



universität
wien

MAGISTERARBEIT

Titel der Magisterarbeit

„Das Phänomen Schmerz im sportwissenschaftlichen Kontext“

verfasst von

Jasmin Reischer, Bakk.rer.nat

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Magisterstudium Sportwissenschaft

Betreut von:

o. Univ.-Prof. Dr. Norbert Bachl

Zusammenfassung

In den Arbeitsfeldern der Sportwissenschaft ist man immer wieder mit Schmerzproblematiken konfrontiert – sei es im Bereich Gesundheitssport, bei der Sporttherapie oder im Leistungssport. Im Bereich der Schmerzforschung hat sich in den letzten Jahren einiges getan, und es wird zunehmend die Wichtigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit der Berufsgruppen im Gesundheitsbereich betont. In der Sportwissenschaft stellt sich die Frage, was in dieser Hinsicht zum effektiven Umgang mit Schmerzproblematiken beigetragen werden kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das Phänomen Schmerz basierend auf dem aktuellen Forschungsstand im sportwissenschaftlichen Kontext zu diskutieren. In diesem Zusammenhang soll anhand der zentralen Fragestellung nach den relevanten Aspekten des Phänomens Schmerz aufgezeigt werden, welche Möglichkeiten sich in der Sportwissenschaft im Umgang mit Schmerzproblematiken bieten.

Es handelt sich um eine hermeneutische Forschungsarbeit. Das Thema wird, ausgehend vom aktuellen Wissensstand, anhand ausgewählter wissenschaftlicher Fachliteratur bearbeitet. Diese setzt sich hauptsächlich aus randomisierten kontrollierten Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen aus renommierten wissenschaftlichen Fachzeitschriften zusammen, deren Publikationsdaten nicht länger als fünfzehn Jahre zurück liegen.

Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit wird deutlich, dass es sich beim Phänomen Schmerz um ein multidimensionales Geschehen handelt, das neben neurophysiologischen, molekularbiologischen und genetischen Aspekten auch psychische und soziale Faktoren miteinschließt. Bezüglich der Auswirkungen von Bewegung und Sport können wissenschaftliche Daten zu akuten Effekten bei gesunden Erwachsenen und Menschen mit chronischen Schmerzproblematiken, sowie langfristigen Anpassungen der endogenen Schmerzkontrolle aufgezeigt werden.

Basierend darauf kommt es zur Schlussfolgerung, dass sich aufgrund der wissenschaftlich erarbeiteten Aspekte des Phänomens Schmerz in der sportwissenschaftlichen Praxis eine Vielzahl an Möglichkeiten im Umgang mit Schmerzproblematiken ergibt.

Abstract

In the working fields of sport science it is common to get in contact with the phenomenon of pain. Over the last years, there has been quite a development in the research on this topic. Concerning the challenge of handling pain problems, the importance of the interdisciplinary cooperation between the professional groups of the health system is obvious. In the area of sport science raises the question about contributing possibilities for effective approaches.

The aim of this literature survey is to discuss the phenomenon of pain in the sport scientific context based on the current state of research. The main question asks about the relevant aspects in this regard and the possibilities for dealing with pain problems in the field of sport science.

The issue is being discussed on basis of appropriate scientific literature. Meta-analyses, systematic reviews and randomized controlled trials were selected mainly, which weren't older than ten to fifteen years and were published in well-respected scientific journals.

The results show, that the phenomenon of pain is a matter of a multidimensional occurrence, which comprises neurophysiological, molecular biological and genetic aspects as well as psychological and social factors. Concerning exercise-associated effects, scientific data can be shown for acute effects of pain sensitivity in healthy adults and people with chronic pain and also for long-term adaptations of the endogenous control.

In conclusion, the scientific outcome of the relevant aspects of the phenomenon of pain suggests a variety of possibilities for dealing with pain problems in the working fields of sport science.

Danksagung

Ich danke all jenen, die mich durch meine Studienzeit begleitet und in meiner Ausbildung unterstützt haben – vor allem meiner Familie. Für die vorliegende Arbeit bedanke ich mich besonders bei Nikoletta, Sonja, Lydia und Dr. phil. Ferdinand Auhser für ihr Engagement beim Korrekturlesen. Danke Marc, für den seelischen Beistand und die liebevolle Geduld.

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	2
ABSTRACT	3
DANKSAGUNG	4
1 EINLEITUNG	7
1.1 Problembeschreibung und sportwissenschaftliche Relevanz	7
1.2 Wissenschaftliche Fragestellungen	7
1.3 Methodischer Zugang zur Thematik.....	8
1.4 Überblick	8
2 HAUPTTEIL.....	10
2.1 Begriffsbestimmung und Definitionen	10
2.1.1 Schmerz	10
2.1.2 Nozizeption	10
2.1.3 Schmerzkomponenten	10
2.1.4 Schmerzklassifikationen	12
2.1.4.1 Schmerzklassifikation nach Art der Entstehung.....	12
2.1.4.2 Schmerzklassifikation nach dem Entstehungsort	13
2.1.5 Akuter und chronischer Schmerz	13
2.2 Schmerzphysiologie	14
2.2.1 Das nozizeptive System	15
2.2.1.1 Das periphere nozizeptive System.....	16
2.2.1.2 Das zentrale nozizeptive System	19
2.2.1.3 Endogene Schmerzmodulation	28
2.2.2 Molekulare und zellbiologische Grundlagen.....	30
2.2.2.1 Transduktionsmechanismen in Nozizeptoren	30
2.2.2.2 Synaptische Übertragung im Rückenmark.....	35
2.2.2.3 Neuroplastische Vorgänge	37
2.2.2.4 Kortikale Schmerzverarbeitung und endogenes Schmerzkontrollsystem.....	38
2.3 Genetische Aspekte	39
2.4 Schmerzpathophysiologie.....	43
2.4.1 Erscheinungsformen klinischer Schmerzen.....	44
2.4.1.1 Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz	44
2.4.1.2 Neuropathische Schmerzen	45
2.4.1.3 Chronischer Verlauf von Schmerzen	46
2.4.2 Pathophysiologische Schmerzmechanismen.....	46
2.4.2.1 Periphere Mechanismen von Entzündungsschmerzen.....	47
2.4.2.2 Periphere Mechanismen neuropathischer Schmerzen	49
2.4.2.3 Zentrale Mechanismen klinischer Schmerzen	51
2.5 Grundlagen der medikamentösen Schmerztherapie	53
2.5.1 Nichtopioidale Analgetika	55
2.5.1.1 Antiphlogistisch wirksame Analgetika, NSAR	55

2.5.1.2	Nichtantiphlogistisch wirksame Analgetika	56
2.5.2	Opioide Analgetika	57
2.5.3	Einsatz von Schmerzmitteln bei sportlicher Aktivität	59
2.6	Die Auswirkungen von Bewegung und Sport auf das Phänomen Schmerz.....	63
2.6.1	Akute Effekte bei gesunden Erwachsenen	63
2.6.1.1	Definition: „Exercise-Induced Hypoalgesia“ EIH	63
2.6.1.2	Belastungsform und Reizintensität	64
2.6.1.3	Physiologische Mechanismen	71
2.6.2	Langfristig Anpassung der endogenen Schmerzkontrolle	77
2.6.3	Auswirkungen sportlicher Aktivität bei chronischen Schmerzen	81
2.6.3.1	Gezielter Einsatz von Bewegung und Sport bei chronischem Schmerz	84
3	SCHLUSSTEIL	87
3.1	Ergebnisse	87
3.1.1	Was ist Schmerz?	87
3.1.2	Schmerzphysiologie und -pathophysiologie	87
3.1.3	Die wichtigsten Schmerzmittel und ihr Einsatz im Sport	90
3.1.4	Welche Auswirkungen haben Bewegung und Sport auf das Phänomen Schmerz?	91
3.2	Diskussion	92
3.3	Ausblick	95
	LITERATURVERZEICHNIS	96
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	107
	TABELLENVERZEICHNIS	108
	ANHANG	109
	Lebenslauf	109
	Erklärung	110

1 Einleitung

1.1 Problembeschreibung und sportwissenschaftliche Relevanz

Als Sportwissenschaftler/in wird man immer wieder mit Schmerzproblematiken konfrontiert, sei es im Bereich Gesundheitssport, Sporttherapie oder Leistungssport. In der Praxis ist man beispielsweise am Spielfeldrand, im Leistungsdiagnostiklabor oder beim Rückentraining oft der/die erste unmittelbare professionelle Ansprechpartner/in. Vor diesem Hintergrund stellen Grundkenntnisse über Schmerzphysiologie und -pathologie sowie über den Umgang mit Schmerzproblematiken eine wichtige Kompetenz im Bereich der Sportwissenschaft dar. In der modernen Literatur wird in dieser Beziehung zunehmend die Wichtigkeit der multidisziplinären Zusammenarbeit der Gesundheitsberufe betont. In den letzten Jahren hat sich in der Wissenschaft im Bereich der Schmerzforschung viel bewegt, jedoch mangelt es leider häufig am Transfer der neuen Erkenntnisse in die Praxis. Somit sind viele Vertreter/innen der Berufsgruppen aus dem Gesundheitsbereich nicht auf dem aktuellen Wissensstand zu dieser Thematik. In der Sportwissenschaft im Speziellen stellt sich die Frage, was in diesem Gebiet zum interdisziplinären und effektiven Umgang mit Schmerzproblematiken beigetragen werden kann. Bewegung und Sport als potenzielle Maßnahmen in dieser Hinsicht setzen für den optimalen Einsatz ein umfassendes Verständnis der relevanten Aspekte des Phänomens Schmerz in der sportwissenschaftlichen Praxis voraus.

1.2 Wissenschaftliche Fragestellungen

Das Ziel der Arbeit ist, das Phänomen Schmerz basierend auf dem aktuellen Forschungsstand im sportwissenschaftlichen Kontext zu diskutieren. Dabei sollen Antworten auf die zentrale Fragestellung gefunden werden, was in der sportwissenschaftlichen Praxis relevante Aspekte des Phänomens Schmerz sind. Als theoretische Basis soll die Frage „Was ist Schmerz?“ aufgearbeitet werden. Zentrale Begriffe zu dieser Thematik werden bestimmt und definiert. Hierauf basierend werden Schmerzphysiologie und -pathophysiologie anhand aktueller Literatur dargestellt. Ebenso soll ein Einblick in den aktuellen Stand der Schmerzforschung im Bereich der Genetik erfolgen. Außerdem stellt sich die Frage nach den wichtigsten Schmerzmitteln sowie deren Einsatz im Sport. Danach soll geklärt werden, welche Auswirkungen Bewegung und Sport auf das Phänomen Schmerz haben. Im Hinblick auf eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit angrenzenden Gesundheitsberufen wird abschließend die Fragestellung diskutiert, welche Möglichkeiten sich in der Sportwissenschaft im Umgang mit Schmerzproblematiken bieten.

1.3 Methodischer Zugang zur Thematik

Aufgrund des bestehenden Forschungsthemas fiel die Entscheidung der Wahl der Methode auf eine hermeneutische Forschungsarbeit. Die zentrale Forschungsfrage wird, ausgehend vom aktuellen Wissensstand, anhand ausgewählter wissenschaftlicher Fachliteratur bearbeitet. In gleicher Weise werden dazugehörige Unterfragestellungen erörtert und diskutiert, um das eingegrenzte Themenfeld vollständig abzudecken.

Als wichtiges Auswahlkriterium wurde darauf geachtet, möglichst aktuelle Forschungsarbeiten zu wählen, hauptsächlich aus den letzten zehn bis fünfzehn Jahren. Um möglichst hohe Evidenz zu erhalten, wurde die verwendete Literatur vorrangig aus renommierten wissenschaftlichen Fachzeitschriften und Journalen bezogen. Beispiele für Zeitschriften, die für die Erstellung dieser Arbeit verwendet wurden, sind das offizielle Journal der American Pain Society „The Journal of Pain“, das Journal „PAIN®“ der „International Association for the Study of Pain“, das multidisziplinäre Journal „Pain Medicine“ oder das „European Journal of Pain“ der European Pain Federation. Außerdem stammen Artikel unter anderem aus den Zeitschriften „Sports Medicine“, „The AAPS Journal“, „Journal of Rehabilitation Research and Development“, „Annals of Neurology“, „Clinical Genetics“ und „Medicine & Science in Sports & Exercise“ vom American College of Sports Medicine (ACSM).

Orientiert an den Evidenzklassen wurde vorrangig nach Meta-Analysen, systematischen Reviews und randomisiert kontrollierten Studien gesucht, um eine hohe wissenschaftliche Aussagefähigkeit zu erlangen. Die Recherche erfolgte mit Hilfe einer Auswahl an qualitativ hochwertigen, wissenschaftlichen Datenbanken wie „Medline“, „Pubmed“, „Springerlink“ oder „ScienceDirect“. Dabei waren die Elektronischen Zeitschriften der „Fachbereichsbibliothek Sportwissenschaft“ und das „Datenbankservice der Universitätsbibliothek Wien“ eine gute Unterstützung. Zum Einlesen in die Thematik und für die theoretischen Grundlagen wurde auf Fachbücher zurückgegriffen. Zur Verwaltung aller Quellen wurde das Literaturverwaltungsprogramm „Zotero“ verwendet.

1.4 Überblick

Nachdem in der Einleitung durch die Problembeschreibung und die sportwissenschaftliche Relevanz das Thema der Arbeit eingegrenzt wurde, die konkreten wissenschaftlichen Fragestellungen formuliert und der Zugang zur Thematik beschrieben worden sind, sollen im darauf folgenden Hauptteil die zentrale Fragestellung und ihre

Unterfragen in Kapiteln und Unterkapiteln vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstands wissenschaftlich bearbeitet werden.

Im Hinblick darauf erfolgen zunächst die Bestimmung, Definition und Klassifikation der wichtigsten Begrifflichkeiten zur Thematik. Anschließend werden neurophysiologische, molekularbiologische und genetische Aspekte der Schmerzphysiologie und Schmerzpathophysiologie dargestellt. Basierend auf diesen theoretischen Erkenntnissen folgen eine Auseinandersetzung mit den Grundlagen der medikamentösen Schmerztherapie und eine Erläuterung zum Einsatz von Schmerzmitteln im Sport. Schließlich befasst sich das Kapitel „Auswirkungen von Bewegung und Sport auf das Phänomen Schmerz“ mit den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und Theorien über

- die akuten Effekte bei gesunden Erwachsenen,
- die langfristigen Anpassungen der endogenen Schmerzkontrolle,
- die Effekte sportlicher Aktivität bei chronischen Schmerzen sowie
- deren zugrundeliegende, endogene Mechanismen.

In Anbetracht dieser Evidenz wird anschließend der gezielte Einsatz von Bewegung und Sport bei chronischem Schmerz diskutiert.

Der Schlussteil widmet sich der Darstellung und Diskussion der im Hauptteil erarbeiteten Ergebnisse im Hinblick auf die zentrale Fragestellung nach den relevanten Aspekten des Phänomens Schmerz in der sportwissenschaftlichen Praxis. Die eingangs formulierten Forschungsfragen werden beantwortet und die sich daraus ergebenden Möglichkeiten der Sportwissenschaft im Umgang mit Schmerzproblematiken werden aufgezeigt. Im Ausblick werden weitere Fragestellungen aufgeworfen, die sich aus der vorliegenden Arbeit ergeben. Zu guter Letzt sind im Literaturverzeichnis alle verwendeten Quellen angeführt.

2 Hauptteil

2.1 Begriffsbestimmung und Definitionen

Auf den folgenden Seiten werden die wichtigsten Begriffe zur Thematik bestimmt und definiert. Zusätzlich werden aktuelle Schmerzklassifikationssysteme dargestellt.

2.1.1 Schmerz

Laut der Definition der „International Association for the Study of Pain“ (IASP) ist Schmerz eine „unangenehme Sinnes- und Gefühlserfahrung, die mit tatsächlicher oder möglicher Gewebeschädigung einhergeht oder in Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (Merskey H., 1979, zit. n. Loeser & Treede, 2008, S. 475). Es wird somit festgehalten, dass Schmerz eine Sinnesempfindung ist, die spezifisch beim Einwirken gewebsschädigender Reize ausgelöst, beziehungsweise als Ausdruck einer Gewebsschädigung empfunden wird, selbst wenn keine vorliegt (Schaible & Weiß, 2008). Zugleich sagt die Definition aus, dass diese unangenehme Sinnesempfindung eine Gefühlserfahrung ist und deutet damit an, dass Schmerz auch affektiv gefärbt ist. Laut Trojan & Diers (2013) handelt es sich bei Schmerz somit um eine subjektive Wahrnehmung, die nicht mit der Aktivität des neurophysiologischen Sinnessystems gleichgesetzt werden kann. Ebenso ist nach dieser Definition Schmerz allein dadurch bestimmt, dass er empfunden wird. Es existiert also kein „eingebildeter“ Schmerz.

2.1.2 Nozizeption

Die Nozizeption wird dem Schmerz als subjektive Sinneswahrnehmung gegenübergestellt und bezeichnet die „Aufnahme und Verarbeitung noxischer Reize durch das Nervensystem“ (Schaible & Weiß, 2008, S. 3). Laut Loeser & Treede (2008) sind nozizeptive Reize solche, die das Gewebe aktuell oder potenziell schädigen. Solche Reize können mechanisch, thermisch oder chemisch sein.

Somit sind die Begriffe Schmerz und Nozizeption klar voneinander abgegrenzt. Schmerz ist eine subjektive „Empfindungs- und Wahrnehmungsqualität“ und Nozizeption umfasst hingegen die „physiologischen Vorgänge zur Detektion und Verarbeitung potenziell schädigender Reize“ (Trojan & Diers, 2013, S. 155).

2.1.3 Schmerzkomponenten

Wie die eben dargestellten Definitionen schon andeuten, handelt es sich bei Schmerz um ein komplexes Phänomen. Laut Schaible & Weiß (2008) ist Schmerz eine komplexe

Reaktion mit verschiedenen Komponenten. Schmidt & Lang (2007) formulieren in dem Zusammenhang sensorische, affektive, vegetative, motorische und kognitive Komponenten.

Die sensorische Komponente umfasst die Analyse des noxischen Reizes nach Ort, Intensität, Art und Dauer. Die affektive Komponente sagt aus, dass Schmerz mit einer Gefühlsregung einhergeht. Schmerzerfahrungen lösen fast immer unlustbetonte Emotionen aus, wodurch unser Wohlbefinden gestört wird. Diese Komponente kann besonders bei chronischen Schmerzen sehr ausgeprägt sein. Die vegetative Komponente beschreibt Reaktionen des vegetativen Nervensystems, die durch Schmerzreize ausgelöst werden. Beispielsweise kann es zur Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz, zur Verstärkung der Atmung und zur Erweiterung der Pupillen kommen. Dies wären Reaktionen infolge der Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Bei intensiven Schmerzreizen kann es aber auch zu Blutdruckabfall und Übelkeit kommen. Die motorische Komponente lässt sich in Schutzreflexen erkennen, die beim Einwirken eines akuten noxischen Reizes erzeugt werden. Dadurch wird der betroffene Körperteil von der Gefahrenquelle entfernt. Ein typischer nozizeptiver Reflex wäre zum Beispiel der Beugereflex des Armes, wodurch die Hand blitzschnell von der heißen Herdplatte entfernt wird (Schaible & Weiß, 2008). Aber nicht nur Schutzreflexe zählen zu den motorischen Schmerzkomponenten, sondern auch Schonhaltungen und darauf folgende Muskelverspannungen.

In diesem Zusammenhang wird in aktueller Literatur das System zur Klassifizierung von Schmerzempfindungen nach Melzack, Casey & Kenshalo (1968) erwähnt. Dieses Klassifikationssystem wird laut Trojan & Diers (2013, S. 154) von „Forschung und Klinik“ größtenteils akzeptiert. Es unterscheidet drei Komponenten der Schmerzempfindung, die auch als Dimensionen des Schmerzerlebens bezeichnet werden (Handwerker & Schaible 2006). Sie werden in eine sensorisch-diskriminative, eine affektiv-motivationale und eine kognitiv-evaluative Komponente charakterisiert. Die sensorisch-diskriminative Schmerzdimension beschreibt die Wahrnehmung von Ort und Intensität, also wo im Körper ein Schmerz auftritt und wie stark er ist. Die affektiv-motivationale Schmerzdimension beschreibt die Entstehung von Gemütsregungen wie Angst und Unlust. Dass Schmerzen auf einem Spektrum zwischen harmlos und bedrohlich unterschiedlich bewertet werden können, besagt die kognitiv-evaluative Komponente. Diesen verschiedenen Schmerzdimensionen liegen teilweise voneinander abgrenzbare neurophysiologische Systeme zugrunde. Sie entstehen jeweils in unterschiedlichen kortikalen Regionen (siehe Kapitel 2.2.1.3 Supraspinale Strukturen und Mechanismen),

beeinflussen sich jedoch gegenseitig. „Bezieht sich die affektiv-motivationale Komponente unmittelbar auf den Reiz, ist sie eng mit der sensorisch-diskriminativen verknüpft: Je intensiver ein Reiz wahrgenommen wird, als desto unangenehmer wird er empfunden“ (Trojan & Diers, 2013, S. 154). Dieser Zusammenhang lockert sich jedoch bei einem andauernden Schmerzzustand (siehe Kapitel 2.1.5 Akuter und chronischer Schmerz).

2.1.4 Schmerzklassifikationen

Laut Pioch (2005) ist gerade in der Schmerzmedizin als interdisziplinärer Medizin die sprachliche und inhaltliche Systematisierung wichtig, da unterschiedliche Forschungsansätze, verschiedene therapeutische Herangehensweisen und fachliche Spezialisierungen eigene Begriffe ausbilden. Durch Klassifikationen soll eine gemeinsame Basis erreicht werden. Die Verwendbarkeit des Klassifikationssystems der allgemein bekannten „International Classification of Diseases“ (ICD) ist im Umgang mit Schmerzstörungen in der Praxis fraglich, da verschiedene Schmerzdiagnosen über sämtliche Kapitel verstreut sind. Erst die Kenntnis aller Kapitel ermöglicht überhaupt eine richtige Klassifizierung (World Health Organization, 2011). Ebenso ergibt sich eine Einschränkung der Aussagekraft der ICD für die Schmerzmedizin aus der fehlenden Möglichkeit, Chronifizierungsprozesse abzubilden. Im Hinblick darauf bezeichnet Pioch (2005) dieses Klassifizierungssystem als unbefriedigend, da es den Sachverhalt nur unzureichend wiedergibt.

In aktueller praxisorientierter Literatur (Schmidt & Lang, 2007) finden sich Klassifikationen nach Art der Schmerzentstehung und nach dem Entstehungsort.

2.1.4.1 Schmerzklassifikation nach Art der Entstehung

Nach der Art der Entstehung werden der physiologische und der pathophysiologische Nozizeptorschmerz sowie der neuropathische Schmerz unterschieden (Schaible & Schmidt, 2007). Nozizeptiver Schmerz ist laut Definition von Loeser & Treede (2008, S. 475) „Schmerz, der durch Aktivierung von Nozizeptoren entsteht“.

Physiologischer Nozizeptorschmerz entsteht durch die Einwirkung noxischer Reize auf gesundes Gewebe. Er warnt vor Gewebsschädigungen und leitet unwillkürliche Gegenmaßnahmen wie Schutzreflexe ein. Somit handelt es sich hierbei beim Auftreten von Schmerzen um eine physiologische Reaktion, die als Warnsystem eine wichtige Voraussetzung für das Überleben ist (Schaible & Weiß, 2008).

Im Gegensatz dazu wird der pathophysiologische Nozizeptorschmerz bei einer Entzündung durch pathophysiologische Gewebsveränderungen ausgelöst (Schaible & Schmidt, 2007). Er wird auch als Entzündungsschmerz bezeichnet und dient als Warnsignal, um Zellschädigung weitgehend zu vermeiden (Freissmuth et al., 2012). Dabei ist Schmerz ein wichtiges Symptom vieler Erkrankungen. Häufig löst er Verhalten aus, das für die Heilung erforderlich ist, wie zum Beispiel das Ruhigstellen einer verletzten Extremität.

