;109:141.
- 93. Seltzer Z, Cohn S, Ginzburg R, Beilin B.** Modulation of neuropathic pain behavior in rats by spinal disinhibition and NMDA receptor blockade of injury discharge. *Pain* 1991;45:69.
- 94. Snider WD, McMahon SB.** Tackling pain at the source: New ideas about nociceptors. *Neuron* 1998;20:629.
- 95. Svendsen F, Rygh LJ, Gjerstad J, Fiska A, Hole K, Tjolsen A.** Recording of long-term potentiation in single dorsal horn neurons in vivo in the rat. *Brain Res Brain Res Protoc* 1999;4:165.
- 96. Svendsen F, Tjolsen A, Rygh LJ, Hole K.** Expression of long-term potentiation in single wide dynamic range neurons in the rat is sensitive to blockade of glutamate receptors. *Neurosci Lett* 1999;259:25.
- 97. Thalhammer JG, LaMotte RH.** Spatial properties of nociceptor sensitization following heat injury of the skin. *Brain Res* 1982;231:257.
- 98. Thompson SW, Woolf CJ, Sivilotti LG.** Small-caliber afferent inputs produce a heterosynaptic facilitation of the synaptic responses evoked by primary afferent A-fibers in the neonatal rat spinal cord in vitro. *J Neurophysiol* 1993;69:2116.
- 99. Torebjörk HE, Lundberg LER, LaMotte RH.** Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol* 1992;448:765.
- 100. Treede RD, Magerl W.** Multiple mechanisms of secondary hyperalgesia. *Prog Brain Res* 2000;129:331.
- 101. Treede R-D, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN.** Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992;38:397.
- 102. Turner GA, Chalkiadis G.** Comparison of preoperative with postoperative lignocaine infiltration on postoperative analgesic requirements. *Br J Anaesth* 1994;72:541.
- 103. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Jr, Kissin I.** Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994;78:205.
- 104. Urban MO, Coutinho SV, Gebhart GF.** Involvement of excitatory amino acid receptors and nitric oxide in the rostral ventromedial medulla in modulating secondary hyperalgesia produced by mustard oil. *Pain* 1999;81:45.
- 105. Urban MO, Zahn PK, Gebhart GF.** Descending facilitatory influences from the rostral medial medulla mediate secondary, but not primary hyperalgesia in the rat. *Neuroscience* 1999;90:349.
- 106. Vandermeulen EP, Brennan TJ.** Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology* 2000;93:1294.
- 107. Wang YX, Pettus M, Gao D, Phillips C, Scott Bowersox S.** Effects of intrathecal administration of ziconotide, a selective neuronal N-type calcium channel blocker, on mechanical allodynia and heat hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Pain* 2000;84:151.
- 108. Willis WD, Coggeshall RE.** Sensory mechanisms of the spinal cord New York: Plenum Publishing Corporation; 1991.
- 109. Willis WD.** Central Plastic Responses to Pain. In: G. F. Gebhart, D. L. Hammond and T. S. Jensen, eds. *Progress in Pain Research and Management*. Seattle: IASP; 1994:301.
- 110. Willis WD, Coggeshall RE.** Sensory mechanisms of the spinal cord. 3 ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2004.
- 111. Woo YC, Park SS, Subieta AR, Brennan TJ.** Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain. *Anesthesiology* 2004;101:468.
- 112. Woolf CJ.** Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306:686.
- 113. Woolf CJ, King AE.** Subthreshold components of the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord. *J Neurophysiol* 1989;62:907.
- 114. Woolf CJ, King AE.** Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1990;10:2717.
- 115. Woolf CJ, Chong M-S.** Preemptive analgesia-treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362.
- 116. Woolf CJ, Shortland P, Sivilotti LG.** Sensitization of high mechanothreshold superficial dorsal horn and flexor motor ►

- neurones following chemosensitive primary afferent activation. *Pain* 1994;58:141.
- 117. Woolf CJ, Salter MW.** Neuronal Plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765.
- 118. Yamamoto T, Yaksh TL.** Comparison of the antinociceptive effects of pre- and posttreatment with intrathecal morphine and MK801, an NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. *Anesthesiology* 1992;77:757.
- 119. Yoshimura M, Shimizu T, Yajiri Y, Inokuchi H, Nishi S.** Primary afferent-evoked slow EPSPs and responses to substance P of dorsal horn neurons in the adult rat spinal cord slices. *Regul Pept* 1993;46:407.
- 120. Zahn PK, Brennan TJ.** Lack of effect of intrathecally administered N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in a rat model for postoperative pain. *Anesthesiology* 1998;88:143.
- 121. Zahn PK, Umali E, Brennan TJ.** Intrathecal non-NMDA excitatory amino acid receptor antagonists inhibit pain behaviors in a rat model of postoperative pain. *Pain* 1998;74:213.
- 122. Zahn PK, Brennan TJ.** Incision-induced changes in receptive field properties of rat dorsal horn neurons. *Anesthesiology* 1999;91:772.
- 123. Zahn PK, Brennan TJ.** Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain. *Anesthesiology* 1999;90:863.
- 124. Zahn PK, Pogatzki EM, Brennan TJ.** Mechanisms for pain caused by incisions. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:514.
- 125. Zahn PK, Sluka KA, Brennan TJ.** Excitatory amino acid release in the spinal cord caused by plantar incision in the rat. *Pain* 2002;100:65.
- 126. Zahn PK, Subieta A, Park SS, Brennan TJ.** Effect of blockade of nerve growth factor and tumor necrosis factor on pain behaviors after plantar incision. *J Pain* 2004;5:157.
- 127. Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede RD.** Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain* 1999;122(12):2245.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Esther M. Pogatzki-Zahn
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
 operative Intensivmedizin
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Straße 33
 D-48149 Münster
 Tel.: 0251 8347258
 Fax: 0251 88704
 E-Mail: pogatzki@anit.uni-muenster.de