Neuropathischer Schmerz, häufig auch neuralgischer Schmerz genannt, entsteht durch die Schädigung von Nervenfasern selbst. „Er ist abnormal, weil er nicht im Dienst der Gefahrenerkennung steht“ (Schaible & Schmidt, 2007, S. 325).

2.1.4.2 Schmerzklassifikation nach dem Entstehungsort

Nach Lokalisation wird zwischen Oberflächenschmerz, somatischem Tiefenschmerz und viszeralem Tiefenschmerz unterschieden (Freissmuth et al., 2012).

Der somatische Oberflächenschmerz entsteht durch noxische Reizung der Haut und wird meist als brennend, stechend und hell empfunden. Er ist gut lokalisierbar und gilt als häufigster physiologischer Nozizeptorschmerz (Schaible & Schmidt, 2007). Im Gegensatz dazu wird somatischer Tiefenschmerz von Nozizeptoren in der Muskulatur, in den Knochen, Gelenken oder im Bindegewebe vermittelt. Sein Charakter wird eher als dumpf, ziehend, bohrend oder krampfartig empfunden und strahlt häufig in die Umgebung aus (Handwerker & Schaible, 2006). Viszeraler Tiefenschmerz bezeichnet den Eingeweidenschmerz, der bei Erkrankungen oder Verletzungen innerer Organe auftritt. Diese Art von Schmerz kann dumpf und schlecht lokalisierbar sein. Ebenso kann sie kolikartigen Charakter haben (Schaible & Schmidt, 2007). Viszerale Nozizeptoren werden auch durch Wanddehnung von Hohlorganen oder kräftigen Kontraktionen der glatten Wandmuskulatur aktiviert (Handwerker & Schaible, 2006).

2.1.5 Akuter und chronischer Schmerz

Zur Abgrenzung von akuten zu chronischen Schmerzen finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Oftmals wird die Zeitdauer als Kriterium verwendet. Angaben zu chronischen Schmerzen reichen von drei (Strong, 2002) bis sechs Monaten (Schaible & Schmidt, 2007). Basierend auf neueren Forschungsergebnissen zur Neuroplastizität des Nervensystems überwiegt mittlerweile in Fachkreisen jedoch die Meinung, dass die Schmerzdauer als Einteilungskriterium eine untergeordnete Rolle spielt. Laut „International Association for the Study of Pain“ (IASP) wird Schmerz als chronisch

bezeichnet, wenn er über die Heilungsphase einer Verletzung hinaus besteht (Apkarian et al., 2009, S. 82, zit. n. Merskey et al., 1994). Das entscheidende Schlüsselkriterium ist also nicht die Schmerzdauer per se, sondern das Andauern des Schmerzes, das mit der zugrunde liegenden Gewebsschädigung nicht mehr in Zusammenhang gebracht werden kann (Waddell, 2004).

Im Gegensatz dazu lässt sich akuter Schmerz, wie schon als physiologischer Nozizeptorschmerz beschrieben, als Warnsignal verstehen. Er schützt unseren Organismus durch Auslösen von Abwehr- und Vermeidungsreaktionen vor möglicher Schädigung (Bader et al., 2005). Besteht eine angeborene Unempfindlichkeit gegen nozizeptive Reize (siehe Kapitel 2.4 Genetische Aspekte), kann der Körper schädlichen Einflüssen nicht mit adäquaten Reaktionen begegnen. Laut Trojan & Diers (2013) überwiegt beim akuten Schmerz die sensorisch-diskriminative Komponente. Genaue Information darüber, wo und wie intensiv der Schmerz ist, liefert dem Organismus Hinweise, dem Schmerz entgegenzuwirken und Schädigung zu vermeiden. Im Gegensatz dazu verliert chronischer Schmerz seine Hinweis- und Warnfunktion. Er löst sich meist von seiner Ursache ab und „verselbstständigt“ sich. Dabei lockert sich der Zusammenhang zwischen Reizintensität und Schmerzempfindung, respektive zwischen sensorisch-diskriminativer und affektiv-motivationaler Schmerzkomponente. Die affektiv-motivationale Dimension hängt dann eher mit der kognitiv-evaluativen zusammen. Dies bedeutet, dass je nach Bewertung der Situation, beispielsweise „Hört das denn nicht auf?“ versus „Es tut halt ein bisschen weh.“, die selbe Schmerzintensität als verschieden unangenehm und belastend empfunden werden kann. Bei chronischen Schmerzen stehen häufig affektiv-motivationale Aspekte wie Leid und kognitiv-evaluative wie Hilflosigkeit im Mittelpunkt (Trojan & Diers, 2013, S. 154).

2.2 Schmerzphysiologie

Im Anschluss an die Begriffsbestimmungen, Definitionen und Schmerzklassifikationen soll nun auf die physiologischen Grundlagen des Phänomens Schmerz eingegangen werden. Wie schon angedeutet, handelt es sich hierbei um eine komplexe Thematik, die sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt. Vor diesem Hintergrund sollen im folgenden Kapitel neurophysiologische Strukturen und Mechanismen beschrieben, molekulare und zellbiologische Zusammenhänge erläutert, sowie genetische Aspekte dargestellt werden.

2.2.1 Das nozizeptive System

Das nozizeptive System wird von Nervenfasern und Nervenzellen gebildet, die ausschließlich oder vorwiegend der Aufnahme und Verarbeitung nozizeptiver Reize dienen (Weiß & Schaible, 2008). Es umfasst Strukturen des peripheren und zentralen Nervensystems wie unter anderem Nozizeptoren, Nervenfasern, Rückenmark, auf- und absteigende Bahnen, Hirnstamm, Mittelhirn, Thalamus, primären und sekundären somatosensorischen Kortex, anterioren Gyrus cinguli, Insula, Amygdala und den präfrontalen Kortex (Trojan & Diers, 2013). Abbildung 1 zeigt eine vereinfachte schematische Darstellung des nozizeptiven Systems. Die linke Seite zeigt aufsteigende Bahnen, also Strukturen des peripheren und zentralen Nervensystems, die noxische Reize aufnehmen und verarbeiten. Rechts davon finden sich absteigende Systeme, welche die nozizeptive Verarbeitung im Rückenmark hemmen oder bahnen. Die Figur in der Mitte gibt in der Seitenansicht des Hirnstamms die in der Abbildung verwendeten Schnittebenen an.

Das nozizeptive System lässt sich in ein peripheres und ein zentrales unterteilen (Fischer & Agarwal, 2011). Das zentrale nozizeptive System besteht wiederum aus einem spinalen nozizeptiven System und aus supraspinalen Strukturen, die in diesem Zusammenhang als thalamokortikales nozizeptives System bezeichnet werden (Schaible & Schmidt, 2007).

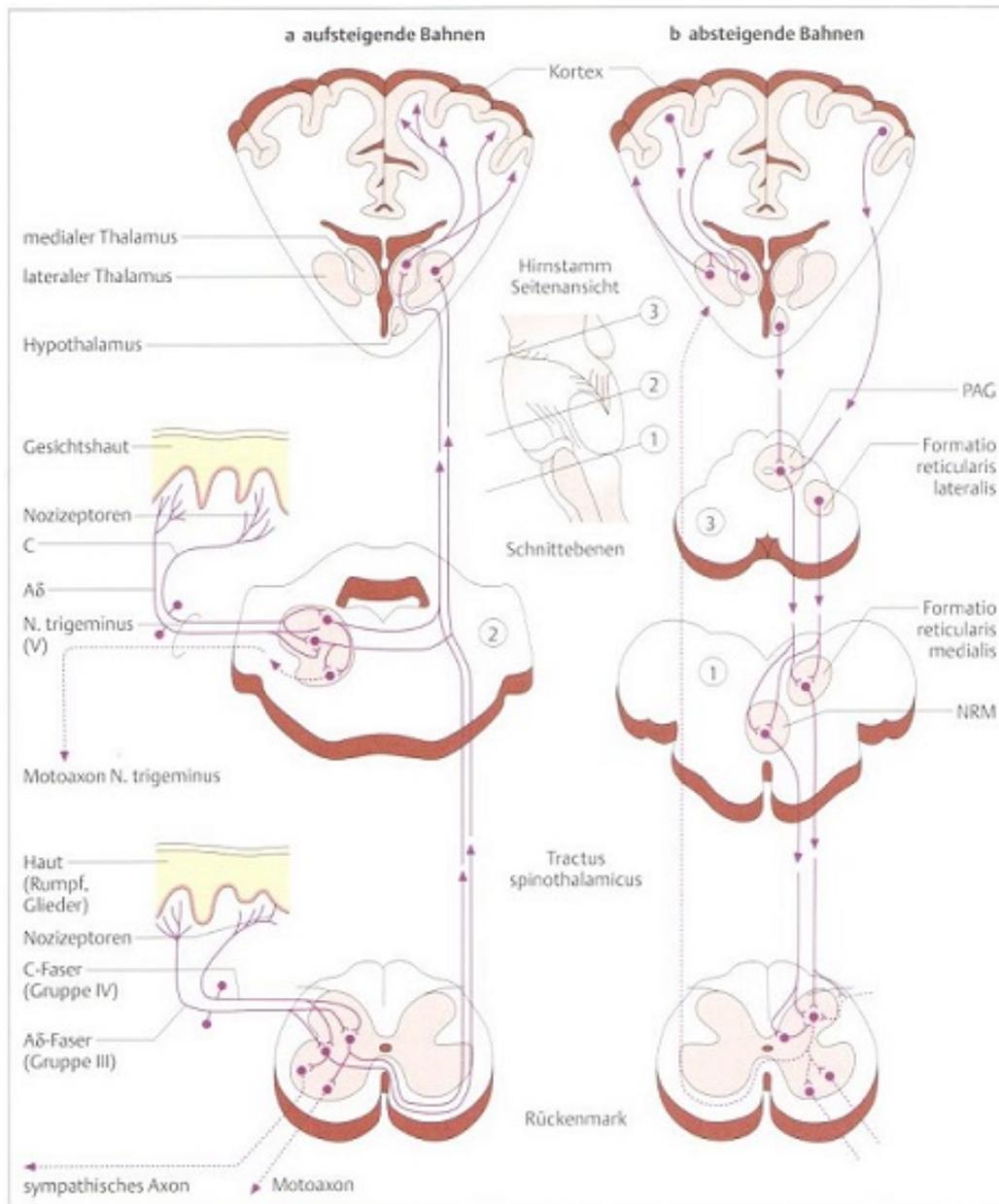


Abb. 1: Übersicht über das nozizeptive System (Weiß & Schaible, 2008, S. 7)

2.2.1.1 Das periphere nozizeptive System

Nozizeptoren, auch nozizeptive Primärafferenzen genannt, sind „Nervenzellen des peripheren Nervensystems, die auf die Detektion von potenziell oder aktuell gewebeschädigenden Reizen spezialisiert sind“ (Weiß & Schaible, 2008, S. 6). Sie sind sensorische Rezeptoren, die fähig sind, noxische Reize zu kodieren und zu übermitteln (Loeser & Treede, 2008). Im normalen, gesunden Gewebe antworten sie nur auf noxische mechanische, noxische thermische und noxische chemische Reize, die auf ihr rezeptives Feld einwirken (Schaible & Schmidt, 2007). Die meisten Organe und Körperstrukturen sind mit solchen Rezeptoren ausgestattet; die Dichte der Innervation ist jedoch sehr

unterschiedlich. Die Haut ist beispielsweise reichlich innerviert, Viszeralorgane besitzen im Vergleich dazu weniger Nozizeptoren. Bei manchen Organen, etwa Leber und Niere, scheint vor allem die Kapsel versorgt zu sein (Weiß & Schaible, 2008). Nozizeptoren bestehen aus freien Nervenendigungen im Gewebe und langsam leitenden Axonen.

Nozizeptive Nervenendigungen sind dünne, nichtkorpuskuläre und unmyelinisierte Faserendigungen ohne besondere Strukturmerkmale. Sie sind teilweise von Schwann-Zellen bedeckt, teilweise grenzt die Membran der Nervenfaser direkt an das umgebende Gewebe. Es wird vermutet, dass an diesen Membranabschnitten die Erregung der Nozizeptoren durch noxische Reize stattfindet. Diese Erregung entsteht durch Aktivierung von Ionenkanälen und Rezeptoren (Schaible & Schmidt, 2007). Dabei findet die Umwandlung von noxischen Reizen in elektrische Potenziale statt. Dieser Vorgang nennt sich Transduktion. Neben der Aufnahme von Reizen haben freie Nervenendigungen die Funktion der Freisetzung von Mediatoren, die Vorgänge im Gewebe beeinflussen. Es handelt sich dabei vor allem um die Neuropeptide „Substanz P“ und „Calcitonin Gene-Related Peptide“ (CGRP). Nozizeptoren werden häufig danach unterschieden, ob sie solche Peptide produzieren oder nicht und folglich in peptiderge und nicht peptiderge Nozizeptoren unterteilt (Weiß & Schaible, 2008). Peptiderge Nozizeptoren setzen Neuropeptide und Glutamat frei. Letzteres spielt eine wesentliche Rolle bei der nozizeptiven synaptischen Übertragung im Rückenmark (siehe Kapitel 2.3.2.2 Synaptische Übertragung im Rückenmark).

Während Mechanorezeptoren der Haut und anderer Organe schnelleitende, myelinisierte Axone besitzen, haben Nozizeptoren entweder dünn myelinisierte oder unmyelinisierte. Es wird somit unter zwei nozizeptiven Nervenfasern unterschieden, den A δ -Fasern und den C-Fasern. A δ -Fasern sind dünn myelinisiert und haben Leitungsgeschwindigkeiten von 2,5 bis 30 m/s. Die meisten Nozizeptoren besitzen unmyelinisierte, also C-Fasern, mit Leitungsgeschwindigkeiten von bis zu 2,5 m/s, meist im Bereich von etwa 1 m/s (Weiß & Schaible, 2008). Der Zellkörper eines Nozizeptors liegt im Spinalganglion und steht über axoplasmatischen Transport im Stoffaustausch mit den peripheren und spinalen Endigungen der Nervenfaser.

Wie bereits angedeutet, antworten Nozizeptoren auf noxische Reize, die auf ihr rezeptives Feld einwirken. Ein rezeptives Feld eines Nozizeptors ist das spezifisch definierte Areal, von dem aus die Nervenfaser erregbar ist, weil dort die sensorischen Endigungen liegen (Handwerker & Schaible, 2006). Wird auf diesem rezeptiven Feld ein mechanischer, chemischer oder thermischer Reiz appliziert, der nicht noxisch ist, wird im dazugehörigen

Nozizeptor keine Aktivität ausgelöst. Werden die rezeptiven Felder eines Nozizeptors aber mit Reizstärken gereizt, die ihre Erregungsschwelle erreichen, dann werden Aktionspotenziale ausgelöst (Weiß & Schaible, 2008).

Deshalb werden Nozizeptoren auch hochschwellige Rezeptoren genannt, weil sie im normalen Gewebe nur durch intensive, also gewebsschädigende oder -bedrohende Reize erregt werden. Man stellt sie somit niederschwelligen Rezeptoren gegenüber, die durch Reize im physiologischen Bereich erregt werden, wie beispielsweise Berührungsrezeptoren oder Wärme- und Kälterezeptoren (Schaible & Schmidt, 2007). Es ist allerdings zu beachten, dass die mechanische Schwelle für Nozizeptoren je nach Organ sehr unterschiedlich ist. Die Schwelle eines Nozizeptors in der Haut kann so hoch sein, dass eine Quetschung der Haut erforderlich wäre, um die Faser zu erregen, während die Schwelle eines Nozizeptors in der Hornhaut des Auges relativ niedrig sein kann. Entscheidend ist im Endeffekt nur, welche Intensitäten für welches Organ gefährdend sind. Ebenso kann im Laufe eines Sensibilisierungsprozesses die Erregungsschwelle bis in den nicht noxischen Bereich sinken, was im Zusammenhang mit pathophysiologischem Nozizeptorschmerz und Hyperalgesie bereits erwähnt wurde.

Die meisten Nozizeptoren sind polymodal. Das bedeutet, dass sie sowohl durch noxische mechanische Reize, zum Beispiel durch starken Druck oder Quetschung, als auch durch noxische thermische (Temperatur über 43°C und extreme Kaltreize) und chemische Reize erregt werden. Die Endigungen dieser Nozizeptoren besitzen Transduktionsmechanismen für diese jeweiligen Reizmodalitäten (siehe Kapitel 2.2.2.1 Transduktionsmechanismen in Nozizeptoren). Neben polymodalen Nozizeptoren gibt es auch solche, die nur auf eine Modalität ansprechen, zum Beispiel Mechanonozizeptoren. Eine weitere Untergruppe der Nozizeptoren besteht aus sensorischen Nervenfasern, die unter normalen Bedingungen weder auf mechanische, noch auf thermische Reize reagieren. Man nennt sie mechanoinsensitive Nozizeptoren (Handwerker & Schaible, 2006) oder stumme Nozizeptoren (Schaible & Schmidt, 2007). Ein Teil davon ist chemosensitiv. Stumme Nozizeptoren sind bei noxischen Reizen praktisch nicht erregbar. Sie tragen somit nicht zur Signalisierung eines noxischen Reizes bei. Sie werden jedoch im Laufe von Entzündungsprozessen so weit sensibilisiert, dass sie ebenfalls wie polymodale Nozizeptoren antworten (siehe Kapitel 2.4.2.1 Periphere Mechanismen von Entzündungsschmerzen). Diese Sensibilisierbarkeit ist eine wichtige Eigenschaft der Nozizeptoren. Sie werden dadurch für Reize empfindlicher, da ihre Erregungsschwelle so weit absinkt, dass normalerweise nicht noxische Reize Aktionspotenziale auslösen,

beziehungsweise auf einen noxischen Reiz eine stärkere Antwort folgt, als unter Kontrollbedingungen (Weiß & Schaible, 2008).

Efferente Funktion von Nozizeptoren

Neben ihrer afferenten Funktion besitzen viele Nozizeptoren auch eine efferente. Sie registrieren also nicht nur adäquate Reize und leiten Aktionspotenziale zum Rückenmark weiter, sondern wirken auch in die andere Richtung. Dadurch beeinflussen sie Vorgänge im innervierten Gewebe, wie beispielsweise Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung der Gefäße, was zum Gesamtbild einer Entzündung beiträgt.

2.2.1.2 Das zentrale nozizeptive System

Primärafferenzen ziehen über die Hinterwurzel ins Rückenmark. Dort bilden sie im Hinterhorn Synapsen zu nozizeptiven Rückenmarkszellen, den so genannten „sekundär nozizeptiven“ oder „Second-order“ Neuronen. „Diese Second-order Neurone sind entweder Interneurone, die mit kurzen Axonen auf benachbarte Nervenzellen projizieren, oder sie bilden ascendierende Axone, die über Leitungsbahnen des Rückenmarks nach supraspinal projizieren“ (Weiß & Schaible, 2008, S. 13). „Nozizeptive Rückenmarkszellen bilden zum Thalamus und Hirnstamm aufsteigende Bahnen und/oder spinale Reflexbögen“ (Schaible & Schmidt, 2007, S. 330).

Für die Nozizeption sind Rückenmarksneurone relevant, die von Primärafferenzen synaptisch aktiviert werden, die die Einwirkung noxischer Reize auf das Gewebe kodieren können. Es werden aber nicht alle nozizeptiven Rückenmarksneurone nur von Nozizeptoren aktiviert, sondern auch von niederschweligen Primärafferenzen (Schaible & Schmidt, 2007). Es stehen also zwei Zelltypen zur Verfügung, nämlich „nozizeptiv-spezifische“ und „Wide-dynamic-range“ Neurone (Weiß & Schaible, 2008).

Nozizeptiv-spezifische Neurone antworten nur dann, wenn noxische Reize auf das Gewebe einwirken. Sie bilden also erst dann Aktionspotenziale, wenn die Reizung des rezeptiven Feldes noxische Reizintensität aufweist. Je stärker der Reiz, desto mehr Aktionspotenziale werden ausgelöst. Nozizeptiv-spezifische Neurone erhalten ihren afferenten Eingang ausnahmslos von nozizeptiven Primärafferenzen, also A δ - und/oder C-Fasern.

Der größere Anteil der sekundär nozizeptiven Zellen gehört aber zum Typ des Wide-dynamic-range (WDR) Neurons. Dieses erhält seinen afferenten Eingang sowohl von niederschweligen Rezeptoren, als auch von Nozizeptoren. Wegen des Eingangs nicht

nozizeptiver Afferenzen liegt seine Schwelle, anders als die eines nozizeptiv-spezifischen Neurons, im nicht-noxischen Bereich. Ein typisches WDR-Neuron antwortet auf nicht noxische Reize mit niedriger Entladungsfrequenz und steigert diese sehr schnell, wenn Reizintensitäten den noxischen Bereich erreichen. Diese Art von Rückenmarkszellen bildet also die Stärke eines noxischen Reizes durch ihre Entladungsfrequenz ab.

Wie bereits erwähnt, aktivieren aufsteigende Bahnen des nozizeptiven Systems Nervenzellen im Hirnstamm und im thalamokortikalen System, das zur bewussten Schmerzwahrnehmung beiträgt. Als wichtigste aufsteigende Bahnen sind in diesem Zusammenhang der Tractus spinothalamicus und der Tractus spinoreticularis zu nennen. Sie verlaufen beide im Vorderseitenstrang des Rückenmarks und kreuzen jeweils auf die Gegenseite. Dies bedeutet, dass Zerstörung der Vorderseitenstrangbahnen zu Veränderungen der Schmerz- und Temperaturempfindung auf der kontralateralen Seite unterhalb der Läsion führt. Der Tractus spinothalamicus leitet Information vom Rückenmark zum Thalamus weiter und wird als wichtigste supraspinale Projektion im nozizeptiven System bezeichnet (Weiß & Schaible, 2008). Auch der im Vorderseitenstrang benachbarte Tractus spinoreticularis hat eine wichtige funktionelle Aufgabe. Er aktiviert Neurone des Hirnstamms und ist somit in supraspinale Reflexbögen eingebunden. Es wird vermutet, dass auch die Hinterstränge Axone nozizeptiver Zellen enthalten, die vor allem durch Primärafferenzen aus dem Viszeralbereich aktiviert werden (Palecek, 2004).

Interneurone, die mit kurzen Axonen auf benachbarte Nervenzellen projizieren, sind in Reflexbögen eingebunden, die auf spinaler Ebene Reaktionen auf noxische Reize auslösen. Dazu gehören motorische und vegetative Reflexe (Weiß & Schaible, 2008).

Motorische Reflexe

Motorische Reflexe bilden die Grundlage der motorischen Schmerzkomponente. Ein Teil dieser Reflexe wird über spinale Reflexbögen vermittelt, andere sind supraspinal organisiert. Bei noxischen Reizen wird meist ein Flexionsreflex, auch Wegziehreflex genannt, ausgelöst. Durch eine rasche Flexionsbewegung werden Hand, Fuß oder Pfote von der gefährlichen Quelle, die den noxischen Reiz verursacht, entfernt (Schaible & Schmidt, 2007). Dieser motorische Reflex ist weitgehend spinal organisiert. „Nozizeptive Zellen des Hinterhorns projizieren über Interneurone zu den Motoneuronen des Rückenmarks und lösen bei noxischer Reizung eine entsprechende Bewegung aus“ (Weiß & Schaible, 2008). Es kann auch zu einem gekreuzten Streckreflex kommen, wobei es in der kontralateralen Extremität zu vermehrter Extensorenaktivität kommt. Steigt man

beispielsweise auf einen Nagel, wird der betroffene Fuß durch flektorische Aktivität angezogen und im kontralateralen Bein werden die Extensoren aktiviert, um das Standbein und die Körperhaltung zu stabilisieren. Durch Integration spinaler und supraspinaler Neuronenverbände können auch komplexere motorische Reaktionen ausgelöst werden, wie beispielsweise Schonhaltungen verletzter Extremitäten (Schaible & Schmidt, 2007).

Vegetative Reflexe

Neben motorischen Reflexen rufen noxische Reize auch vegetative Reflexe hervor, welche die vegetative Schmerzkomponente darstellen. Auch diese Reflexe besitzen segmental und supraspinal vermittelte Komponenten. Noxische Reize auf der Körperoberfläche lösen Aktionen aus, die vegetativ vermittelten Funktionen im Abwehrverhalten ähnlich sind. Dazu gehören beispielsweise die Erhöhung des Blutflusses der Skelettmuskulatur, die Erhöhung der Herzaktivität und die Senkung des Blutflusses in der Haut und im Magen-Darm-Trakt (Weiß & Schaible, 2008).

Rezeptive Felder

Ebenso wie bei Primärafferenzen, ist das rezeptive Feld eines Rückenmarkneurons jenes Haut- und/oder Gewebsareal, von dem aus das Neuron erregt wird. Da sekundär nozizeptive Neurone ihren afferenten Eingang von zahlreichen Primärafferenzen erhalten, sind ihre rezeptiven Felder größer, als jene von Primärafferenzen. „Das rezeptive Feld einer Rückenmarkszelle kann zum Beispiel auf einer Zehe liegen, es kann aber auch sehr viel größere Bereiche umfassen, zum Beispiel ein Hautareal von den Zehen bis zum Unterschenkel“ (Weiß & Schaible, 2008, S. 13). Dies ist deshalb so, weil sich die Größe des rezeptiven Feldes aus den Primärafferenzen ergibt, die auf das spezielle Rückenmarksneuron konvergieren. Diese Größe ist jedoch nicht fix definiert und kann sich unter pathophysiologischen Bedingungen erweitern (siehe Kapitel 2.4.2.3 Zentrale Mechanismen klinischer Schmerzen).

Subsysteme nozizeptiver Spinalneurone

Nozizeptive Rückenmarkszellen erhalten ihren afferenten Eingang sowohl aus der Haut, als auch aus dem Tiefengewebe und Viszeralbereich. „Nach ihrem Konvergenzmuster, also entsprechend ihrem afferenten Eingang aus verschiedenen Geweben, lassen sich Untersysteme nozizeptiver Spinalneurone definieren“ (Weiß & Schaible, 2008, S. 15).

Viele sekundär nozizeptive Neurone erhalten konvergenten Einstrom ausschließlich von Hautnozizeptoren. Dieses Subsystem nozizeptiver Spinalneurone dient der Erzeugung

des Oberflächenschmerzes. Ein weiteres Subsystem erhält seinen afferenten Eingang nur aus dem Tiefengewebe, also aus den Gelenken und der Muskulatur und ist somit spezifisch für den somatischen Tiefenschmerz verantwortlich. Es existieren jedoch auch Rückenmarkszellen, an denen Nozizeptoren aus dem Tiefengewebe synaptisch enden und die zusätzlich Einstrom von Hautnozizeptoren erhalten (Handwerker & Schaible, 2006). Diese Neurone sind somit durch noxische Reizung des Tiefengewebes und der Haut erregbar. Besonders komplex ist das Konvergenzmuster nozizeptiver Spinalneurone, die von Primärafferenzen aus dem viszeralen Bereich synaptisch aktiviert werden. Alle diese Neurone erhalten zusätzlich afferenten Eingang von der Haut und/oder dem Tiefengewebe.

Dieses Organisationsmuster der ausgeprägten Konvergenz von Nozizeptoren aus verschiedenen Organen auf gemeinsame Rückenmarksneurone hat Konsequenzen für die Schmerzempfindung, die von großer klinischer Relevanz sein können. Zum einen können Schmerzen aus eben diesem Grund trotz eines fokalen Krankheitsprozesses diffus und ausgedehnt empfunden werden. Zum anderen kann es zu Fehlinterpretationen kommen, da Schmerz, der in einem Viszeralorgan ausgelöst wird, über das nozizeptive System häufig in somatische Areale übertragen wird (Bogduk, 2009). Man spricht in diesem Zusammenhang von übertragenem Schmerz.

Übertragener Schmerz

Es passiert häufig, dass bei einer viszeralen Erkrankung der Schmerz nicht dort empfunden wird, wo er entsteht. Ein konkretes Beispiel dafür ist das Auftreten von Schmerzen im linken Arm bei Angina Pectoris oder Herzinfarkt. Bei ischämischer noxischer Reizung des Herzmuskels werden die Schmerzen häufig in den linken Arm oder in benachbarte somatische Areale projiziert (Weiß & Schaible, 2008). Ebenso wird der Schmerz bei Erkrankungen der Gallenblase, des Pankreas und anderer viszeraler Strukturen häufig in kutanen und/oder subkutanen somatischen Bereichen empfunden, deren Afferenzen in dieselben Spinalneurone konvergieren, wie die Primärafferenzen aus den viszeralen Organen. Nach dem Neurologen Head werden in den sogenannten „Head-Zonen“ die somatischen Orte beschrieben, in die der Schmerz bei viszeralen Erkrankungen bevorzugt übertragen wird (Henke & Beissner, 2011).

Supraspinale Strukturen und Funktionen

Wie im vorangegangenen Kapitel angedeutet, bewegen sich nozizeptive Neurone des Rückenmarks in aufsteigenden Bahnen zu supraspinalen Strukturen des nozizeptiven Systems. Laut Weiß & Schaible (2008) projizieren nozizeptive Rückenmarksneurone über

den spinothalamischen Trakt zum Thalamus, über den spinoretikulären Trakt zur retikulären Formation (Formatio reticularis) und über den spinomesenzephalen Trakt zum Mesenzephalon. Daneben gibt es noch weitere Verbindungen, wie die Fasern des spinobulbären Trakts im Hinterstrang zum Nucleus gracilis und spinohypothalamische Fasern zum Hypothalamus. Ebenso zählen weitreichende kortikale Strukturen sowie verschiedene Anteile des limbischen Systems zu den supraspinalen Strukturen der nozizeptiven Informationsverarbeitung. In den folgenden Unterkapiteln werden die wichtigsten dieser Strukturen und ihre Funktionen beschrieben.

Formatio reticularis

Die retikuläre Formation spielt im nozizeptiven System bei der Vermittlung motorischer, vegetativer und affektiver Funktionen eine wichtige Rolle. Gebildet wird sie von verstreuten Nervenzellen und ihren netzartig verknüpften Fortsätzen im Bereich des Hirnstamms, die ventral an den inneren Liquorraum grenzen. Sie durchzieht den ganzen Hirnstamm bis zum Rückenmark und besteht aus diffus verteilten Kerngebieten, die netzförmig miteinander verbunden und makroskopisch schwer abgrenzbar sind. Dazu zählen das verlängerte Rückenmark (Medulla oblongata), die Brücke (Pons) und Teile des Mittelhirns (Frotscher, Kahle & Platzer, 2009). Laut Weiß & Schaible (2008) haben elektrophysiologische Untersuchungen gezeigt, dass Subpopulationen retikulärer Fasern vorrangig oder ausschließlich auf nozizeptive Reize reagieren. Diese Neuronen weisen kontralaterale, ipsilaterale oder bilaterale rezeptive Felder auf, die meist sehr groß sind und vereinzelt sogar den gesamten Körper umfassen. Die Größe dieser rezeptiven Felder lässt darauf schließen, dass diese Neurone nicht den Ort noxischer Reize kodieren. Sie verändern ihr Entladungsverhalten in Abhängigkeit von der Stimulationsintensität, und ihre Funktion liegt in der Vermittlung motorischer, vegetativer und affektiver Information.

In der Medulla oblongata werden erlernte Rückzugs- und Schutzreaktionen auf noxische Reize organisiert. Diese stellen neben den auf spinaler Ebene organisierten Schutzreflexen einen weiteren motorischen Anteil des nozizeptiven Systems dar. Die Medulla oblongata scheint ebenso an der Vermittlung der affektiv-motivationalen Verarbeitung von Schmerz beteiligt zu sein und vermittelt auch vegetative Reaktionen. Außerdem geht von der Formatio reticularis eine weiterführende Aktivierung subkortikaler und kortikaler Strukturen aus (Weiß & Schaible, 2008).

Thalamus

Der Thalamus ist ein Teil des Zwischenhirns und eine wichtige Umschaltstation sensorischer Information auf dem Weg zu den kortikalen Arealen (Schaible & Weiß,

2008). Er besteht aus mehreren kleinen Kernen, die hinsichtlich ihrer Funktion in motorische, assoziative, emotionale, allgemein aktivierende und sensorische Relaiskerne unterschieden werden. An den sensorischen Relaiskernen werden die Informationen aus allen verschiedenen Sinneskanälen (mit Ausnahme des Geruchssinns) auf ihrem Weg zur Großhirnrinde umgeschaltet und vorverarbeitet. Dabei finden unterschiedliche Schritte der Informationsverarbeitung statt, wodurch unterschiedliche Informationen gezielt und aufmerksamkeitsabhängig an spezifische Regionen der Großhirnrinde weitergeleitet werden. Aus diesem Grund wird der Thalamus mitunter als „Tor zum Bewusstsein“ und das gesamte System der Kommunikation als thalamokortikales System bezeichnet (Weiß, 2005). Die einzelnen Kerne des Thalamus werden nach ihrer anatomischen Lage bezeichnet, wobei unterschiedliche Klassifikationssysteme benutzt werden (Weiß & Schaible, 2008). Neben der gezielten Weiterleitung unterschiedlicher Informationen stellt der Thalamus auch eine wichtige Struktur dar, über die verschiedene Hirnareale miteinander kommunizieren. Er ist auch maßgeblich an der Programmierung motorischer Handlungsabläufe (Bewegungsplanung und -koordination) beteiligt (Weiß, 2005).

Das thalamokortikale nozizeptive System

Somatosensorische und nozizeptive Informationen erreichen große Teile des Thalamus über den spinothalamischen oder den retikolothalamischen Trakt (Weiß & Schaible, 2008). Die Aktivierung des thalamokortikalen Systems führt zur bewussten Schmerzempfindung mit verschiedenen Dimensionen. Wie schon angedeutet, entstehen die verschiedenen Schmerzdimensionen (sensorisch-diskriminativ, affektiv-motivational und kognitiv-evaluativ) jeweils in unterschiedlichen kortikalen Regionen. Die hierbei beteiligten Bahnen und Areale werden als thalamokortikales nozizeptives System bezeichnet (Schaible & Schmidt, 2007).

Das thalamokortikale nozizeptive System wird in ein laterales und ein mediales thalamokortikales Schmerzverarbeitungssystem unterteilt (Handwerker & Schaible, 2006). Das laterale thalamokortikale System analysiert somatosensorische Aspekte der Schmerzverarbeitung, wie Lokalisation, Dauer und Intensität des Schmerzreizes (Treede et al., 1999). Es ist für die Entstehung der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente verantwortlich. Laut Weiß & Schaible (2008) sind Neurone des Nucleus ventralis posterior der Ausgangspunkt des lateralen thalamokortikalen Systems. Der Nucleus ventralis posterior ist der größte Kern des Thalamus mit nozizeptiven Neuronen und gehört zum ventrobasalen Kerngebiet des Thalamus. Der Großteil der Neurone aus diesem Kern projiziert in die somatosensorischen Kortexareale S1 und S2 (Handwerker & Schaible, 2006). Gemeinsam bilden diese thalamischen und kortikalen

Areale des lateralen thalamokortikalen Systems. Nozizeptive Zellen in S1 haben kleine rezeptive Felder und sind somatotopisch organisiert. Sie sind für die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente zuständig. Die rezeptiven Felder der sich in der kortikalen S2-Region befindlichen Neurone sind jedoch groß. Bei noxischer Reizung auf einer Körperseite wird die ipsi- und kontralaterale S2-Region aktiviert und es werden dort taktile, nozizeptive und andere sensorische Informationen zu einem Gesamtbild integriert. Es wird also noxische Information in die Gesamtheit unseres Bildes von Körper und Umwelt integriert (Schaible & Schmidt, 2007).

Das mediale thalamokortikale System ist im Gegensatz dazu primär für die affektive Schmerzverarbeitung zuständig. Dabei werden die affektive Schmerzkomponente, Gedächtnisbildung und Aufmerksamkeitsreaktionen bei Schmerzreizen erzeugt (Schaible & Schmidt, 2007). Laut Weiß & Schaible (2008) bilden die medialen und intralaminären thalamischen Kerngebiete den Ausgangspunkt für das mediale System. Sie werden den unspezifischen oder diffusen Kernen zugerechnet. Im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Arealen, innervieren sie nicht enge, funktionell spezifische Kortexregionen, sondern weitverteilte, kortikale und subkortikale Strukturen. Diese Neurone verfügen über große rezeptive Felder, die sowohl ipsi- als auch kontralateral liegen können. Einige davon reagieren ausnahmslos auf noxische Reize, andere zeigen ein Verhalten analog zu WDR-Neuronen. Sie projizieren zu assoziativen Kortexarealen (siehe unten) und bilden zusammen mit diesen Arealen das mediale thalamokortikale System (Schaible & Schmidt, 2007).

Kortikale Regionen der Schmerzverarbeitung

„Kortikale Regionen der Nozizeption und Schmerzverarbeitung sind mit Hilfe anatomischer, elektrophysiologischer Methoden und mit Verfahrnung der Bildgebung identifiziert worden“ (Weiß & Schaible, 2008, S. 22). Es zeigt sich, dass daran ein weit verzweigtes Netzwerk kortikaler Strukturen beteiligt ist. Hauptsächlich verantwortlich dafür sind der somatosensorische Kortex, Regionen des Inselkortex, Teile des anterioren zingulären Kortex, Teile des orbitofrontalen Kortex und die Amygdala (Bushnell et al., 2006, zit. n. Weiß & Schaible, 2008, S. 22)

Der somatosensorische Kortex

Der somatosensorische Kortex besteht aus verschiedenen kortikalen Arealen mit unterschiedlichen Funktionen. Er wird in einen primär somatosensorischen Kortex und einen sekundär somatosensorischen Kortex geteilt (Zilles & Tillmann, 2010).

Die Areale des primär somatosensorischen Kortex, auch S1 genannt, finden sich im anterioren Parietalkortex auf dem Gyrus postcentralis und entsprechen den Brodmann-Arealen BA 3a (am Boden des Sulcus centralis), 3b (in der Hinterwand des Sulcus centralis), 1 (auf der Kuppe des Gyrus postcentralis) und 2 (in der Vorderwand und am Boden des Sulcus postcentralis). Im engeren, klassisch definierten Sinne stellt nur die BA 3b den primär somatosensorischen Kortex dar. Meistens werden jedoch alle vier genannten Areale als S1 bezeichnet. Jedes dieser vier Areale enthält eine somatotopische Repräsentation der gesamten Körperoberfläche in Form eines Homunculus (Bösel, 2006). Das Areal 3a scheint als wesentliche, jedoch nicht alleinige Eingangsstruktur für den Empfang und die Verarbeitung nozizeptiver Afferenzen. Es leitet die Information verteilt auf die anderen Brodmann-Areale von S1 weiter (Chudler & Bonica, 2001, zit. n. Weiß & Schaible, 2008). Die Areale 3a, 1 und 2 können teilweise als aufeinanderfolgende Schritte eines hierarchischen Netzwerks gesehen werden. Im Verlauf der hierarchischen Struktur ändern die dazugehörigen rezeptiven Felder ihre Form. Sie werden größer und spiegeln nicht mehr nur räumlich-zeitliche Charakteristika oder Intensitätsmerkmale der peripheren Afferenzen wider, sondern auch komplexere Aspekte, wie etwa richtungs- und bewegungsrelevante Merkmale. Insgesamt soll diese hierarchische Struktur aber nicht strikt seriell verstanden werden, weil einerseits Wechselverbindungen zwischen den Arealen existieren und andererseits die Areale 1 und 2 auch über selektive Afferenzen verfügen. Ebenso existieren Verbindungen rückwirkend zum Thalamus, und es wurden Fasern zu funktionell ähnlichen Strukturen des kontralateralen primären somatosensorischen Kortex, zum sekundär somatosensorischen Kortex, dem posterioren parietalen Kortex, der Inselregion, zum anterioren Zingulum, zum Hippocampus und zur Amygdala nachgewiesen (Weiß & Schaible, 2008).

Der sekundär somatosensorische Kortex (S2) liegt auf dem Operculum parietale, das seitlich der Fissura lateralis die Insula (siehe unten) bedeckt (Bösel, 2006). Der größte Teil von S2 ist in der Tiefe der Fissura verborgen und nur ein kleiner Anteil erreicht die freie kortikale Oberfläche (Zilles & Tillmann, 2010). Die Untersuchung dieser Strukturen mit Mikroelektrodentchnik gestaltet sich aufgrund der Einstülpung des Kortex in dieser Region schwierig, jedoch wurde in den letzten Jahren versucht, die Organisation des S2 genauer aufzuklären (Weiß & Schaible, 2008). Eickhoff et al. (2006a) haben vier abgrenzbare Felder im humanen parietalen Operculum identifiziert, wobei drei dieser Felder dem sekundären somatosensorischen Kortex zugeordnet werden (Eickhoff et al., 2006b). Alle diese drei Felder scheinen somatotop organisiert zu sein und spielen bei der nozizeptiven Verarbeitung eine wesentliche Rolle. Afferenten Zustrom erhält S2 vom primären somatosensorischen Kortex und vom Thalamus. Seinerseits projiziert S2

intensiv zu anderen parietalen Arealen, zu verschiedenen Bereichen des Inselkortex sowie zu motorischen Regionen (Weiß & Schaible, 2008).

Assoziative Kortexareale

Wie schon im Zusammenhang mit dem medialen thalamokortikalen nozizeptiven System erwähnt, sind die assoziativen Kortexareale primär für die affektive Schmerzverarbeitung zuständig. Dabei wird der Inselkortex (Insula) für eine Interaktion zwischen sensorischen und limbischen Aktivitäten verantwortlich gemacht. Er erhält afferenten Zustrom von den thalamischen Kernen, von S1 und besonders von S2. Beim posterioren parietalen Kortex spricht man von einem übergeordneten Assoziationsareal, da er kräftigen Zustrom von anderen Sinneskanälen bekommt, besonders vom visuellen System. Er projiziert auf diese Gebiete zurück und auf andere Kortexareale weiter, besonders auf motorische Felder. Der anteriore zinguläre Kortex (Gyrus cinguli anterior) dient der Aufmerksamkeit und Antwortselektion bei noxischen Afferenzen. Er ist für viele motorische, autonome und affektive Verhaltensweisen bedeutsam. Im Zusammenhang mit motorischen Schutzreaktionen, sowie mit der Vorhersage und Vermeidung von schmerzhafter Stimulation spielt er eine wichtige Rolle. Es wird angenommen, dass er auch einen Teil der Placebo-Effekte organisiert, da in dieser Region eine hohe Konzentration an Opioidrezeptoren (siehe Kapitel 2.3.2 Molekulare und zellbiologische Grundlagen) nachgewiesen wurde (Weiß & Schaible, 2008). Der präfrontale Kortex ist in Prozesse bezüglich Affekt, Emotion und Gedächtnis eingebunden und wird vor allem mit der kognitiv-evaluativen Dimension des Schmerzerlebens in Beziehung gebracht (Handwerker & Schaible, 2006).

Die kortikalen Regionen der Schmerzverarbeitung und ihre Funktionen sind in Tabelle 1 überblicksmäßig dargestellt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Aktivität des nozizeptiven Systems auf kortikaler Ebene zu vielen anderen neuronalen Funktionen in Beziehung gesetzt wird (Schaible & Schmidt, 2007).

Kortikale Region	Funktion
SI	Sensorische Diskrimination von Intensität, Ort, Dauer
SII	Sensorische Integration (Schmerz, Hautsensibilität); Interozeption, Aspekte des Affekts
Inselkortex	Sensorische Integration (Schmerz, Hautsensibilität, Geschmack, Tiefensensibilität, viszerale Sensibilität); affektive Verarbeitung

Posteriorer parietaler Kortex	Sensorische Integration (Schmerz, Hautsensibilität, Sehen); gerichtete räumliche Aufmerksamkeit
Anteriorer zingulärer Kortex	Affekt, Aufmerksamkeitsregulation, Antwortselektion
Präfrontaler Kortex	Gesamtbewertung des Schmerzes, endogene Schmerzmodulation, Affekt, Gedächtnisbildung

Tab. 1: Kortikale Regionen der Schmerzverarbeitung und ihre Funktionen (Weiß & Schaible, 2008, S. 26)

2.2.1.3 Endogene Schmerzmodulation

Wie in Abbildung 1 dargestellt, umfasst das nozizeptive System auf- und absteigende Bahnen. Die rechte Seite der Darstellung zeigt die absteigenden Bahnen, in denen Kerngebiete des Hirnstamms im nozizeptiven System eine Schlüsselrolle spielen. Dabei handelt es sich vor allem um das periaquäduktale Grau (PAG), den Nucleus raphe magnus (NRM) und den Locus coeruleus (Trojan & Diers, 2013). Bei Stimulation des PAG kann eine totale Analgesie erzeugt werden (Cui et al., 1999). Vom PAG projizieren Fasern zum NRM und steigen von dort im dorsolateralen Funiculus zum Rückenmark ab. Das PAG erhält Zuflüsse von weiten Bereichen des Gehirns. Über diese absteigenden Bahnen nimmt das Gehirn Einfluss auf Vorgänge im Rückenmark. Vom Rückenmark aufsteigende Aktivität beeinflusst wiederum diese Hirnstammkerne. Auch der Locus coeruleus hat neben seinen Projektionen ins Gehirn auch Verbindungen zum Rückenmark. Die absteigenden Bahnen enden vor allem an spinalen Interneuronen (Schaible & Schmidt, 2007).

Eine wichtige Funktion dieser absteigenden Bahnen ist die tonisch deszendierende Hemmung. Laut Trojan & Diers (2013) wirkt diese über zwei Mechanismen, nämlich über die Drosselung der Neurotransmitterfreisetzung der primären nozizeptiven Fasern und über die Hemmung nozizeptiver Projektionsneurone. Diese deszendierende Hemmung bewirkt, dass die Erregbarkeit der Rückenmarksneurone herabgesetzt wird. Dadurch wird ihre Erregungsschwelle angehoben und ihre Antworten auf noxische Reize reduziert. Die tonisch deszendierende Hemmung stellt zusammen mit segmental inhibitorischen Interneuronen ein endogenes antinozizeptives System dar, das Schmerzen in Schach hält (Weiß & Schaible, 2008). Sie nimmt zum Beispiel bei akuten Entzündungen zu (Schaible & Schmidt, 2007). Laut Laube & Anders (2009) stehen nozizeptive Neurone des Rückenmarks und des Hirnstamms unter einer permanenten Kontrolle durch absteigende Bahnen. Wird das Rückenmark durchtrennt, entsteht zunächst ein spinaler Schock, bei dem viele Rückenmarksaktivitäten eingestellt werden. Es besteht dann beispielsweise ein

Ausfall von sensomotorischen und sensorischen Funktionen sowie von Reflexen. Lässt der spinale Schock aber nach, entsteht unterhalb der Läsionsebene eine spinale Übererregbarkeit. Es wird also angenommen, dass das Rückenmark unter normalen Bedingungen unter einer tonisch deszendierenden Hemmung steht.

Neben deszendierenden hemmenden Bahnen existieren auch deszendierende erregende, die zur Verstärkung der nozizeptiven Signalverarbeitung im Rückenmark beitragen (Schaible & Schmidt, 2007). Sie gehen von den gleichen Arealen aus (Trojan & Diers, 2013), vor allem aber vom in Nachbarschaft des NRM gelegenen Nucleus gigantocellularis (Weiß & Schaible, 2008). Die von hier absteigenden Bahnen sollen an der Ausbildung von sekundärer Hyperalgesie beteiligt sein. Es besteht die Annahme, dass bei neuropathischen Schmerzen möglicherweise das Phänomen der deszendierenden Bahnung überwiegt (Laube & Anders, 2009).

Die deszendierende Hemmung und Bahnung stellen somit die neuronale Grundlage für das körpereigene Schmerzmodulationssystem dar, das die Verarbeitung nozizeptiver Reize und die daraus resultierende Schmerzempfindung sowohl inhibierend, als auch aktivierend beeinflusst. Diese beiden Systeme sind stets parallel aktiv und lassen sich beim Menschen nicht voneinander separieren (Gerhardt et al., 2014). Laut Bingel (2010) ist „die zentrale Repräsentation nozizeptiver Information und die damit verbundene Wahrnehmung von Schmerz daher keine 1:1-Übersetzung der Erregung peripherer Nozizeptoren, sondern unterliegt vielmehr ganz ausgeprägten Modulationen durch pro- und antinozizeptive Mechanismen“ (Bingel, 2010, S. 122). Außerdem unterliegt die individuelle Schmerzwahrnehmung als multidimensionales Geschehen nicht nur sensorisch-diskriminativen, sondern auch kognitiv-evaluativen und affektiv-motivationalen Einflüssen. Diese Denkweise ermöglicht das oft widersprüchliche Schmerzverhalten bei schweren Verletzungen im Rahmen von Verkehrs- oder Sportunfällen, bzw. bei kriegerischen Auseinandersetzungen. Laut Bingel (2010) resultieren Schmerzwahrnehmung und individuelles Schmerzerleben aus einem Wechselspiel von peripheren, sogenannten „Bottom-up-Faktoren“, zum Beispiel die Aktivierung von Nozizeptoren, und zentralen, sogenannten „top-down-modulatorischen“ Einflüssen. Zur „Top-down-Modulation“ tragen beispielsweise kognitiv-evaluative und affektiv-motivationale Komponenten, wie unter anderem Aufmerksamkeit, Erwartung, Angst und Erfahrung bei. Eines der eindrucklichsten Beispiele der kognitiven Schmerzmodulation ist die Placeboanalgesie, bei der allein durch die Erwartung einer schmerzlindernden Behandlung die Schmerzwahrnehmung bedeutend reduziert werden kann (Bingel, 2010).

2.2.2 Molekulare und zellbiologische Grundlagen

Anschließend an die neurophysiologischen Zusammenhänge des nozizeptiven Systems soll nun ein Einblick in molekulare und zellbiologische Aspekte gegeben werden. Laut Bader et al. (2005) läuft zwischen der Einwirkung eines gewebeschädigenden oder potenziell gewebeschädigenden Reizes und der Schmerzwahrnehmung eine komplexe neurophysiologische und biochemische Funktionskette ab, die sich in vier Teilprozesse unterteilen lässt, nämlich Transduktion, Transmission, Modulation und Perzeption. Neben der im Folgenden beschriebenen Transduktion bezeichnet Transmission die Weiterleitung der nozizeptiven Afferenzen im peripheren und zentralen Nervensystem. Die Kontrolle und Bearbeitung der nozizeptiven Information durch deszendierende Hemmung und Bahnung beschreibt die Modulation, die abläuft, bevor es zur subjektiven Schmerzwahrnehmung – also zur Perzeption – kommt.

2.2.2.1 Transduktionsmechanismen in Nozizeptoren

„Unter Transduktion versteht man die Änderung des Membranpotenzials eines Sensors (Rezeptors) unter Einwirkung eines Reizes. Die Änderung des Membranpotenzials wird als Sensorpotenzial (Rezeptorpotenzial) bezeichnet“ (Bader et al., 2005). Durch Transduktionsmechanismen in Nozizeptoren passiert also die Umwandlung von mechanischen, thermischen und chemischen Reizen in elektrische Potenziale (Weiß & Schaible, 2008). Für die Aufnahme dieser Reize sind Nozizeptoren mit speziellen Molekülkomplexen ausgestattet. Die Erregung von Nozizeptoren durch noxische Reize entsteht durch Aktivierung von Ionenkanälen und Rezeptoren in ihren sensorischen Endigungen. Da diese Nervenendigungen durch ihre Lokalisierung im Gewebe für Mikroelektrodenableitungen nicht zugänglich sind, dient der Zellkörper der Nozizeptoren in den Hinterwurzelganglien als Modell für die sensorische Endigung, da die vermuteten Transduktionsmechanismen auch dort vorhanden sind (Handwerker & Schaible, 2006). Abbildung 2 verbildlicht die bekannten Ionenkanäle und Rezeptoren für bestimmte Mediatoren in Nozizeptoren. Es ist jedoch zu beachten, dass die meisten Endigungen nur einen Teil der dargestellten Rezeptoren besitzen (Schaible & Schmidt, 2007).

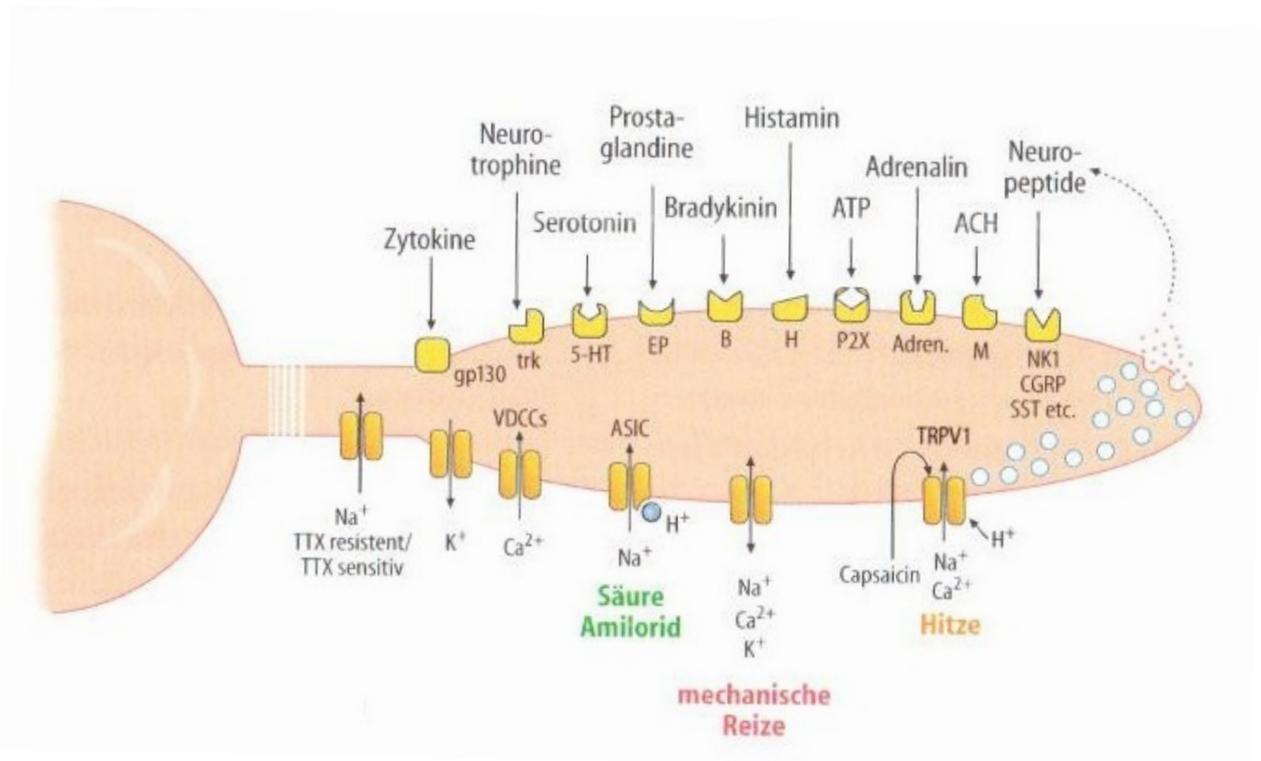


Abb. 2: Ionenkanäle und Rezeptoren für Mediatoren in Nozizeptoren (Schaible & Schmidt, 2007, S. 329)

Oben sind die Rezeptoren für spezielle Mediatoren dargestellt. Unten erfolgt die Darstellung der vermuteten Ausstattung an Ionenkanälen. Die Kreise in der Endigung stellen Vesikel dar, die mit Botenstoffen gefüllt sind. Aus verschiedenen Zellen werden Mediatoren freigesetzt, die auf die oben dargestellten Rezeptoren wirken. Diese lauten nach Handwerker & Schaible (2006) von rechts nach links Neurokinin 1-Rezeptor (NK1) für Neuropeptide wie Substanz P, Calcitonin *gene-related* Peptide-Rezeptor (CGRP) und Somatostatinrezeptor (SST), adrenerger Rezeptor (Adren.) für Adrenalin, Purinerge Rezeptor (P2X) für ATP, Histaminrezeptor (H), Bradykininrezeptor (B), Prostaglandin E-Rezeptor (EP), Serotoninrezeptor (5-HT), Tyrosinkinaserzeptor (trk) und Glycoprotein 130 (gp130). Bei Glycoprotein 130 handelt es sich um einen Bestandteil von Rezeptoren für Zytokine (Kurth et al., 1999).

Die in Abbildung 2 unten dargestellten Ionenkanäle zeigen von links nach rechts betrachtet spannungsgesteuerte Natrium- und Kaliumkanäle, spannungsgesteuerte Kalziumkanäle (voltage-dependent calcium channels, VDCCs), „acid sensing ion channels“ (ASIC) und den Vanilloid-Rezeptor 1 (TRPV1). Natriumkanäle können TTX-resistent oder TTX-sensitiv sein, abhängig von ihrer Sensitivität für Tetrodotoxin (Schaible & Schmidt, 2007).

Transduktion noxischer mechanischer Reize

Der Vorgang der Transduktion noxischer mechanischer Reize ist bisher nicht völlig aufgeklärt, da die molekularen Mechanismen erst in den letzten fünf Jahren entdeckt wurden. Es wurde herausgefunden, dass für die molekularen Prozesse der Aufnahme mechanischer Schmerzreize spezifische Proteine von Bedeutung sind, nämlich Piezo1 und Piezo2 (Coste et al., 2010). Es handelt sich dabei um ausschlaggebende Komponenten mechanisch aktivierbarer Kationenkanäle. Laut neueren Erkenntnissen von Coste et al. (2012) sind Piezos kanalformende Untereinheiten von mechanisch aktivierbaren Kanälen.

Transduktion noxischer Hitzereize

Über die Transduktion noxischer Hitzereize ist mehr bekannt. Als ein wichtiger Molekülkomplex dafür wurde der Vanilloid-Rezeptor 1, auch TRPV1-Rezeptor, identifiziert. Diese Rezeptormoleküle gehören – wie auch die Rezeptormoleküle in Warm- und Kaltrezeptoren – zur „Transient Receptor Potenzial- (TRP-)“-Ionenkanalfamilie (Handwerker & Schaible, 2006). Der TRPV1-Rezeptor ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal, dessen bekanntester Agonist Capsaicin ist (Freissmuth et al., 2012). Die Substanz Capsaicin ist natürlicherweise in Pfeffer und Chilischoten enthalten und verursacht den typischen Brennschmerz (Schaible & Schmidt, 2007). Bindung von Capsaicin an den Rezeptor öffnet den Ionenkanal, durch den Kationen, vor allem Kalziumionen, in die Zelle fließen. Dadurch wird die Endigung depolarisiert. Der TRPV1-Rezeptor wird eben auch durch Hitzereize aktiviert. Auf welche Weise die Hitze den Kanal öffnet, ist jedoch bisher nicht bekannt (Weiß & Schaible, 2008). Bernateck (2012) bezeichnet diesen Rezeptor als Transduktionsmolekül, das für Hitzeschmerz und thermische Hyperalgesie große Bedeutung hat. Laut Freissmuth et al. (2012) wird TRPV1 auch durch Protonen aktiviert, die in entzündlichem Milieu enthalten sind. Da er im Sinne einer Sensibilisierung durch Entzündungsmediatoren beeinflusst wird, ist er als Schlüsselrezeptor der Nozizeption bekannt (Bernateck, 2012). Vermutlich besitzen alle thermosensitiven Neurone Transduktionsmoleküle der TRP-Familie. Der TRPV2-Rezeptor in Nozizeptoren wird durch extreme Hitze (>50°C) geöffnet, ist aber Capsaicin-insensitiv. Hingegen reagiert der TRPA1-Rezeptor auf noxische Kältereize (Schaible & Schmidt, 2007).

Chemosensibilität von Nozizeptoren

Die Oberseite der Nozizeptorendigung in Abbildung 2 zeigt die Rezeptoren für Mediatoren als Grundlage der Chemosensibilität. Es ist eine wesentliche Eigenschaft der Nozizeptoren, durch Mediatoren erregbar zu sein, die im Laufe eines

Entzündungsprozesses freigesetzt werden. Bekannt sind beispielsweise Rezeptoren für die Schmerzmediatoren Bradykinin, Prostaglandin, Serotonin, Histamin, sowie Azytylcholin und ATP (Weiß & Schaible, 2008).

Bradykinin ist ein Peptid, das sich in wirksamen Konzentrationen im entzündeten Gewebe befindet. Obwohl es nicht als Entzündungsmediator im engeren Sinne gesehen werden kann, ist seine Rolle bei verschiedenen entzündlichen Prozessen unbestritten (Frey & Löscher, 2010). Die Aktivierung von Bradykinin-Rezeptoren führt einerseits zur direkten Erregung primär afferenter Neurone und andererseits zur Sensibilisierung von Vanilloid-Rezeptoren. Prostaglandine werden durch Cyclooxygenase gebildet und führen über entsprechende Rezeptoren zur Phosphorylierung von Natriumkanälen und TRPV1-Rezeptoren, wodurch wiederum die Sensibilität der Nozizeptoren erhöht wird. Der Entzündungsmediator Serotonin wird unter anderem aus aktivierten Thrombozyten freigesetzt und aktiviert 5-HT Rezeptoren. Bei Histamin handelt es sich um ein Gewebshormon, das unter anderem als ein Botenstoff in einer Entzündungsreaktion dient. Acetylcholin wird als einer der wichtigsten Neurotransmitter bezeichnet. ATP gelangt insbesondere durch Zelltod in den Extrazellularraum und aktiviert P2X-Rezeptoren, wodurch Kationeneinstrom Aktionspotenziale auslöst (Freissmuth et al., 2012).

In einem Teil der Nozizeptoren sind auch Rezeptoren für Neuropeptide vorhanden, wie zum Beispiel Substanz P und CGRP (Weiß & Schaible, 2008). Substanz P ist im peripheren und im zentralen Nervensystem vorhanden und spielt als Botenstoff eine wichtige Rolle in der Schmerzvermittlung. Sie entfaltet durch die Freisetzung anderer Neurotransmitter weitreichende neuromodulatorische Eigenschaften (Straub, 2006). CGRP ist vor allem für seine vasodilatativen Eigenschaften bekannt und scheint eine wichtige Rolle bei der zugrundeliegenden Pathologie von Migräne zu spielen (Durham & Vause, 2010). Wie schon erwähnt, verfügen nicht alle Nozizeptoren über das gesamte Spektrum dieser Rezeptoren. Sie sind hinsichtlich ihrer Chemosensibilität heterogen (Schaible & Schmidt, 2007).

Der Großteil der Rezeptoren ist an G-Proteine gekoppelt. Diese werden aktiviert, wenn die Mediatoren an ihre Membranrezeptoren binden und aktivieren ihrerseits Second-messenger-Systeme. Diese Second-messenger können über weitere Botenstoffe, zum Beispiel über Proteinkinase A, die Empfindlichkeit der Ionenkanäle beeinflussen und Neurone sensibilisieren. Für die Chemosensibilität von Nozizeptoren sind auch natriumpermeable Ionenkanäle von Bedeutung. Diese machen die Nervenendigungen für niedrige pH-Werte empfindlich, wie sie bei Entzündungen vorkommen. Manche

Nozizeptoren besitzen diese sogenannten ASICs, „Acid sensing ion channels“. Das sind Natriumkanäle, die durch H⁺-Ionen geöffnet werden. (Weiß & Schaible, 2008).

Die in Abbildung 2 dargestellten Tetrodotoxin-(TTX-)sensitiven und TTX-resistenten, spannungsgesteuerten Natriumkanäle sind für die Weiterleitung des Aktionspotenzials verantwortlich. Nozizeptoren enthalten im Gegensatz zu anderen Nervenfasern überwiegend TTX-resistente Natriumkanäle (Handwerker & Schaible, 2006). Natriumkanäle sind integrale Membranproteine, also in die Lipidschicht einer Biomembran eingelagerte Proteine, die sich aus einer großen α -Untereinheit und zusätzlich kleineren β -Untereinheiten zusammensetzen. Die α -Untereinheit formt die spannungssensitive und ionenselektive Pore, während β -Untereinheiten das Öffnen und Schließen des Kanals regulieren (Drenth & Waxman, 2007). Man unterscheidet neun unterschiedliche Varianten an α -Untereinheiten von Natriumkanälen und nennt diese Nav1.1–Nav1.9, wobei die α -Untereinheit Nav1.7 eine bedeutende Rolle im Zusammenhang mit Schmerzempfindung spielt (siehe Kapitel 2.3 Genetische Aspekte). Laut Drenth & Waxman (2007) setzt sich Nav1.7 aus 1977 Aminosäuren zusammen, die sich in vier Abschnitte zu je sechs Transmembranproteinen gliedern. Laut Dib-Hajj et al. (2013) sind diese Natriumkanäle gehäuft an Nervenendigungen vorhanden und regulieren die Erregbarkeit durch Verstärkung kleiner Depolarisationen.

Zusätzlich besitzen Nozizeptoren Rezeptorkomplexe für Zytokine und Neurotrophine. Zytokine werden vor allem bei chronischen Entzündungen freigesetzt und spielen bei Nervenläsionen eine wichtige Rolle. In primär afferenten Neuronen wurden bisher vor allem Rezeptoren für die proinflammatorischen Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α), Interleukin-1-beta (IL-1 β) und Interleukin-6 nachgewiesen (Weiß & Schaible, 2008). Das genaue Wirkungsspektrum und der -mechanismus der Zytokine werden in aktueller Forschung untersucht. TNF- α wird als wichtiger Mediator bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen gesehen und scheint einen modulatorischen Einfluss auf Ionenkanäle von nozizeptiven Neuronen zu haben (Czeschik et al., 2008). Laut Hagenacker et al. (2010) sensitivisiert TNF- α spannungsabhängige Kalziumkanäle bei Hitzereizen im Zusammenhang mit Capsaicin. Im Zusammenhang mit Neurotrophinen ist vor allem der „Nerve growth factor“ (NGF) zu nennen. Er kann an nozizeptiven Endigungen zur Aktivierung führen, trägt aber wahrscheinlich vor allem zur Stimulation der Synthese von Neuropeptiden bei, wie beispielsweise Substanz P. In entzündlichen Exsudaten sind häufig große Mengen an NGF enthalten, wodurch die Peptidsynthese angeregt wird (Weiß & Schaible, 2008).

Efferente Funktion von Nozizeptoren

Wie schon erwähnt, besitzen viele Nozizeptoren neben ihrer afferenten Funktion auch eine efferente. Diese entsteht dadurch, dass bei Aktivierung peptiderger Nozizeptoren verschiedene Substanzen aus der Nervenendigung freigesetzt werden, wie beispielsweise Substanz P und CGRP (Schaible & Schmidt, 2007). Diese Stoffe wirken an Rezeptoren, die auf verschiedensten Zellen im Gewebe lokalisiert sind. An den Gefäßen entsteht zum Beispiel Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung mit der Folge, dass Plasma aus den Gefäßen austritt und sich die Durchblutung lokal verändert. Synovialzellen produzieren unter dem Einfluss von Substanz P mehr Prostaglandin E₂. Da Primärafferenzen mit Rezeptoren für Substanz P und CGRP ausgestattet sind, wirken diese Neuropeptide auch auf die Nozizeptoren zurück und steigern vermutlich deren Sensibilität (Weiß & Schaible, 2008). „Das heißt, bei der neurogenen Entzündung ist die Entzündung nicht (nur) Ursache von Schmerzen, sondern (auch) deren Folge“ (Straub, 2006). Aufgrund ihres neuronalen Ursprungs spricht man dabei von einer neurogenen Entzündung (Handwerker & Schaible, 2006). Diese neurogene Entzündungskomponente trägt zum Gesamtbild einer Entzündung bei. Es wird diskutiert, ob Neuropeptide zu Heilungsvorgängen im Gewebe beitragen (Weiß & Schaible, 2008). Durch die Freisetzung von Neuropeptiden aus Nozizeptoren wird nämlich die Tätigkeit von Mast- und Immunzellen beeinflusst. Das Nervensystem kann über diesen Weg mit dem Immunsystem kommunizieren (Schaible & Schmidt, 2007).

2.2.2.2 Synaptische Übertragung im Rückenmark

Die synaptische Erregung von nozizeptiven Rückenmarksneuronen erfolgt hauptsächlich durch die Freisetzung von Glutamat. Neuropeptide und andere Mediatoren modulieren diese Übertragung (Schaible & Schmidt, 2007). Freissmuth et al. (2012) bezeichnen Glutamat und Substanz P als die wichtigsten Neurotransmitter, die aus nozizeptiven Afferenzen im Hinterhorn freigesetzt werden.

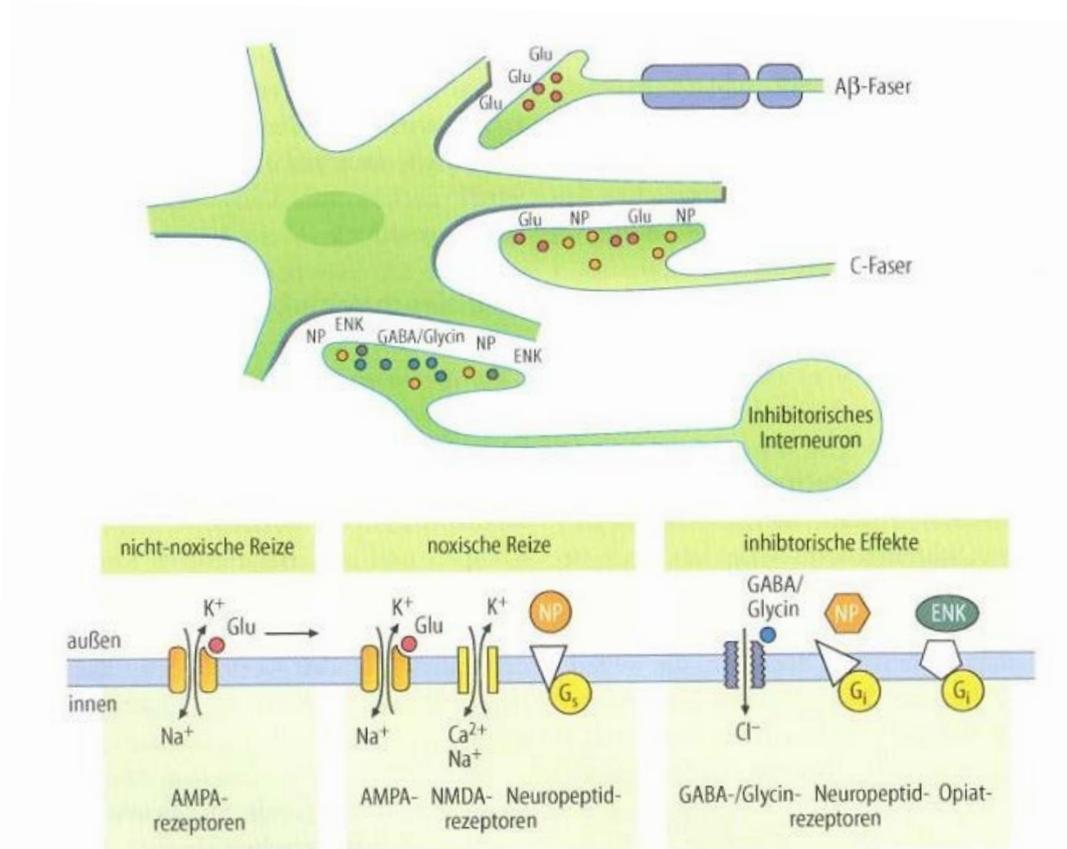
Glutamat aktiviert auf der postsynaptischen Seite ionotrope N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-) Rezeptoren, ionotrope non-NMDA-Rezeptoren (AMPA- und Kainat-Rezeptoren) und metabotrope Glutamatrezeptoren. Bei nicht-noxischen mechanischen Reizen öffnet Glutamat in der Regel nur non-NMDA-Rezeptoren, vor allem AMPA-Rezeptoren. Bei noxischer Reizung werden neben non-NMDA-Rezeptoren zusätzlich NMDA-Rezeptoren geöffnet. Diese sind primär durch ein Magnesiumion verschlossen, das verhindert, dass der NMDA-Kanal bei geringer Depolarisation durch die Bindung von Glutamat geöffnet wird. Bei noxischen Reizen bewirkt die Freisetzung von Glutamat und Neuropeptiden eine so starke Depolarisation des Rückenmarkneurons, dass der Magnesiumblock der NMDA-

Rezeptoren aufgehoben wird. Daraufhin fließen Kationen durch den Kanal. Der NMDA-Rezeptor erlaubt im Unterschied zum AMPA-Rezeptor einen starken Einstrom von Kalziumionen. (Weiß & Schaible, 2008)

Rückenmarksneurone werden nicht nur von Primärafferenzen erregt; sie stehen auch unter dem Einfluss von exzitatorischen und inhibitorischen Interneuronen. Dabei verstärken Rezeptoren für erregende Neuropeptide (Substanz P, CGRP) die synaptische Übertragung durch Glutamat. Die Bindung dieser Neuropeptide an Neuropeptidrezeptoren bewirkt über G-Proteine eine Verstärkung der Glutamatwirkung (Schaible & Schmidt, 2007). Als Antagonisten dazu existieren Rezeptoren, deren Aktivierung erregenden Vorgängen entgegenwirkt. In diesem Zusammenhang werden GABA und Glyzin als die wichtigsten inhibitorischen Transmitter beschrieben, die hauptsächlich aus Interneuronen freigesetzt werden (Freissmuth et al., 2012). Auch endogene Opioide wie Endorphin, Endomorphin, Enkephalin und Dynorphine spielen dabei eine wichtige Rolle. Sie üben eine leichte tonische Hemmung auf viele nozizeptive Spinalneurone aus. Ihr Effekt verstärkt sich, wenn in der Peripherie eine Entzündung oder eine sonstige Schmerzursache besteht. Rezeptoren für aminerge Transmitter, wie beispielsweise Serotonin und Noradrenalin, die überwiegend aus absteigenden Nervenfasern freigesetzt werden, vermitteln diesen Effekt der tonischen deszendierenden Hemmung (Weiß & Schaible, 2008).

Beispiel synaptischer Übertragung im Rückenmark

Zur Verdeutlichung der eben beschriebenen Vorgänge sollen diese in einem konkreten Beispiel schematisch dargestellt werden. Abbildung 3 zeigt ein Spinalneuron, an dem ein niederschwelliger Mechanorezeptor (A β -Faser), ein Nozizeptor (C-Faser) und ein inhibitorisches Interneuron konvergieren. Mechanorezeptoren und nozizeptive Primärafferenzen setzen an ihren synaptischen Endigungen Glutamat frei. Peptiderge Nozizeptoren schütten zusätzlich die erregenden Neuropeptide (NP) wie Substanz P und CGRP aus. Bei inhibitorischen Interneuronen kommen inhibitorische Transmitter wie GABA und Glyzerin oder hemmende Neuropeptide, insbesondere Opioidpeptide wie Enkephalin, zum Einsatz. Die postsynaptische Membran des Rückenmarkneurons besitzt Rezeptoren für alle diese Mediatoren. Diese sind in der unteren Zeile von Abbildung 3 dargestellt. Wie stark ein nozizeptives Spinalneuron auf einen noxischen Reiz reagiert, also wie viele Aktionspotenziale es erzeugt, hängt schließlich davon ab, wie stark die exzitatorischen und inhibitorischen Afferenzen sind (Schaible & Schmidt, 2007).



Glu Glutamat; NP Neuropeptid; G_s stimulierendes G-Protein; G_i G-Protein mit hemmender Wirkung; Enk Enkephalin;

Abb. 3: Synaptische Übertragung im Rückenmark (Schaible & Schmidt, 2007, S. 333)

2.2.2.3 Neuroplastische Vorgänge

Laut den Erkenntnissen aktueller Gehirnforschung ist Plastizität eine Grundeigenschaft des zentralen Nervensystems, die auch im nozizeptiven System auftritt (Pelletier et al., 2015). Werden Primärafferenzen wiederholt aktiviert, zum Beispiel bei mehreren, schnell aufeinanderfolgenden, noxischen Reizen oder bei Entzündung in der Peripherie, führt die Aktivierung der NMDA-Rezeptoren bei jedem weiteren Reiz zu einer stärkeren Antwort des postsynaptischen Rückenmarkneurons. Bei diesem so genannten „Wind-up-Phänomen“ wird die Antwort des Rückenmarkneurons trotz gleich bleibender Reizintensität von Reiz zu Reiz stärker. Es werden also von Reiz zu Reiz vermehrt Aktionspotenziale ausgelöst. Dieses Phänomen kann als eine kurzfristige Form der zentralen Sensibilisierung gesehen werden (Schaible & Schmidt, 2007). NMDA-Rezeptoren spielen auch bei länger andauernder zentraler Sensibilisierung eine wichtige Rolle und die Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren ist mitverantwortlich bei der Entstehung neuroplastischer Vorgänge (siehe Kapitel 2.4.2.3 Zentrale Mechanismen klinischer Schmerzen). Das Wind-Up Phänomen ist allerdings nur eine kurzzeitige

Sensitivitätserhöhung an der postsynaptischen Membran. Nach Beendigung der Reizfolge geht das Antwortverhalten des sekundär nozizeptiven Neurons wieder auf das Ausgangsniveau zurück (Weiß & Schaible, 2008).

Trojan & Diers (2013) bezeichnen solche unmittelbar mit den Reizeigenschaften zusammenhängende Prozesse als aktivierungsabhängige Plastizität. Dazu zählen auf Ebene des einzelnen Nozizeptors beispielsweise wiederholungsabhängige Veränderungen der intrazellulären Kalziumkonzentration. Auf Rückenmarksebene beschreibt das Wind-Up Phänomen in diesem Zusammenhang die zeitliche Summation der eingehenden Aktivierung.

Neben der aktivierungsabhängigen Plastizität als erste Stufe neuronaler Plastizität im nozizeptiven System beschreiben Woolf & Salter (2000) Modulation als zweite und Modifikation als dritte Stufe. Modulation bezeichnet die nach der Reizung andauernde, reversibel veränderte Schmerzschwelle, wie es bei primärer und sekundärer Hyperalgesie der Fall ist. Modifikation beschreibt die „irreversible Veränderung peripherer und zentraler Strukturen und ist gleichbedeutend mit der Chronifizierung des Schmerzes“ (Trojan & Diers, 2013, S. 158). Bleibende neuroplastische Veränderungen können laut Pelletier et al. (2015) durch die Involvierung von kortikalen Lernprozessen auf repetitive Stimuli folgen.

2.2.2.4 Kortikale Schmerzverarbeitung und endogenes Schmerzkontrollsystem

Wie in Kapitel 2.2.1.3 Supraspinale Strukturen und Funktionen schon angedeutet, spielen endogene Opiode eine wesentliche Rolle bei der kortikalen Schmerzverarbeitung. Laut Befort (2015) sind Endorphine, Endomorphine, Enkephaline und Dynorphine neben anderen inhibitorischen Transmittern (zum Beispiel GABA) wichtige Mediatoren des endogenen antinozizeptiven Systems. Sie wirken an μ - (Endorphine und Endomorphine), δ - (Enkephaline) und κ -Rezeptoren (Dynorphin). Diese Rezeptoren sind an nozizeptiven Neuronen sowohl in Rückenmark und Hirnstamm, als auch in supraspinalen Regionen zu finden. Die Aktivierung von Opioidrezeptoren reduziert die Freisetzung exzitatorischer Transmitter, und postsynaptische Neurone werden dadurch hyperpolarisiert (Schaible & Schmidt, 2007). Dies resultiert aus endogener Hemmung nozizeptiver Aktivität in veränderter Schmerzsensibilität (Naugle et al. 2012).

Opioidrezeptoren werden in verschiedenen Bereichen des Gehirns wie auch im Rückenmark als Wirkort für therapeutisch eingesetzte Opiode genutzt. Therapeutisch

eingesetzte Opioide wirken hauptsächlich an μ -Rezeptoren (siehe Kapitel 2.5.2 Opioide Analgetika).

Ähnlich den Opioidrezeptoren konnten auch Cannabinoid-Rezeptoren und ihre endogenen Liganden (Endocannabinoide) identifiziert werden (Mechoulam et al., 1996). Laut Hohmann & Suplita (2006) konnten elektrophysiologische und neurochemische Untersuchungen zeigen, dass neben dem endogenen Opioid-System auch das endogene Cannabinoid-System eine wichtige Rolle bei der endogenen Schmerzmodulation spielt. Derzeit sind die zwei Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2 bekannt. Es handelt sich dabei um transmembrane Rezeptoren, die an G-Proteine gekoppelt sind. CB1 ist hauptsächlich im zentralen Nervensystem lokalisiert, gehäuft in Neuronen von Kortex, Hippokampus, Basalganglien, Amygdala, Hypothalamus und Cerebellum. Dieser Rezeptor ist aber auch im peripheren Nervensystem zu finden (Dietrich & McDaniel, 2004). CB2 ist hauptsächlich in peripherem Gewebe und in Immunzellen lokalisierbar. Neue Ergebnisse deuten auch auf seine Existenz in Hirnstrukturen wie dem Striatum, Hippokampus und Thalamus hin. Als wichtigste endogene Liganden sind in diesem Zusammenhang AEA (Arachidonylethanolamid oder Anandamid) und 2-AG (2-arachidonoylglycerol) zu nennen. Beide dienen lokal als retrograde Regulatoren synaptischer Übertragung im zentralen Nervensystem. Sie werden hauptsächlich von postsynaptischen Neuronen freigesetzt und aktivieren präsynaptische Cannabinoid-Rezeptoren, wodurch vorübergehend oder permanent die Transmitterfreisetzung von exzitatorischen oder inhibitorischen Synapsen unterdrückt wird (Befort, 2015).

2.3 Genetische Aspekte

Wie aus den Forschungsbereichen Neurophysiologie und Molekularbiologie, konnte in den letzten Jahren auch aus der Genforschung einiges Neues über das Phänomen Schmerz berichtet werden. Es wurden Mutationen und Polymorphismen in menschlichen Genen entdeckt, die wahrscheinlich zu Veränderungen in der Schmerzempfindlichkeit führen.

Dabei wird in aktueller Literatur dem Gen SCN9A große Aufmerksamkeit geschenkt. Es kodiert für den spannungsabhängigen Natriumkanal Nav1.7, genauer das α -Subunit, und ist in Nozizeptoren stark exprimiert (Cox et al., 2006). Der Natriumkanal Nav1.7 ist TTX-sensitiv und dürfte vor allem für akuten mechanischen und Entzündungsschmerz verantwortlich sein (Liu & Wood, 2011).

Laut Cox et al. (2010) verursachen Mutationen in SCN9A beim Menschen drei Schmerzstörungen:

- Angeborene Schmerzunempfindlichkeit (Congenital Insensitivity to Pain, Channelopathy-associated Insensitivity to Pain, CIP)
- Krankheit mit extremen paroxysmalen Schmerzen (Paroxysmal Extreme Pain Disorder, PEPD)
- Primäre Erythromelalgie (Primary Erythermalgia, PE)

Laut Drenth & Waxman (2007) wird CIP autosomal rezessiv vererbt, PEPD und PE autosomal dominant. Im Zusammenhang mit CIP wird in der Literatur hauptsächlich von „Nonsense“- (Drenth & Waxman, 2007) oder „Loss-of-Function“- Mutationen (Goldberg et al., 2007) berichtet. Dabei handelt es sich um verkürzende Stopp-Mutationen, wobei ein vorzeitiges „Stopp-Codon“ eingebaut wird, also eine Kombination von Basen, die das Ende einer Proteinsynthese anzeigt. Dadurch entsteht ein verkürztes, unvollständiges Endprodukt, in diesem Fall ein Teil des Natriumkanals, mit reduzierter oder fehlender Funktion (Siegenthaler, 2006). Im Gegensatz dazu können „Missense“-Mutationen (Drenth & Waxman, 2007) zu „Gain-of-Function“-Mutationen (Dib-Hajj, Black, & Waxman, 2009) führen, also zu neuer oder abnormer Funktion des Genprodukts (Siegenthaler, 2006). Im Falle des Gens SCN9A hat dies die Krankheit mit extremen paroxysmalen Schmerzen PEPD oder primäre Erythromelalgie PE zur Folge.

Die angeborene Schmerzunempfindlichkeit ist ein sehr seltenes Phänomen. Cox et al. (2006) identifizierten einen 10-jährigen Jungen aus Pakistan, der sich Messer in Arme und Beine stach und ohne Schmerzempfindung über glühende Kohlen lief. Die Familie dieses Jungen und zwei weitere wurden untersucht und es fanden sich jeweils homozygote Stopp-Mutationen. Es konnte dann in Zellkulturen gezeigt werden, dass diese Mutationen zu einem elektrophysiologischen Funktionsverlust im Hinterwurzelganglion führen (Cox et al., 2006).

Cox et al. (2010) beschreiben im Zusammenhang mit CIP auch erstmals eine Missense-Mutation und eine „In-frame-Deletion“. Wie auch schon bei zuvor entdeckten CIP Mutationen (Ahmad et al., 2007) beziehen sich auch diese beiden neuen Mutationstypen auf die zentrale Pore des Natriumkanals. Diese Ergebnisse verdeutlichen somit die Wichtigkeit dieser Struktur für die Fähigkeit der Schmerzempfindung. Die Veränderung einer einzigen Aminosäure führt zur Störung ihres fein regulierten, molekularen Mechanismus.

Diese Entdeckungen verdeutlichen die Wichtigkeit der Genforschung im Zusammenhang mit Schmerz. Sie zeigen, dass durch die Analyse von Genmutationen in Menschen für die Schmerzempfindung relevante Strukturen auf molekularer Ebene identifiziert werden können. Dies trägt zum besseren Verständnis der Schmerzphysiologie und -pathologie bei und legt somit die Grundlage zur Erforschung wirkungsvoller und spezifisch einsetzbarer Schmerztherapie. In dem genannten Fall konnten strukturelle Regionen identifiziert werden, die für die normale Funktion des Natriumkanals Nav1.7 wichtig sind und somit zielgerichtet für die Entwicklung neuer Analgetika in Betracht gezogen werden können (Shorer et al., 2014).

Die Krankheit mit extremen paroxysmalen Schmerzen (PEPD) wurde erstmals von Hayden & Grossmann (1959) beschrieben. Nach dem heutigen Verständnis handelt es sich dabei um eine Erbkrankheit, die von anfallsartigen Schmerzattacken im rektalen, okularen und submandibulären Bereich kennzeichnet ist. (Fertleman et al., 2006)

Drenth & Waxman (2007) unterscheiden nach den klinischen Symptomkomplexen vier Arten von PEPD. Die erste Art beginnt mit Rötungen von der Hüfte abwärts über die Hinterseite der Beine bis zu den Sohlen (Bednarek et al., 2005). Zweitens wurden schwere krampfartige Schmerzen im Rektalbereich nach Defäkation beschrieben, die mit anschließender Rötung von Genitalbereich und Rückseite der Beine einhergehen (Fertleman & Ferrie, 2006). Die okularen Schmerzattacken äußern sich als intensive, brennende Empfindungen der Augen, die 30 bis 60 Sekunden andauern und von Rötung der Bindehaut sowie der Augenlider gefolgt sind. Die letzte Form beschreibt anfallsartige Kieferschmerzen an beiden Seiten, in Kombination mit Rötung der darüberliegenden Haut, sowie vegetativen Komponenten wie verstärkter Speichel-, Tränen- und Nasensekretion (Drenth & Waxman, 2007). Die beschriebenen Symptome erscheinen auch in verschiedenen Kombinationen. Als Ursache wurden unterschiedliche Missense-Mutationen im SCN9A-Gen gefunden, die zu einer „Channelopathie“ führen, also den Ionenkanal des Natriumkanals Nav1.7 pathologisch verändern (Fertleman et al., 2006). Bei PEPD handelt es sich dabei um „Gain-of-Funktion“-Mutationen (Harrer et al., 2014), die laut Definition zu einer neuen, abnormen Funktion des Genprodukts führen (Siegenthaler, 2006). Im Zusammenhang mit dieser vererbaren Schmerzpathologie geht man davon aus, dass durch die Veränderung des Erbmaterials die Deaktivierung des Natriumkanals Nav1.7 beeinträchtigt wird (Drenth & Waxman, 2007).

Im Gegensatz dazu nimmt man bei Primärer Erythromelalgie an, dass die Effekte der Gain-of-Funktion-Mutationen des SCN9A-Gens darin liegen, dass sie die Kanalaktivität steigern (Drenth & Waxman, 2007). PE ist eine vererbare Neuropathie, die sich durch

wärmeinduzierte, brennende Schmerzen und Rötung der Extremitäten äußert (Harty et al., 2006). Als Ursache sind, wie schon erwähnt, ähnlich wie bei PEPD, unterschiedliche Missense-Mutationen im SCN9A-Gen bekannt, die zu Channelopathien des Nav1.7 und neurophysiologischer Übererregbarkeit im Hinterwurzelganglion führen (Skeik et al., 2012).

Neben diesen Mutationen des SCN9A-Gens der beschriebenen Schmerzpathologien, die sehr selten sind, wurde kürzlich eine Reihe von Basenaustauschen entdeckt, die mit veränderter Schmerzempfindung in Zusammenhang stehen. Diese Einzelnukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphisms, SNPs*) sind nicht mit einer Pathologie assoziiert und kommen in der Bevölkerung relativ häufig vor. Bei SNPs betrifft der Unterschied in der DNA-Sequenz eine einzelne Nukleotidbase. Es kann an einer Stelle zum Beispiel ein Adenin (A) oder ein Guanin (G) vorliegen. „Für jedes Individuum gibt es für die homologen Chromosomenpaare drei mögliche Varianten: zwei A, je ein A und ein G, oder zwei G. SNPs haben Bedeutung für die Erkennung von Bereichen im Genom des Menschen, die mit Krankheitsprädisposition assoziiert sind“ (Passarge & Wirth, 2008, S. 50).

Reimann et al. (2010) gingen der Frage nach, ob bestimmte Einzelnukleotid-Polymorphismen in SCN9A mit veränderter Schmerzempfindung einhergehen und kamen dabei zu interessanten Ergebnissen. Zuerst untersuchte man das Erbgut von 578 Personen mit der radiologischen Diagnose Osteoarthritis, die auch einen Schmerzfragebogen ausfüllten. Man fand dabei einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des Schmerzfragebogens und dem Einzelnukleotid-Polymorphismus SNP rs6746030. Es zeigte sich, dass Personen, die diesen Polymorphismus aufweisen, eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit besitzen. Man kam zu einem vergleichbaren Ergebnis, als derselbe Polymorphismus in weiterer Folge bei Personen mit Ischialgie, Phantomschmerz nach Amputation, Schmerzen nach lumbaler Discektomie sowie bei Patienten mit Pankreatitis untersucht wurde. Schließlich zeigte sich der Zusammenhang auch bei Gesunden, die zur Zeit der Untersuchung keine Schmerzen hatten und mit Schmerzreizen auf ihre Schmerzschwelle getestet wurden. Aufgrund elektrophysiologischer Untersuchungen ziehen die Autoren den Schluss, dass sich Personen auf Grundlage ihres SCN9A Genotyps in ihrer Schmerzempfindung unterscheiden. Der SNP rs6746030 soll demnach die Aktivität des Natriumkanals Nav1.7 erhöhen. Es kommt dabei zu einem Basenaustausch von Guanin zu Adenin, welcher zum Aminosäureaustausch Arginin (Arg) zu Tryptophan (Trp) führt.

Estacion et al. (2009) untersuchten den Effekt dieses Basenaustausches auf die Funktion des Nav1.7 und die neuronale Erregung der Neuronen im Hinterwurzelganglion. Dabei konnte gezeigt werden, dass dieser SNP einen verstärkenden Einfluss auf die Depolarisation durch Nav1.7 hat und sich die Erregungsfrequenz als Antwort darauf um circa das Doppelte erhöht. Es konnte also gezeigt werden, dass Polymorphismen den Natriumkanal Nav1.7 betreffend Auswirkungen auf die Schmerzempfindlichkeit eines Individuums haben. Klein et al. (2013) bezeichnen SCN9A SNPs, jedoch eher modulierend, als kausal. Grund dafür ist, dass sie in einer Studie CIP-Patienten mit eben erwähntem SNP identifizieren konnten. Dies widerspricht der Vermutung von erhöhter Schmerzempfindlichkeit in diesem Zusammenhang und führt zu der Annahme, dass dieser Polymorphismus zwar schmerzmodulierende Faktoren liefern mag, jedoch möglicherweise auch gleichzeitig von anderen Faktoren beeinflusst wird. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von Holliday et al. (2012), die in vier bevölkerungsbezogenen Kohortenstudien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs6746030 in SCN9A und chronischen Schmerzen finden konnten. Klein et al. (2013) ziehen den Schluss, dass es vorstellbar ist, dass bestimmte SCN9A Polymorphismen kleine Effekte auf die Funktion des Natriumkanals Nav1.7 haben und zu unterschiedlichen Schmerzempfindlichkeiten in der Bevölkerung beitragen, während nachteiligere Mutationen ernste Auswirkungen auf die Kanalfunktion haben und zu vererblichen Schmerzpathologien wie Erythromelalgie, CIP oder CMPD führen. Für genaue Mechanismen und Auswirkungen von SCN9A Polymorphismen ist daher weitere Forschung in diesem Gebiet notwendig.

Die bisherige Forschungsarbeit zu diesem Thema zeigt jedenfalls klar die Bedeutung des SCNA9 Gens für das humane Schmerzempfinden und wirft die Frage auf, ob darin eine Ursache für unterschiedliches Schmerzempfinden in verschiedenen Populationen liegen könnte. Abgesehen davon präsentiert sich das SCN9A-Genprodukt als wichtiges Objekt der forschenden Arzneimittelhersteller zur Schmerztherapie (Graw, 2010). Dabei wird es bei zukünftigen Untersuchungen von großer Relevanz sein, die genetische Basis von molekularen Mechanismen für etwaige patientengerechte Anwendungen zu identifizieren (Minett et al., 2014).

2.4 Schmerzpathophysiologie

Ergänzend zum Kapitel Schmerzphysiologie, in dem Schmerz als physiologisches Phänomen, Warnsystem und wichtige Voraussetzung für das Überleben des Körpers beschrieben worden ist, soll nun auf klinisch relevante Schmerzen und pathophysiologische Mechanismen eingegangen werden.

2.4.1 Erscheinungsformen klinischer Schmerzen

Wie im Zusammenhang mit den Schmerzklassifikationen angeführt, unterscheidet man zwischen physiologischem und pathophysiologischem Nozizeptorschmerz, sowie neuropathischem Schmerz. Letztere zwei zählen neben dem chronischen Verlauf von Schmerzen zu klinisch relevanten Schmerzen. Diese entstehen nicht nur durch einfache Aktivierung des nozizeptiven Systems, sondern dabei spielen Prozesse der Neuroplastizität eine wichtige Rolle. Sie werden als klinisch bedeutsame Schmerzen bezeichnet, da sie häufig Krankheiten anzeigen, die ohne dieses warnende Symptom unbemerkt bleiben können. Chronische Schmerzen stehen jedoch meist nicht mehr in Zusammenhang mit einer Warnfunktion. In solchen Fällen, wo Schmerz als einziges Symptom vorkommt, spricht man von Schmerzkrankheiten (Schaible & Schmidt, 2007). In Tabelle 2 sind die Erscheinungsformen klinisch relevanter Schmerzen mit dazugehöriger Definition aufgelistet.

Symptom	Definition
Hyperalgesie	Stärkere Schmerzempfindung als normal bei schmerzhafter Reizung; Senkung der Schmerzschwelle, sodass normalerweise nicht schmerzhaft Reizintensitäten als schmerzhaft empfunden werden. (Letzteres wird manchmal auch als Allodynie bezeichnet; s. unten)
Thermische Hyperalgesie	Erhöhte Schmerzempfindlichkeit für thermische Reize
Mechanische Hyperalgesie	Erhöhte Schmerzempfindlichkeit für mechanische Reize
Primäre Hyperalgesie	Hyperalgesie im Bereich einer Schädigung bzw. Erkrankung
Sekundäre Hyperalgesie	Hyperalgesie im gesunden Gewebe außerhalb des Krankheitsherdes
Allodynie	Auftreten von Schmerzen durch Berührungsreize
Ruhschmerzen	Spontane Schmerzen ohne willkürliche mechanische oder thermische Reizung

Tab. 2: Erscheinungsformen klinisch relevanter Schmerzen (Schaible & Schmidt, 2007, S. 336)

2.4.1.1 Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz

Die Erkrankung eines Organs oder die Verletzung von Gewebe führt zu pathophysiologischem Nozizeptorschmerz – auch als Entzündungsschmerz bezeichnet. Diese Art von Schmerz hat ein charakteristisches Erscheinungsbild. Typisch dafür sind Ruhschmerzen und Hyperalgesie. Von Ruhschmerz ist die Rede, wenn der Schmerz ohne Reiz von außen besteht. Eine Hyperalgesie ist dadurch gekennzeichnet, dass schmerzhaft Reize stärkere Schmerzen als normal auslösen und dass die Schmerzschwelle abgesenkt ist, sodass normalerweise nicht noxische Reize zu

Schmerzen führen (Schaible & Weiß, 2008). Ein Sonnenbrand ist als Beispiel für kutane Hyperalgesie zu nennen, wobei eine thermische und mechanische Hyperalgesie besteht, sodass beispielsweise die Dusche mit gewohnter Temperatur oder normale Berührung Schmerzempfinden auslösen. Ein Beispiel für eine Hyperalgesie im tiefen Gewebe ist der Bewegungsschmerz bei einer Gelenksentzündung, der bei normalen Bewegungen im Arbeitsbereich des Gelenks und auch bei Palpation ausgelöst wird (Schaible & Schmidt, 2007). Ist der erkrankte Ort selbst vermehrt schmerzempfindlich, spricht man von primärer Hyperalgesie. Weist im Gegensatz dazu gesundes Gewebe um einen Krankheitsherd herum vermehrte Schmerzempfindlichkeit auf, wird dieses Phänomen als sekundäre Hyperalgesie bezeichnet (Handwerker & Schaible, 2006). Pathophysiologische Grundlagen der primären und sekundären Hyperalgesie sind die periphere und zentrale Sensibilisierung, die im nächsten Kapitel beschrieben werden.

2.4.1.2 Neuropathische Schmerzen

Im Gegensatz zum Entzündungsschmerz, entsteht neuropathischer Schmerz durch Schädigung oder Erkrankung von Nervenzellen oder Nervenfasern. Dies geschieht beispielsweise bei Bandscheibenvorfällen, nach Nervendurchtrennung, bei Stoffwechselerkrankungen oder nach Herpes zoster (Handwerker & Schaible, 2006). Auch die Entfernung eines Nervenastes, zum Beispiel bei Amputation, kann zu neuropathischen Schmerzen führen. Schädigungen im Zentralnervensystem können zentrale Schmerzen auslösen, wie bei einem ischämisch bedingten Thalamussyndrom oder bei Multipler Sklerose (Schaible & Schmidt, 2007).

Neuropathischer Schmerz wird meist nicht am Ort der Schädigung selbst empfunden, sondern wird in das Versorgungsgebiet des betroffenen Nervs projiziert. Besonders eindrucksvoll geschieht dies beim sogenannten Phantomschmerz, der häufig nach Verlust einer Gliedmaße auftritt. Er wird dann in einem Körperteil empfunden, der nicht mehr vorhanden ist (Schaible & Weiß, 2008). Er entsteht oft episodenhaft, ohne Bezug zu einem Reiz, und wird als brennend, bohrend und äußerst unangenehm empfunden (Schaible & Weiß, 2008). Dabei bestehen häufig eine Hyperalgesie oder eine Allodynie.

Allodynie bezeichnet Schmerz als Antwort auf einen nicht-noxischen Reiz (Loeser & Treede, 2008). Es handelt sich dabei um ein Auslösen von Schmerzen bei einfachen Berührungseizen. Im Extremfall kann es dabei zum Beispiel bereits durch das Anlegen eines Kleidungsstücks zu einer Schmerzerfahrung kommen. Freissmuth et al. (2012, S. 229) erklären dies durch „Senkung der Wahrnehmungsschwelle für Schmerzreize, sodass Reize, die ursprünglich als nicht schmerzhaft wahrgenommen wurden, nun als Schmerz

empfundener werden.“ Dies kann auf neuronale Mechanismen wie ektopische Entladungen in Nozizeptoren, zentrale Sensibilisierung und kortikale Reorganisation zurückgeführt werden, welche im nächsten Kapitel Aufmerksamkeit finden.

Eine Erscheinungsform von neuropathischem Schmerz im Gesichtsbereich ist die Trigeminusneuralgie. Dabei handelt es sich um eine schmerzhaftes Erkrankung des Nervus trigeminus, die nach Schädigung von Trigeminusfasern auftreten kann. Die Schmerzen sind heftig, plötzlich einschließend und werden häufig durch Kau- oder Sprechbewegungen ausgelöst (Schaible & Schmidt, 2007).

2.4.1.3 Chronischer Verlauf von Schmerzen

Wie schon erwähnt, entfernt man sich in aktueller Literatur bei der Bezeichnung von chronischen Schmerzen zunehmend vom Zeitfaktor des Bestehens der Schmerzen. In vielen Fällen ist kein messbares Substrat als Schmerzursache (mehr) nachzuweisen und es besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen Nozizeption und Schmerz. In diesem Fall sind Schmerzen weniger als Ausdruck einer pathologischen Schädigung zu verstehen, sondern als komplexes Geschehen, bei dem neben nozizeptiv-sensorischen auch psychologische und soziale Faktoren eine vordergründige Rolle spielen (Schaible & Schmidt, 2007). Der Schmerz ist dann auch Ausdruck dessen, was er für den Betroffenen bedeutet – sowohl positiv, als auch negativ. Als positive Verstärker können beispielsweise Zuwendung oder der Erwerb einer Rente empfunden werden (Weiß & Schaible, 2008).

Aufgrund der verschiedenen Aspekte bezüglich chronischer Schmerzen und der daraus resultierenden Komplexität der Thematik, wird diese in jüngster Wissenschaft häufig diskutiert. Die IASP hat es sich zum Ziel gemacht, dass chronischer Schmerz als eigenständige Krankheit anerkannt wird (Loeser & Treede, 2008). Laut Nijs et al. (2012) ist das Thema chronischer Schmerz eine Herausforderung für aktuelle und zukünftige Forschung. In den letzten Jahren konnte das wissenschaftliche Verständnis zugrundeliegender Mechanismen wesentlich gesteigert werden. Im Hinblick auf pathophysiologische Anpassungsvorgänge konnten ausschlaggebende Erkenntnisse über die Neuroplastizität des Nervensystems und die darauf basierenden Sensibilisierungsprozesse gewonnen werden. Diese für die Schmerzchronifizierung wesentlichen Faktoren sollen im folgenden Kapitel beschrieben

2.4.2 Pathophysiologische Schmerzmechanismen

„Schmerzprozesse sind dynamisch und mit Verhaltensänderungen und veränderter Physiologie verbunden“ (Westerhuis et al., 2011, S. 168). Im Umgang mit

Schmerzproblematiken ist es wichtig zu unterscheiden, ob es sich um Schmerz- oder Gewebemechanismen handelt. Unser Organismus versucht, jede Art von Pathologie zu heilen und leitet die Heilungsphase mit einer Entzündung ein. Die Heilungsverläufe unterschiedlicher Gewebsarten lassen sich grob in Zeitabschnitte einteilen (Berg & Cabri, 2011). Es ist jedoch zu beachten, dass die Heilungsgeschwindigkeit, und somit die Wundheilungsphasen, von vielen Faktoren beeinflusst werden. Die Heilungszeiten können also variieren, abhängig von dem zu Grunde liegenden Krankheitsprozess, zusätzlichen Grunderkrankungen und der Art und Weise, wie das Gewebe während bestimmter Wundheilungsphasen beansprucht wird (Butler & Moseley, 2005).

Anschließend wird auf die pathophysiologischen Mechanismen klinisch relevanter Schmerzen näher eingegangen, sowohl auf peripherer, als auch auf zentraler Ebene.

2.4.2.1 Periphere Mechanismen von Entzündungsschmerzen

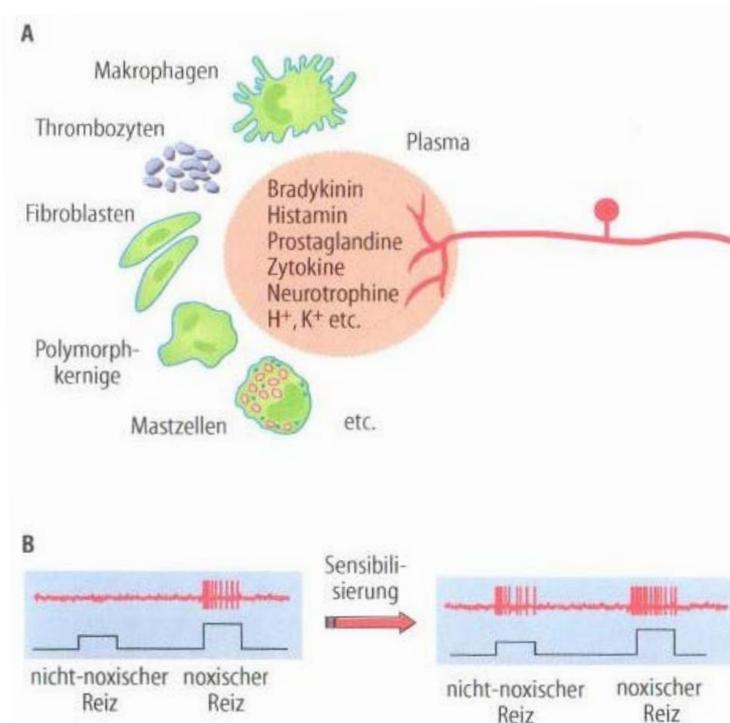
Entzündung und Ischämie im Gewebe führen zu peripheren Sensibilisierungen, die mit erhöhter Mechanosensitivität einhergehen (Westerhuis et al., 2011). Dies geschieht durch Sensibilisierung von polymodalen Nozizeptoren und Rekrutierung stummer Nozizeptoren (Handwerker & Schaible, 2006).

Im entzündeten Gewebe werden von verschiedenen Entzündungszellen, Thrombozyten und aus dem Plasma Mediatoren freigesetzt, die polymodale Nozizeptoren sensibilisieren (siehe Abbildung 4). Dadurch wird ihre Erregungsschwelle herabgesetzt, und sie antworten auf sonst nicht-noxische Reizintensitäten, wie zum Beispiel Berührung oder Wärme. Zusätzlich nimmt ihre Antwort auf noxische Reize zu. Diese Sensibilisierung bietet die neuronale Grundlage für die primäre Hyperalgesie im entzündeten Gewebe. Sie erklärt, warum ein Krankheitsherd meist durch Palpation lokalisiert werden kann, denn durch Berührung werden nur sensibilisierte Nozizeptoren erregt. Viele Nozizeptoren entwickeln im entzündeten Gewebe auch Spontanaktivität. Dies ist neben erhöhter Erregbarkeit für mechanische und thermische Reize ein weiteres Merkmal der Sensibilisierung und ist wahrscheinlich die neuronale Grundlage für Ruheschmerzen (Weiß & Schaible, 2008) .

Neben den polymodalen Nozizeptoren werden auch stumme Primärafferenzen sensibilisiert. Diese sind im normalen Gewebe wegen ihrer extrem hohen Erregungsschwelle durch mechanische oder thermische Reize praktisch nicht aktivierbar, durch ihre Sensibilisierung jedoch schon. Es werden im entzündeten Gewebe also zusätzliche Nozizeptoren rekrutiert und somit der Zustrom auf zentraler Ebene verstärkt.

Die Sensibilisierung stummer Nozizeptoren ist auch ein wichtiger neuronaler Mechanismus für viszerale Schmerzen, wie beispielsweise bei Angina pectoris (Schaible & Schmidt, 2007).

Abbildung 4 zeigt die Sensibilisierung eines Nozizeptors bei Entzündung. Dieser Sensibilisierungsprozess ist ein komplexer Vorgang. Eine wichtige Rolle spielen dabei Entzündungsmediatoren, die nicht nur entzündliche Vorgänge im Gewebe bewirken, sondern auch an den Rezeptoren der sensorischen Endigung eines Nozizeptors binden und die Nervenfasern selbst aktivieren, beziehungsweise sensibilisieren. Wie es in Abbildung 4 ersichtlich ist, zählen dazu Bradykinin (wird aus dem Blut freigesetzt), Serotonin (aus Thrombozyten), Histamin (aus Mastzellen), verschiedene Neuropeptide und Zytokine, sowie Prostaglandine, die unter Einfluss des Enzyms Cyclooxygenase ubiquitär gebildet werden (Handwerker & Schaible, 2006). Die Hemmung der Cyclooxygenase ist ein wichtiger Wirkmechanismus der nichtsteroidalen antiinflammatorischen Analgetika (siehe Kapitel 2.5.1.1 Antiphlogistisch wirksame Analgetika, NSAR). Die Bindung der meisten dieser Mediatoren an ihre Rezeptoren aktiviert zunächst Second-messenger-Systeme, die ihrerseits die Empfindlichkeit der Endigung beeinflussen. So führt zum Beispiel Prostaglandin E_2 zur Aktivierung von Adenylatzyklase, ein Enzym, das aus ATP cAMP bildet. Der Signalstoff cAMP führt wiederum zur Aktivierung von Proteinkinase A. Diese bewirkt eine Phosphorylierung von Ionenkanälen, wodurch diese für mechanische und thermische Reize empfindlicher werden. Die Effekte von Bradykinin werden im Gegensatz dazu durch die Proteinkinase C bewirkt (Schaible & Schmidt, 2007).



A: Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Entzündungszellen, Thrombozyten und dem Plasma. Diese bilden im Bereich der sensorischen Nervenendigungen entzündliches chemisches Milieu.

B: Senkung der Antwortschwelle eines Nozizeptors im Laufe des Sensibilisierungsprozesses.

Abb. 4: Sensibilisierung eines Nozizeptors bei Entzündung (Schaible & Schmidt, 2007, S. 337)

2.4.2.2 Periphere Mechanismen neuropathischer Schmerzen

Da neuropathische Schmerzen mehrere Ursachen haben können, sind unterschiedliche Veränderungen der betroffenen Nervenfasern zu erwarten. Es hat sich aber herausgestellt, dass alle Neuropathiemodelle einen pathologischen Vorgang gemeinsamen haben, nämlich die Bildung ektooper Entladungen. Dabei werden Aktionspotenziale in den betroffenen Nervenfasern nicht nur durch Rezeptorpotenziale in der sensorischen Endigung ausgelöst, sondern auch direkt an der geschädigten Stelle, in einem Neurom oder in der Hinterwurzelganglienzelle selbst. Ein Neurom bezeichnet die Aussprossung von verletzten Fasern mit dem Ziel der Reinnervation. Oft reagieren diese sehr empfindlich auf Druck (Weiß & Schaible, 2008). Ektopische Aktivität kann entweder episodenhaft und ohne erkennbaren Anlass entstehen, oder durch mechanische Reizung des betroffenen Nervs ausgelöst werden. Diese Art pathologischer Entladung kommt auch in nicht-nozizeptiven Afferenzen mit dicker Myelinscheide vor, wie beispielsweise in niederschweligen Berührungsrezeptoren (Schaible & Schmidt, 2007).

Für die Entstehung solcher ektopischer Aktivität werden mehrere Faktoren verantwortlich gemacht. Einerseits ändert sich an der lädierten Stelle der Einbau von Proteinen in die Membran, wie beispielsweise Natriumkanäle. Dadurch werden diese Stellen leichter depolarisiert und zum Auslöser von Aktionspotenzialen. Betroffene Nervenfasern können im Gegensatz zu intakten Axonen auch durch Entzündungsmediatoren erregt werden, vor allem durch TNF- α . Schließlich können in manchen Fällen auch Fasern des Sympathikus einen Beitrag leisten. Intakte Nozizeptoren werden durch das sympathische Nervensystem nicht erregt. Nach Nervenläsion können jedoch adrenerge Rezeptoren in die Membran eingebaut werden, wodurch die geschädigte Afferenz durch den Sympathikus aktivierbar wird (Handwerker & Schaible, 2006). Der Sympathikus kann dann auch Grund für die Aufrechterhaltung des Schmerzes sein. Wenn das der Fall ist, kann seine Blockade zu Schmerzlinderung führen (Weiß & Schaible, 2008). Eine Interaktion zwischen sympathischen Neuronen und Primärafferenzen kann im Bereich der sensorischen Endigung und in den Hinterwurzelganglien vonstattengehen. Nach einer Nervenläsion sprossen sympathische Fasern gehäuft um den Zellkörper aus (Schaible & Schmidt, 2007).

Abbildung 5 verbildlicht die ektope Bildung von Aktionspotenzialen. Abbildung 5a zeigt, dass Aktionspotenziale in geschädigten Nervenfasern an der Läsionsstelle und im Zellkörper erzeugt werden können, während sie in intakten Nozizeptoren an der sensorischen Endigung entstehen. Typisches Entladungsverhalten bei ektopischer Aktivität ist in Abbildung 5b dargestellt. Ektope Entladungen sind häufig hochfrequent und unregelmäßig. Abbildung 5c zeigt, dass sich an der Läsionsstelle ein Neurom bilden kann und Abbildung 5d verbildlicht dessen Druckempfindlichkeit.

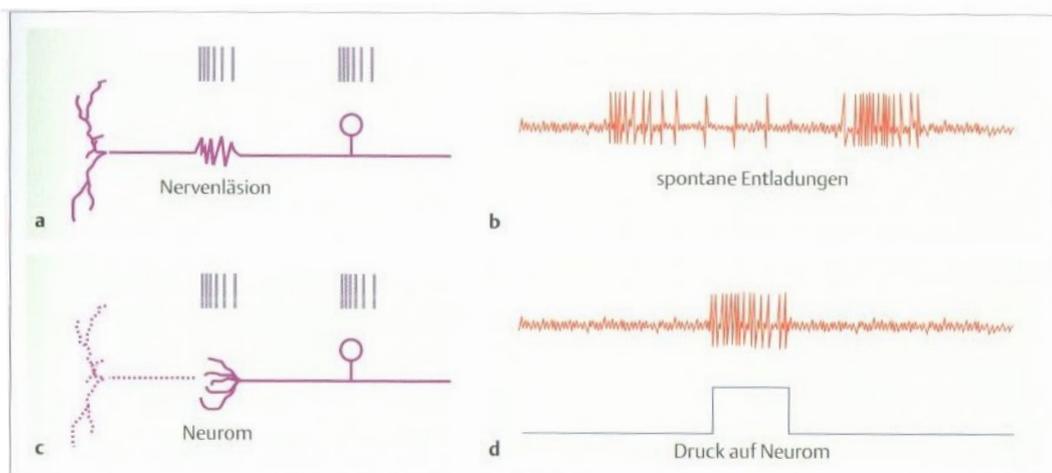


Abb. 5: Ektote Bildung von Aktionspotenzialen (Weiß & Schaible, 2008, S. 11)

2.4.2.3 Zentrale Mechanismen klinischer Schmerzen

Bei klinisch relevanten Schmerzen sind auch Veränderungen im zentralen nozizeptiven System zu beobachten (Handwerker & Schaible, 2006). Diese sind laut aktueller Forschung mit Begriffen der Neuroplastizität zu erklären, die auf veränderte neuronale Eigenschaften, strukturelle und organisationsbezogene Aspekte verweisen (Pelletier et al., 2015).

Periphere Sensibilisierung oder ektopische Impulsaktivität führen häufig zu zentraler Sensibilisierung. Dabei wird die Empfindlichkeit der nozizeptiven Neurone im Zentralnervensystem erhöht. Zentrale Sensibilisierung wurde bisher vor allem in nozizeptiven Rückenmarksneuronen beobachtet (Schaible & Schmidt, 2007). Deshalb spricht man in diesem Zusammenhang meist von spinaler Sensibilisierung. Sensibilisierte Rückenmarksneurone sind für ihre afferenten Zuflüsse empfindlicher und führen dazu, dass sowohl segmentale Reflexbahnen, als auch das thalamokortikale System verstärkt aktiviert werden (Weiß & Schaible, 2008). Diese supraspinalen Sensibilisierungsvorgänge nehmen wiederum Einfluss auf absteigende Mechanismen des nozizeptiven Systems. Dadurch kann es aufgrund beeinträchtigter Funktion der absteigenden, inhibierenden und aktivierenden Bahnen zu veränderter endogener Schmerzmodulation kommen (Nijs et al., 2012). Zusätzlich sind als neuronale Mechanismen auf supraspinaler Ebene die kortikale Reorganisation und kortikale Lernprozesse zu nennen (Schaible & Schmidt, 2007).

Spinale Sensibilisierung

Die erhöhte Empfindlichkeit nozizeptiver Rückenmarksneurone wird durch prä- und postsynaptische Mechanismen induziert. Sensibilisierte Primärafferenzen setzen vermehrt Glutamat und Neuropeptide frei. Dadurch wird die Empfindlichkeit der Rückenmarksneurone durch Aktivierung von NMDA- und Neuropeptid-Rezeptoren erhöht (Schaible & Schmidt, 2007). Auch weitere Mediatoren, wie zum Beispiel spinale Prostaglandine, sind bei der spinalen Sensibilisierung beteiligt. Die Veränderungen auf spinaler Ebene können also durch „erhöhte Effizienz“ der synaptischen Übertragung erklärt werden. Eine gesteigerte Impulsrate von Primärafferenzen aufgrund ihrer Sensibilisierung trägt ebenfalls zur stärkeren Aktivierung eines Spinalneurons bei (Weiß & Schaible, 2008).

Die spinale Sensibilisierung liefert eine Erklärung für die sekundäre Hyperalgesie. Ein sensibilisiertes nozizeptives Spinalneuron ist während einer entzündlichen Schwellung von einem größeren Areal aus erregbar. Sein rezeptives Feld expandiert in gesundes Areal. Nach Abklingen der peripheren nozizeptiven Prozesse geht die spinale

Sensibilisierung entweder zurück, oder sie bleibt über das schädigende Ereignis hinaus bestehen. Bleibt sie bestehen, spricht man von einer Langzeitpotenzierung (LTP), die unabhängig von nozizeptiven Afferenzen besteht (Schaible & Schmidt, 2007).

Die LTP ist ein Vorgang der Neuroplastizität und wird als Mechanismus der Gedächtnisbildung angesehen. Dabei spielt der NMDA-Rezeptor, der starken Einstrom von Kalziumionen in die Zelle erlaubt, eine wichtige Rolle. „Diese Kalziumionen setzen in vielen Zellen Vorgänge in Gang, die neuroplastische Veränderungen auslösen“ (Weiß & Schaible, 2008, S. 18). Durch NMDA-Rezeptorantagonisten lassen sich die LPT und die zentrale Sensibilisierung unterdrücken (siehe Kapitel 2.5 Grundlagen der medikamentösen Schmerztherapie). Auch Neuropeptide unterstützen die Entwicklung und Aufrechterhaltung der zentralen Sensibilisierung. Dabei sind die Effekte von Substanz P und CGRP am besten untersucht. In vielen spinalen Neuronen sind Neurokinin 1-Rezeptoren exprimiert und auch CGRP-Rezeptoren sind dort häufig zu finden. Vermutlich entfalten diese Neuropeptide ihre Wirkung hauptsächlich dadurch, dass sie die synaptische Übertragung durch Glutamat fördern. Mit Antagonisten an diese Rezeptoren kann die Entwicklung der zentralen Sensibilisierung ebenso reduziert werden. Wie bereits erwähnt, sind auch weitere Mediatoren, wie spinale Prostaglandine und Zytokine, bei der spinalen Sensibilisierung beteiligt. Bei peripherer Entzündung werden spinale Prostaglandine im Rückenmark freigesetzt. Eine Vielzahl von spinalen Neuronen exprimiert das Schlüsselenzym für die Prostaglandinsynthese, nämlich Cyclooxygenase. Spinale Prostaglandine sind über verschiedene zelluläre Mechanismen an der entzündungsbedingten Sensibilisierung von Spinalneuronen beteiligt. Die Rolle von Zytokinen wird vor allem bei neuropathischen Schmerzen diskutiert. Dabei sind Gliazellen von Interesse, weil besonders diese an der Bildung von Zytokinen beteiligt sind (Weiß & Schaible, 2008).

Kortikale Reorganisation

Kortikale Reorganisation bezeichnet eine Veränderung der normalen Somatotopie, wobei Areale, die keine sensorischen Afferenzen mehr besitzen, von anderen Eingängen „mitbenutzt“ werden (Handwerker & Schaible, 2006). Dies kann zum Auftreten von Phantomschmerzen nach Amputation beitragen. Die daraus resultierende Aktivierung wird dann fälschlicherweise der nicht mehr vorhandenen Gliedmaße zugeordnet (Schaible & Schmidt, 2007).

Plastizität im nozizeptiven System durch Lernprozesse

Wiederholte Schmerzreize können – wie andere somatosensorische Reize – zu kortikalen Lernprozessen führen (Pelletier et al., 2015). Laut Schaible & Schmidt (2007) spielen assoziative Mechanismen dabei eine bedeutende Rolle. Durch Vorgänge der Konditionierung wird die Schmerzerfahrung mit anderen Erlebnisinhalten in Verbindung gebracht. Dies kann zu positiven und negativen Verstärkern führen, wie bereits im Zusammenhang mit dem chronischen Verlauf von Schmerzen erwähnt (Kapitel 2.4.5.1).

2.5 Grundlagen der medikamentösen Schmerztherapie

Bei Erkrankungen am Bewegungsapparat haben sich neben pharmakologischen Anwendungen unter anderem auch physikalische und manuelle Maßnahmen der Schmerztherapie etabliert. Im folgenden Kapitel soll der Fokus jedoch auf die Grundlagen der medikamentösen Schmerztherapie gerichtet werden, da es sich bei der Anwendung von Schmerzmitteln im Sportbereich um ein wichtiges Thema handelt, vor allem im Hinblick auf eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der Gesundheitsberufe.

Schmerzen können kausal und/oder symptomatisch behandelt werden. Das Ziel einer Behandlung sollte hauptsächlich die Beseitigung des schmerzauslösenden Krankheitsprozesses sein und mit dem Einsatz von Maßnahmen der kausalen Schmerztherapie erreicht werden. Häufig nimmt der Heilungsprozess jedoch längere Zeit in Anspruch und es wird zunächst mit einer symptomatischen Schmerztherapie akute Schmerzlinderung induziert. Bei chronischen Erkrankungen ist manchmal eine längere symptomatische Schmerztherapie erforderlich (Schaible & Schmidt, 2007).

Schmerzstillende Substanzen wurden ursprünglich nach ihrem Angriffsort in zentral und peripher wirksame Analgetika unterteilt. Dabei wurden Opioide zur ersten Gruppe gezählt und peripher wirksame Analgetika als Synonym für alle anderen Schmerzmittel verwendet. Neuere Erkenntnisse zeigen jedoch, dass Opioid-Rezeptoren auch außerhalb des Zentralnervensystems zu finden sind, beziehungsweise nicht-opioide Analgetika auch zentrale Angriffspunkte haben. Es empfiehlt sich daher die Unterscheidung zwischen opioiden und nicht-opioiden Analgetika (Freissmuth et al., 2012).

In der Schmerztherapie werden noch weitere Wirkstoffe eingesetzt, die per se kaum oder gar keine analgetische Wirkung besitzen, aber im Zusammenwirken mit Analgetika die medikamentöse Schmerztherapie unterstützen können. Diese Ko-Analgetika, auch analgetische Adjuvantien genannt, können die Wirksamkeit von Analgetika verstärken

oder unerwünschte Nebenwirkungen abschwächen (Freissmuth et al., 2012). Laut Weiß & Schaible (2008) sind dies unter anderem Kortikosteroide, Muskelrelaxantien, Antikonvulsiva, Neuroleptika, Antidepressive, Anispastika und pflanzliche Substanzen. Außerdem können Schmerzen mit einem Lokalanästhetikum durch örtliche Betäubung oder durch eine Infiltrationsanästhesie mit einem Nervenblock behandelt werden. „Diese Blockade der Leitung von Aktionspotenzialen kann aber nicht dauerhaft durchgeführt werden, weil nicht nur Nozizeptoren, sondern auch andere sensorische, motorische und efferente Nervenfasern von der Leitungsblockade betroffen sind“ (Schaible & Schmidt, 2007, S. 340). Dabei ist auf molekularer Ebene eine Inhibierung von Natriumkanälen beteiligt (Wang & Strichartz, 2012).

Laut Weiß & Schaible (2008) hat sich die Systematik des WHO-Stufenschemas als grundsätzliches Handlungsschema der Schmerztherapie bewährt. Es wurde ursprünglich für den palliativen Bereich entwickelt (World Health Organization, 1996), hat sich in den letzten Jahrzehnten aber auch in anderen Bereichen, für sowohl akute als auch chronische Schmerzen durchgesetzt. (Vargas-Schaffer, 2010).

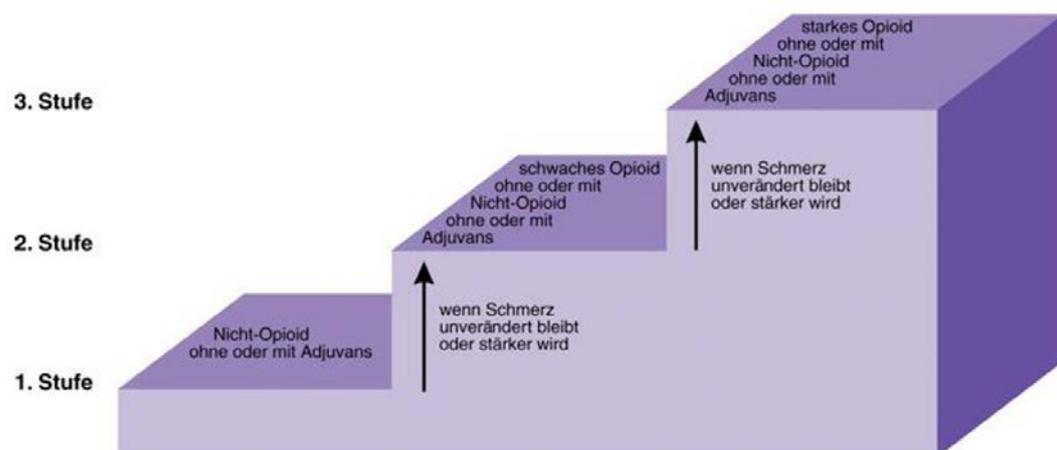


Abb. 6: WHO Stufenschema (Illes & Allgaier, 2006, S251)

Laut Weiß & Schaible (2008) unterscheidet man nach diesem Handlungsschema leichte bis mäßige (1. Stufe), mittelschwere bis starke (2. Stufe) und sehr starke Schmerzen (3. Stufe). Auf Grundlage dieser Schmerzskalierung kommen entsprechende Einzelwirkstoffe oder auch Kombinationen von Analgetika und Co-Analgetika in Betracht. Dabei wird eine Stufe nach der anderen beschritten, wobei die Dosierung in jeder Stufe nach dem Motto „So viel wie nötig, so wenig wie möglich“ zu erfolgen hat. Die zu behandelnden Patienten müssen über alle möglichen unerwünschten Wirkungen und Anpassungserscheinungen aufgeklärt werden (Freissmuth et al., 2012).

2.5.1 Nichtopioide Analgetika

Analgetika, die nicht mit Opioidrezeptoren interagieren, werden unter dieser Bezeichnung zusammengefasst. Die meisten dieser Substanzen wirken zusätzlich antipyretisch (fiebersenkend) und/oder antiphlogistisch (antiinflammatorisch) (Illes & Allgaier, 2012). Anhand ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften kann man sie in antiphlogistisch und nichtantiphlogistisch wirksame, nichtopioide Analgetika unterscheiden. Erstere werden als nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bezeichnet. Nichtantiphlogistisch wirksam sind antipyretische Analgetika wie Paracetamol, Metamizol und Phenazon bzw. Propyphenazon, sowie Analgetika ohne antiphlogistische oder antipyretische Komponenten wie Flupirtin, Ziconotid und Capsaicin (Böhm, 2012).

2.5.1.1 Antiphlogistisch wirksame Analgetika, NSAR

NSAR stellen eine Gruppe chemisch heterogener Pharmaka dar, die durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) die Bildung von Prostaglandinen inhibieren. COX existiert in zwei Formen, nämlich Cyclooxygenase-1 (COX-1) und Cyclooxygenase-2 (COX-2). Während COX-1 in den meisten Zellen und Geweben permanent aktiv ist, wird die Expression von COX-2 durch verschiedene entzündliche Mediatoren induziert. In manchen Geweben, wie beispielsweise Niere, Gehirn oder Endothel der Blutgefäße, ist das Enzym COX-2 jedoch auch ständig aktiv. Die verschiedenen Substanzen der NSAR unterscheiden sich in ihrer Selektivität für die Isoenzyme COX-1 und COX-2. Die meisten Pharmaka dieser Gruppe können bei therapeutischer Dosierung beide Enzyme inhibieren. Die sogenannten COX-2-Hemmer weisen daneben eine relativ hohe Selektivität für COX-2 auf (Offermanns, 2012).

Analgetische Wirkung

Die analgetische Wirkung der NSAR beruht zu einem erheblichen Teil auf der Beeinflussung der Prostaglandinsynthese. Prostaglandine, die im entzündeten Gewebe gebildet werden, führen selbst zu keiner Schmerzreaktion. Sie sensibilisieren jedoch Nozizeptoren gegenüber Schmerzmediatoren wie Substanz P, Bradykinin, Histamin und Serotonin. NSAR besitzen auf Grund dessen eine analgetische Wirkung, die besonders stark bei Schmerzen ausgeprägt ist, die durch entzündliche Prozesse hervorgerufen oder verstärkt werden (Offermanns, 2012). Neben der Beeinflussung der peripheren Schmerzentstehung, haben NSAR auch zentrale Angriffspunkte im Hinterhorn des Rückenmarks und in supraspinalen Strukturen der Schmerzleitung (Illes & Allgaier, 2006).

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von NSAR gehören Effekte im Bereich des Magen-Darm-Traktes. Typisch sind dabei Erosionen und Ulzerationen der Schleimhaut, aufgrund der Hemmung gewisser Prostaglandine, die eine zytoprotektive Funktion in der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes besitzen. In selteneren Fällen kann es auch zu Störungen der Nierenfunktion, Überempfindlichkeitsreaktionen und zu kardiovaskulären, unerwünschten Wirkungen kommen. Letztere steigern besonders bei langfristiger Einnahme die Inzidenz von Myokardinfarkten (Offermanns, 2012).

Nichtsteroidale Antirheumatika im Überblick

Zu nichtsteroidalen Antirheumatika zählen die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Ketaprofen, Indometacin, Piroxicam, Phenylbutazon, Meloxicam, Lornoxicam, Celecoxib, Etoricoxib (Offermanns, 2012).

2.5.1.2 Nichtantiphlogistisch wirksame Analgetika

Wie bereits erwähnt, zählen zu den nichtantiphlogistisch wirksamen Analgetika die antipyretischen Wirkstoffe Paracetamol, Metamizol und Phenazon sowie Flupirtin, Ziconotid und Capsaicin, die weder antiphlogistisch noch antipyretisch wirken.

Der Wirkmechanismus von Paracetamol ist laut Böhm (2012) nicht vollständig aufgeklärt, es wird jedoch eine Hemmung von Cyclooxygenasen im Gehirn vermutet. Diese Substanz wird zur Therapie leichter bis mittelstarker Schmerzen sowie zur Fiebersenkung eingesetzt. Dafür wird sie häufig in der Pädiatrie verwendet, da sie bei therapeutischer Dosierung gut verträglich ist.

Metamizol hat ausgeprägte analgetische und antipyretische Eigenschaften und wird bei jeglichen starken Schmerzen eingesetzt, besonders bei Kolikschmerzen. Die Wirkung entsteht vermutlich im periaquäduktalen Grau. Auch hier ist der Wirkmechanismus nicht restlos geklärt, eine Hemmung von Cyclooxygenasen ist aber von Bedeutung. Unerwünschte Wirkungen wie Schockreaktionen limitieren den Einsatz dieses Wirkstoffes. Phenazon ist schwächer wirksam als Metamizol, besitzt aber ähnliches Risiko letaler Immunreaktionen, was seine Anwendung ebenso einschränkt (Böhm, 2012).

Flupirtin und Nefopam sind reine Analgetika ohne antiphlogistische oder antipyretische Komponenten (Illes & Allgaier, 2006). Flupirtin ist ein mittelstarkes Analgetikum, das im Zentralnervensystem durch die Aktivierung bestimmter Kaliumkanäle sowie durch die

Modulation von GABA-Rezeptoren wirkt. Ziconotid ist ein synthetisches Peptid, das einem Conotoxin entspricht. Conotoxine blockieren Ionenkanäle und sind im Gift der Meeresschneckengattung Conus enthalten. Capsaicin, der Agonist an TRPV1, wird lokal in Salben angewandt und verursacht ein Wärmegefühl, welches zur Linderung von Muskel- und Gelenkschmerzen beitragen soll (Freissmuth et al., 2012).

Bezüglich des Wirkstoffes Capsaicin kam es in jüngster Forschung zu interessanten neuen Studienergebnissen. Borbiri et al. (2015) konnten unter Laborbedingungen zeigen, dass bei der Aktivierung des TRPV1-Rezeptors durch Capsaicin die beiden mechanosensitiven Kanäle Piezo1 und Piezo2 inhibieren. Diese Entdeckung liefert neue Erkenntnisse zur Erklärung der Schmerzlinderung durch Capsaicin. Außerdem könnte sie einen weiteren Ansatz zur Entwicklung neuer Analgetika darstellen und zu besserem Verständnis von mechanosensitiven Kanälen beitragen (Altier, 2015).

2.5.2 Opioid Analgetika

Der Begriff Opium leitet sich von „opos“ ab, der griechischen Bezeichnung für Saft, wobei der Saft des Schlafmohns gemeint ist. Wirkstoffe, die aus dem Schlafmohn gewonnen werden, werden als Opiate bezeichnet. Der älteste beschriebene und bekannteste Vertreter der Opiate ist Morphin. Die chemischen Strukturen pflanzlicher Opiate lassen sich im Labor verändern, sodass daraus semisynthetische Derivate werden. Daneben gibt es auch vollsynthetische Substanzen. Auch gewisse Peptide, die in Lebewesen nachweisbar sind, können Wirkungen auslösen, die jenen der Opiate ähnlich sind. Diese endogenen Wirkstoffe werden als opioide Peptide bezeichnet (Böhm, 2012). Der Überbegriff für alle diese Substanzen, die ihre Wirkung durch Bindung an Opioid-Rezeptoren entfalten, ist Opioid (Aktories et al., 2013).

Rezeptoren für Opioid kommen in unterschiedlicher Dichte sowohl prä- als auch postsynaptisch im peripheren und zentralen Nervensystem vor. Es unterscheiden sich dabei drei verschiedene Rezeptoren, mit den Bezeichnungen μ (μ), κ (kappa) und δ (delta). Die einzelnen Wirkstoffe können an unterschiedlichen Rezeptoren verschiedenste Effekte hervorrufen (Bader et al., 2005).

Die meisten eingesetzten Opioid, wie zum Beispiel Morphin, entfalten ihre Wirkung durch bevorzugte Aktivierung der μ -Rezeptoren (Schaible & Schmidt, 2007). Es gibt aber auch einige opioide Analgetika, wie beispielsweise Nalbuphin, die an mehr als einem Opioid-Rezeptor wirken. Dabei kommt es vor, dass Substanzen an einem Rezeptortyp aktivierend (agonistisch) und an einem anderen gleichzeitig blockierend (antagonistisch)

wirken. Solche Wirkstoffe sind als gemischte Agonisten-Antagonisten bekannt. Durch verstreute Lokalisation der Opioid-Rezeptoren in verschiedenen Arealen des Nervensystems, können sie an unterschiedlichen Funktionen und Verhaltensweisen beteiligt sein (Böhm, 2012). Tabelle 3 listet die Wirkungen von Morphin als prototypischem Opioid-Rezeptoragonist.

	Wirkung	Wirkmechanismus
<i>zentral</i>	spinale Analgesie	Hemmung der synaptischen Übertragung im Hinterhorn
	supraspinale Analgesie	Hemmung der neuronalen Aktivität im Thalamus und Aktivierung hemmender deszendierender Bahnen
	Euphorie	Aktivierung mesolimbischer dopaminerger Neurone
	Sedation/Hypnose	Hemmung der Formatio reticularis
	Muskelrigidität	Aktivierung nigrostriataler dopaminerger Neurone
	Anxiolyse	Hemmung der neuronalen Aktivität im Locus coeruleus
	Krämpfe	Hemmung inhibitorischer Interneurone
	Hypothermie	Hemmung des hypothalamischen Temperaturzentrums
	Miosis	Aktivierung des Nucleus oculomotorius
	Atemdepression	Hemmung der CO ₂ -Empfindlichkeit des medullären Atemzentrums
	antitussive Wirkung	Hemmung des medullären Hustenzentrums
	antiemetische Wirkung	Hemmung des medullären Brechzentrums
	Blutdrucksenkung	Hemmung des medullären Vasomotorenzentrums
	Bradykardie	Aktivierung des Nucleus dorsalis nervi vagi
<i>peripher</i>	verzögerte Magenentleerung	Abnahme der Magenmotilität und Pyloruskonstriktion
	Obstipation	Tonussteigerung, sowie Hemmung der propulsiven Motorik und der Wasser- und Elektrolytabgabe durch die Mucosa
	Störung des Gallenflusses	Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur und des Sphincter Oddii
	Harnverhaltung	Kontraktion des Sphincter vesicae
	Hemmung der Wehentätigkeit	Abnahme der Empfindlichkeit des Uterus
	emetische Wirkung	Erregung der Chemorezeptoren-Trigger-Zone

Tab. 3: Wirkungen von Morphin als prototypischer Opioid-Rezeptoragonist (Böhm, 2012, S. 232)

Neben Morphin sind folgende klinisch eingesetzte opioide Analgetika zu nennen:

Alfentanil, Buprenorphin, Codein, Dihydrocodein, Fentanyl, Hydromorphon, Levomethadon, Methadon, Nalbuphin, Naloxon, Naltrexon, Oxycodon, Pentazocin, Pethidin, Piritramid, Remifentanil, Sufentanil, Tilidin, Tramadol (Böhm, 2012);

Opioide haben keine prophylaktische Wirkung, denn sie wirken modulatorisch hemmend auf zentrale nozizeptive Neurone (Priewe & Tümmers, 2007). Die längerfristige Anwendung von Opioiden bei chronischen Schmerzen erfolgt nach einem festen Zeitschema. Davor muss das Vorhandensein von Symptomen, die unerwünschten

Wirkungen von Opioiden entsprechen, abgeklärt werden (Freissmuth et al., 2012). Durch Opioidantagonisten lässt sich die Opioidwirkung sofort aufheben (Priewe & Tümmers, 2007). Naloxen ist ein Opioidrezeptorantagonist, der partiell auch agonistische Wirkung besitzt (Schaible & Schmidt, 2007).

Laut Jamero et al. (2011) gibt es für chronische Schmerzpatienten, die durch Opiode keine Schmerzlinderung erfahren, die Möglichkeit der NMDA-Antagonisten. Wie im Zusammenhang mit neuroplastischen Vorgängen im nozizeptiven System schon erwähnt, lässt sich durch NMDA-Rezeptorantagonisten die zentrale Sensibilisierung unterdrücken. Werden NMDA-Antagonisten während der Entstehung einer peripheren Entzündung verabreicht, kann die ansonsten zu beobachtende zentrale Sensibilisierung ausbleiben. „NMDA-Antagonisten sind auch dazu in der Lage, eine bereits etablierte zentrale Sensibilisierung zu vermindern“ (Weiß & Schaible, 2008, S. 18). Laut Jamero et al. (2011) wurden in diesem Zusammenhang die Wirkstoffe Ketamin, Metantine, Amantadine, Dextromethorphan und das Opioid Methadon untersucht. Zur optimalen Anwendung im Schmerzmanagement und für die effektive Handhabung ihrer Nebenwirkungen ist jedoch weitere Forschung erforderlich.

2.5.3 Einsatz von Schmerzmitteln bei sportlicher Aktivität

Der Einsatz von Schmerzmitteln ist nicht nur im Leistungssport, sondern teilweise auch im Breitensport weit verbreitet. Laut Brune & Küster (2009) werden im Sport überwiegend NSARs eingenommen.

So berichten aktuelle amerikanische Forschungsarbeiten von weit verbreitetem Gebrauch von nicht verschreibungspflichtigen, aber auch verschreibungspflichtigen Analgetika. Laut Brewer et al. (2014) kommen diese bei Spiel-, Kraft- und Ausdauerdisziplinen, in verschiedenen Sportarten und bei unterschiedlichen Populationen wie olympischen Athleten/innen, Studenten/innen und Hobbysportlern/innen zur Anwendung. Der Einsatz der Schmerzmittel wird dabei oft mit wenig Rücksicht auf Markenware und mangelndem Risikobewusstsein gehandhabt.

Auch eine Studie im Rahmen des Bonn-Marathons am 26.04.2009 ergab, dass von 1024 teilnehmenden Freizeitsportlern/innen über 605 bereits vor dem Start Schmerzmittel eingenommen hatten (Brune et al., 2009). Bei dieser Umfrage ging hervor, dass neben Ibuprofen, Diclofenac und Acetylsalicylsäure auch Paracetamol, Meloxicam, Metamizol und Naproxen zum Einsatz kamen. Bei den letzten drei handelt es sich um verschreibungspflichtige Wirkstoffe. Als Grund der Einnahme nannten die

Hobbysportler/innen häufig, dass sie dadurch Schmerzen in Gelenken und Muskeln vorbeugen oder bereits bestehende Beschwerden bekämpfen wollen. Alarmierend war für die Autoren vor allem die erschreckende Sorglosigkeit im Umgang mit diesen oft nebenwirkungsreichen Analgetikern. Laut eigenen Aussagen greifen die Befragten teilweise auch im Training zu Schmerzmitteln und wählen hohe Dosen.

Wie schon erwähnt, können all diese Schmerzmittel die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes angreifen. Auch die Funktion der Niere kann negativ durch sie beeinflusst werden. Laut Brune et al. (2008) sind bei der Einnahme von Analgetika beim Sport Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt und ernsthafte Nierenschäden keine Seltenheit. Ein tragisches Beispiel dafür ist der erfolgreiche Fußballspieler Ivan Klasnic, ehemaliger Bremer Bundesligaprofi. Er bekam 2007 aufgrund eines terminalen, dialysepflichtigen Nierenversagens durch die langfristigen Einnahme von NSARs bereits die zweite Niere transplantiert (Brune et al., 2008). Ähnliches ist von der Langstreckenläuferin Stephanie Ehret zu berichten, die nach einem 24-Stundenlauf und der Einnahme von 2,4g Ibuprofen mit akutem Nierenversagen ins Ziel gelangte. Laut Brune & Küster (2009) sind Blutungen in den Gastro-intestinal-Trakt aber auch in die Niere häufige Konsequenzen von leichtfertiger Anwendung. Der Beitrag von Schmerzmitteln am Geschehen bleibt meist ungeklärt. Obwohl die Beziehung auf der Hand liegt, werden die Konsequenzen häufig nicht mit dem Analgetikakonsum bei sportlicher Belastung in Zusammenhang gebracht (Brune et al., 2009).

Ausdauersportarten stellen ab einer gewissen Intensität und Dauer eine erhebliche Belastung für den gesamten Organismus dar. Bei gleichzeitiger Einnahme von Schmerzmitteln tragen unterschiedliche Mechanismen zur Organläsion bei und verstärken sich gegenseitig. Aufgrund des muskulären Sauerstoffverbrauchs werden andere Systeme minderdurchblutet, darunter der Magen-Darm-Trakt und die Niere. Vor allem bei Laufsportarten werden die Viszera durch Stoß- und Schüttelbelastungen in ihrer Funktion und Integrität beeinträchtigt. Die Barrierefunktion der Darmwand kann gestört werden. Das körpereigene Organsystem kann diese Folgen meist kompensieren und erträgt sie ohne bleibende Schäden. Fügt man aber beispielsweise die Cyclooxygenase-hemmende Wirkung eines Analgetikums zu, können die Folgen negativ verstärkt werden. Das NSAR erhöht die Durchlässigkeit der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes. Dadurch treten vermehrt bakterielle Toxine im Blut auf, was den gesamten Organismus schädigt und wiederum die Durchlässigkeit der Schleimhäute erhöht (Brune & Küster, 2009). Zusätzlich wird die Nierenfunktion negativ beeinträchtigt. Die Niere ist besonders vulnerabel, wenn es zu Salz- oder Wasserverlust kommt, was beim Sport nicht selten der Fall ist. Sie muss

dann durch gehäuft anfallende Abbauprodukte des Stoffwechsels konzentrierten Urin produzieren und gleichzeitig lebensnotwendige Elektrolyte einsparen. Dabei kann es im Nierenmark zur Anstauung von Salzen kommen. Zusätzlich können Abbauprodukte vom Muskelstoffwechsel die Nierenkanälchen verstopfen, was irreversible Tubulusschäden zur Folge haben kann. Prostaglandine stellen einen wesentlichen Schutz gegen diese Überlastungsschäden der Niere dar. Durch Erhöhen des Blutflusses in der Niere führen sie zu erhöhter Urinproduktion und fördern die Ausscheidung der Schadstoffe. Außerdem erhöhen sie die osmotische Resistenz der Tubulus- und Papillenzellen der Niere, was sie gegen umgebenden Salzüberschuss schützt. Durch NSARs werden diese Hormone gehemmt. Das Risiko der Analgetikaeinnahme bei hoher körperlicher Anstrengung wird durch diese Zusammenhänge verdeutlicht (Brune et al., 2008).

Neben den Auswirkungen auf den Magen-Darm-Trakt und die Nierenfunktion wird vermutet, dass die Einnahme von Analgetika über die Beeinflussung des Elektrolythaushalts auch das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen begünstigt (Brune et al., 2009). Durch inadäquate Elektrolytversorgung kann dies verstärkt werden. Wie die Ergebnisse von Almond et al. (2005) zeigen, trinken die meisten Läufer/innen zwar viel, führen aber zu wenig Salze zu.

Ein weiterer wichtiger Punkt gegen die Einnahme von Schmerzmitteln bei sportlicher Aktivität ist das Ausschalten der Warnfunktion des Körpers für Überlastungen. Dies ist vor allem bei vorgeschädigten Gelenken oder älteren Menschen zu beachten. Speziell Acetylsalicylsäure ist bei sportlicher Leistung kontraindiziert, da sie die Blutgerinnung für Tage reduziert und damit sturzbedingte Kompartmentsyndrome begünstigt, unfallsbedingte Blutungen verstärkt und akute chirurgische Interventionen behindert (Brune et al., 2008). Außerdem ergab die Analyse von 54 Läufern/innen bei einem 160-Kilometer-Lauf, dass im Wettkampf auftretende Schmerzen durch vorab eingenommene Schmerzmittel nur begrenzt antagonisierbar sind (Nieman et al., 2006). Die eine Hälfte der Probanden/innen erhielt Placebos, die andere nahm vor Laufbeginn 600 mg und während des Wettkampfes alle vier Stunden 400 mg Ibuprofen. Es konnte bei der zweiten Gruppe weder eine bessere Leistung, noch geringere Schmerzintensität an den Tagen nach dem Wettkampf beobachtet werden. Positive Effekte auf Muskel- oder Gelenkschmerzen sind bei der Einnahme von Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen jedoch schon zu verzeichnen, wenn die Einnahme unmittelbar nach der sportlichen Belastung erfolgt (Brune & Küster, 2009).

Bei der Beobachtungsstudie im Rahmen des Marathons in Bonn 2009 wurde deutlich, dass die Hälfte der Anwender/innen von Ibuprofen oder Diclofenac zu hohe Dosen wählte, verglichen am Richtwert der für den rezeptfreien Gebrauch vorgeschlagenen Dosierungen. Nur 5% der Befragten waren über die Risiken der Anwendung von Analgetika vor und während eines Langstreckenlaufs informiert (Brune et al., 2009). Laut Brune & Küster (2009) wäre es naiv zu denken, dass man Sportler/innen von der Einnahme von Analgetika abhalten könnte. Jedoch besteht die Möglichkeit, durch gezielte Aufklärung und Empfehlungen zur Anwendung, gesundheitliche Schäden weitgehend zu vermeiden (Brune et al., 2009). In Tabelle 4 sind dazu einige Tipps für die Praxis zur Anwendung von Schmerzmitteln bei Langstreckenläufen angeführt.

Schmerzmittel im Langstreckenlauf: Was hilft und was schadet

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Keine Schmerzmittel vor dem Start: Wer bereits am Start oder zu Beginn Schmerzen hat, sollte nicht am Wettkampf teilnehmen. Schmerzen sind Warnsignale des Körpers, die nicht missachtet werden sollten. ■ Schmerzmittel erst nach der Hochleistung einnehmen, wenn Wasser und Elektrolyte aufgefüllt sind. ■ Nur geeignete Schmerzmittel in geeigneter Dosierung verwenden, d.h. 400–600 mg Ibuprofen, 25–50 mg | <p>Diclofenac. ASS ist wegen seiner blutungsfördernden, Meloxicam und Naproxen sind wegen ihrer langsamen Elimination nicht empfehlenswert. Paracetamol wirkt wenig, wird bisweilen überdosiert und schädigt die Leber. Metamizol ist rezeptpflichtig mit strengen Indikationsauflagen. Auch Mischanalgetika, bestehend aus ASS, Paracetamol und weiteren Zusätzen, sind kontraindiziert. Die enthaltene Menge von ASS vermindert die Blutgerinnung nachhaltig.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ■ Flüssigkeit, Kochsalz und Magnesium während des Laufs: Viel Trinken soll den Wasserverlust durch Schwitzen kompensieren. Dabei wird übersehen, dass Mineralwässer nur ca. 100 mg NaCl/l enthalten. Notwendig wären allerdings 1000 mg/l. Kaliumzusatz schadet nicht, ist aber nicht notwendig. Magnesium bewirkt keineswegs zuverlässig eine Verminderung der Muskelkrämpfe. Größere Magnesiummengen können während der sportlichen Leistung Durchfälle provozieren. |
|--|---|--|

Tab. 4: Schmerzmittel im Langstreckenlauf: Was hilft und was schadet (Brune et al., 2009, S. 41)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass grundsätzlich der Einsatz von Schmerzmitteln vor oder während sportlicher Belastung weder medizinisch, noch sportlich zu befürworten ist. In einem anderen Zusammenhang mag der Gebrauch von Analgetika bei sportlicher Aktivität jedoch argumentierbar sein. Bei chronischen Schmerzproblematiken kann es sinnvoll sein, zentral ansetzende Wirkstoffe mit Trainingstherapie zu kombinieren. Laut Nijs et al. (2012) stellt vor allem zu Beginn eines Trainingsprogrammes die Kombination von Belastungsreizen und der Anwendung von Opioiden eine potenziell effektive Behandlungsmöglichkeit dar. Dies ergibt sich daraus, dass Patienten/innen mit chronischen Schmerzen bei sportlicher Aktivität teilweise eine veränderte Schmerzmodulation aufweisen (siehe Kapitel 2.6.3 Auswirkungen sportlicher Aktivität bei chronischen Schmerzen). Die zukünftige Erforschung der dafür verantwortlichen, pathophysiologischen Mechanismen ist eine wesentliche Voraussetzung für den gezielten Einsatz von Schmerzmitteln in Kombination mit Trainingstherapie (Nijs et al., 2012).

2.6 Die Auswirkungen von Bewegung und Sport auf das Phänomen Schmerz

Laut Geva & Defrin (2013) hat sich die Forschung rund um die Auswirkungen von Bewegung und Sport auf das Phänomen Schmerz in zwei grobe Richtungen entwickelt. Aktuell werden größtenteils akute Effekte von sportlicher Aktivität auf die Schmerzwahrnehmung untersucht. Dazu gibt es Ergebnisse sowohl von gesunden Erwachsenen, als auch von Menschen mit unterschiedlichen Schmerzproblematiken. Ein kleinerer Teil der bestehenden Evidenz gibt Aussage über längerfristige Anpassungserscheinungen der endogenen Schmerzkontrolle auf regelmäßige Belastungsreize. Im folgenden Kapitel sollen die unterschiedlichen Ansätze dazu, sowie deren Ergebnisse und Zusammenhänge dargestellt werden.

2.6.1 Akute Effekte bei gesunden Erwachsenen

In den letzten Jahrzehnten konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass Bewegung und Sport akute Effekte auf die Schmerzwahrnehmung haben – im Sinne einer reduzierten Schmerzsensibilität. Dieses Phänomen wird in aktueller Literatur als „Exercise-Induced Analgesia“ oder „Exercise-Induced Hypoalgesia (EIH)“ bezeichnet (Naugle et al., 2012). Es wurden diesbezüglich unterschiedliche Belastungsformen untersucht, beispielsweise Laufen und Radfahren im Ausdauerbereich, sowie dynamische und isometrische Muskelarbeit im Kraftbereich. Aufgrund der unterschiedlichen methodischen Ansätze der Studien zu dieser Thematik sind die Ergebnisse nicht immer konsistent. Ebenso sind die verantwortlichen Mechanismen für die bewegungsinduzierte Hypoalgesie noch kaum erforscht. Im folgenden Kapitel sollen die bisher bekannten Ergebnisse und Theorien zu diesem Thema dargestellt werden.

2.6.1.1 Definition: „Exercise-Induced Hypoalgesia“ EIH

Laut Koltyn et al. (2014) ist die bewegungsinduzierte Hypoalgesie (EIH) eine Form der endogenen Schmerzmodulation und lässt sich durch eine gesteigerte Schmerzschwelle und Schmerztoleranz charakterisieren, sowie durch reduzierte Bewertung der Schmerzintensität nach körperlicher Betätigung. Die Schmerzschwelle bezeichnet dabei die minimale Intensität eines Stimulus, die als schmerzhaft empfunden wird. Schmerztoleranz wird berechnet über die Zeitspanne, die ein Individuum gewillt ist, einen noxischen Reiz zu ertragen oder über die maximale Intensität eines Stimulus, die jemand in einer bestimmten Situation erduldet (Tesarz et al., 2012).

2.6.1.2 Belastungsform und Reizintensität

In den letzten Jahren wurde zum Thema EIH bei bestimmten Belastungsformen und -intensitäten eine Zahl an wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht, darunter klinische Studien, systematische Reviews und Meta-Analysen. Darin werden hauptsächlich akute Effekte von einzelnen Belastungseinheiten auf die Wahrnehmung und Bewertung von experimentell induzierter noxischer Stimulation untersucht und diskutiert. Der Fokus liegt dabei auf Ausdauerbelastungen wie Laufen, Radfahren und Schwimmen, sowie auf dynamischen und isometrischen Kraftbelastungsreizen. Die verwendeten Belastungsprotokolle sind durchwegs sehr unterschiedlich, vor allem in Bezug auf Intensität und Dauer der einzelnen Belastungsreize. Unterschiedliche Techniken der Schmerzstimulation wurden angewendet, darunter hauptsächlich elektrische, thermische und mechanische noxische Reize. Auch diese unterscheiden sich in vielen Dimensionen, wie zum Beispiel die Applikationsstelle am Körper und zeitliche Faktoren der Stimulation (Naugle et al., 2012). Gemessen und verglichen wurden am häufigsten die Parameter Schmerzschwelle und Schmerztoleranz, sowie die Bewertung von Schmerzintensitäten während und nach einem Belastungsreiz (Koltyn et al., 2014) .

Ausdauer

Naugle et al. (2012) diskutieren in ihrer kritischen Review mit Meta-Analyse acht Studien, welche die Schmerzwahrnehmung von gesunden Probanden/innen vor und nach Ausdauerbelastungsreizen vergleichen. Der Publikationszeitraum der eingeschlossenen Studien reicht dabei von 1994 (Gurevich et al., 1994) bis 2010 (Meeus et al., 2010).

Die meisten dieser Studien wählten Belastungseinheiten zwischen zehn (Sternberg et al., 2001) und dreißig Minuten (Ruble et al., 2005). Am häufigsten wurden diese am Laufband absolviert, mit einer Intensität zwischen 50% (Hoffman et al., 2004) und 85% VO₂max (Sternberg et al., 2001), beziehungsweise bis zur Ausbelastung (Vierck et al., 2001). Weniger oft kam ein Fahrradergometer zum Einsatz, wie zum Beispiel bei Koltyn et al. (1996). Eine der acht Studien verwendete einen Stepper als Trainingsgerät, an dem die Probanden/innen unter Rhythmusvorgabe zu Schrittkombinationen angeleitet wurden (Gurevich et al., 1994).

Die Arten der experimentell induzierten Schmerzreize unterschieden sich von Studie zu Studie zwischen mechanischen Stimuli, Kälte- und Hitzereizen. Diese wurden an Körperstellen wie Finger, Hand, Arm, Rücken oder Wade appliziert. Gurevich et al. (1994) beispielsweise beurteilten die Schmerztoleranz ihrer Testpersonen anhand der Zeitspanne, die sie einen Druck von 2300 Gramm auf dem Zeigefinger ihrer dominanten

Hand freiwillig tolerierten. Die Bewertung der Schmerzintensität wurde bei diesem Experiment bei 30 und 60 Sekunden des Schmerzreizes anhand einer Schmerzskala bestimmt. Sternberg et al. (2001) verwendeten für ihre Schmerzmessung hauptsächlich den „Cold Pressure Test“, bei dem die Probanden/innen ihren nicht-dominanten Arm für maximal 90 Sekunden in einen mit Eiswasser (zwischen 0°C und 2°C) befüllten Behälter tauchten. Alle 15 Sekunden wurden sie anhand einer Skala nach ihrer Bewertung der Schmerzintensität befragt. Bei der gleichen Studie wurde die Hitzeschmerzgrenze der Probanden/innen über die Latenzzeit der Zurückziehbewegung von einer Hitzequelle evaluiert. Die Testpersonen wurden instruiert, ihren Finger oder Unterarm über eine Strahlungshitzequelle zu platzieren und wegzuziehen, wenn der Reiz schmerzhaft wurde. Für die Messung der mechanischen Schmerzschwelle hat sich laut Naugle et al. (2012) die Algometrie durchgesetzt. Hierbei übt der Untersucher mit einem Gerät zur Messung der Druckstärke (Algometer) einen definierten Druck auf einen bestimmten Punkt am Körper der Testperson aus. Meeus et al. (2010) verwendeten dieses Verfahren, um bei ihren Probanden/innen vor und nach der Belastung die mechanische Schmerzschwelle an der Hand, am Rücken, am Arm und auf der Wade zu berechnen. Der Druck wurde dabei jede Sekunde um ein Kilogramm erhöht und die mechanische Schmerzschwelle wurde an dem Punkt definiert, wo das Druckgefühl zu Schmerz wurde. Das Ergebnis der mechanischen Schmerzschwelle wurde über den Durchschnitt der letzten zwei von drei Messungen errechnet.

Laut Naugle et al. (2012) kamen die Autoren/innen zu durchwegs positiven Ergebnissen bezüglich reduzierter Schmerzempfindlichkeit nach Ausdauerbelastung. Die Effektstärken der Ergebnisse für Schmerzschwelle und Schmerzempfindlichkeit schwankten jedoch von Studie zu Studie. Naugle et al. (2012) führen dies auf die unterschiedlichen Techniken der Messmethoden und die uneinheitlichen Belastungsprotokolle zurück.

Es konnten fast durchgehend erhöhte Schmerzschwellen und/oder reduzierte Schmerzintensitätsbewertungen nach den Belastungseinheiten beobachtet werden. Ausnahme dabei waren zwei der drei Belastungsprotokolle von Hoffman et al. (2004). Zehnminütige Belastungseinheiten am Laufband mit 75% VO₂max und 30 Minuten mit 50% VO₂max ergaben dabei keine signifikanten Ergebnisse. Auch Ruble et al. (2005) fand mit Hitze- und Kältereizen keine signifikante Veränderung der Schmerzwahrnehmung nach 30-minütigen Belastungen am Laufband bei 75% VO₂max. Dabei handelt es sich um eine Intensität und Dauer, die bei mechanischen Reizen zu signifikanten Ergebnissen führten (Hoffman et al., 2004). Die deutlichsten Ergebnisse waren generell bei Studien zu finden, bei denen mechanische Schmerzreize induziert und

hohe Intensitäten von mindestens 75% VO₂max gewählt wurden. Laut Naugle et al. (2012) deuten diese Daten auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Intensität und Dauer der Belastungseinheit und ihrem schmerzreduzierenden Effekt hin. Die Hypothese dieser Dosis-Wirkungs-Beziehung basiert jedoch auf einer geringen Anzahl von Ergebnissen und sollte noch genauer untersucht werden, um gesicherte Rückschlüsse erlauben zu können. Ebenso interessant wäre, ob sie sich auf die Ergebnisse von nicht-mechanischen Schmerzreizen übertragen lässt. Bezüglich thermischer Reize liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. In Anbetracht dieser Erkenntnisse scheint es, also ob die Art des nozizeptiven Inputs für das Ergebnis ausschlaggebend sei. Aber auch diese Hypothese benötigt weitere Forschung, denn aufgrund aktuell bestehender Evidenz sind Rückschlüsse auf Unterschiede der Auswirkungen von Ausdauerbelastungen bei verschiedenartiger Schmerzstimulation nicht möglich (Naugle et al., 2012).

Laut Naugle et al. (2012) kommt in Forschungsarbeiten zum Thema EIH häufig ein Studiendesign zur Anwendung, das Testergebnisse vor und nach Belastungseinheiten vergleicht. Dabei wird oft keine Kontrollgruppe miteinbezogen, an der die gleichen Messungen ohne Belastungseinheiten getätigt werden. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse der zweiten Testung nicht von der ersten Testung beeinflusst werden. Koltyn et al. (1996) vergleichen jedoch Schmerzschwelle und Schmerzbewertung nach Ausdauerbelastung (30 Minuten am Fahrradergometer mit 75% VO₂max) mit den gleichen Parametern nach 30 Minuten ruhigem Sitzen. Die Ergebnisse waren für die Schmerzschwelle signifikant höher und für die Schmerzbewertung signifikant tiefer bei Ausdauerbelastung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dabei war die Effektstärke dieser Ergebnisse größer, als bei Studien ohne Kontrollgruppe. Zusätzlich konnte bei dieser Untersuchung beobachtet werden, dass die veränderte Schmerzwahrnehmung bis zu 15 Minuten nach der Belastungseinheit anhält. Hoffman et al. (2004) verglichen die Schmerzwahrnehmung in diesem Zusammenhang 5 und 30 Minuten nach Belastungsende mit jener vor Belastungsbeginn. Dabei waren die Schmerzbewertungen der Probanden/innen 5 Minuten nach Belastungsende signifikant reduziert, nach 30 Minuten jedoch wieder am Ausgangsniveau.

Zusammenfassend kann anhand aktueller Forschungsergebnisse gesagt werden, dass Ausdauerbelastung mit bestimmter Intensität und Dauer die Schmerzsensibilität gesunder Erwachsener vorübergehend reduzieren kann. Vor allem hohe Intensitäten von mindestens 75%, die länger als zehn Minuten andauern, scheinen dies zu ermöglichen, am deutlichsten in Zusammenhang mit mechanischen Schmerzreizen (Naugle et al., 2012).

Kraft

Neben den Auswirkungen von Ausdauerbelastungen auf die Schmerzsensibilität stellt sich auch die Frage nach den Effekten von Krafttrainingseinheiten. Auch diese Thematik ist in den letzten Jahrzehnten zunehmend ins wissenschaftliche Interesse gerückt. Es lassen sich einige Studien finden, die dahingehend isometrische und dynamische Kraftbelastungen untersuchen.

In der aktuellen Review von Naugle et al. (2012) werden die Ergebnisse von elf Studien diskutiert, die direkt nach oder während einer isometrischen Kraftbelastung die Parameter Schmerzschwelle und Schmerzintensität untersucht haben. Es handelt sich dabei um Publikationen aus den letzten 15 Jahren.

Ähnlich den Forschungsarbeiten im Ausdauerbereich unterscheiden sich auch hier die Studiendesigns und Belastungsprotokolle von Experiment zu Experiment erheblich. Vor allem beim Vergleich der Studien in den Aspekten Belastungsintensität, Belastungsdauer, beanspruchte Muskelgruppe und Art der Schmerzinduktion lässt sich eine enorme Diskrepanz feststellen.

Belastungsintensitäten wurden zwischen 20 bis 25% (Lannersten & Kosek, 2010) und 100% der Maximalkraft (Koltyn et al., 2001) gewählt. Die Kraftübungen wurden hauptsächlich an Krafttrainingsgeräten durchgeführt, darunter für Kniestreckung (Kosek & Lundberg, 2003), Schulterrotation (Lannersten & Kosek, 2010), Elbogenflexion (Hoeger Bement et al., 2008) und Handgriff (Umeda et al., 2010). Die Belastungsdauer wurde einerseits zeitlich definiert, von zwei bis drei Sekunden bei Maximalkraftbelastungen (Hoeger Bement et al., 2008) bis zu fünf Minuten bei Belastungen von 20 bis 25% der Maximalkraft (Lannersten & Kosek, 2010). Andererseits wurde sie von der Qualität der Bewegungsausführung abhängig gemacht. Die Belastungseinheiten wurden dann bei Ausführungsabweichung (Hoeger Bement et al., 2009) oder Erschöpfung (Kadetoff & Kosek, 2007) abgebrochen.

Experimentell induzierte Schmerzreize wurden an unterschiedlichen Körperstellen, hauptsächlich mechanisch induziert. Kosek & Lundberg (2003) beispielsweise beurteilten die Schmerzschwelle für mechanische Reize anhand Algometrie am kontrahierenden Muskel, am kontralateralen Muskel und an einem der Kontraktion fernen Muskel. Diese Messungen wurden jeweils vor, während und 30 Minuten nach jeder Belastungseinheit durchgeführt. In anderen Studien wiederum applizierte man einen mechanischen Stimulus am Zeigefinger der dominanten und/oder nicht-dominanten Hand. Koltyn & Umeda (2007)

führten diese Methode zwei Minuten vor und nach der isometrischen Muskelarbeit durch. Die Probanden/innen wurden instruiert, einen Knopf zu drücken, wenn der Reiz zum Schmerz wurde. Dieser Zeitpunkt wurde als Schmerzschwelle definiert. Für die Schmerzsensibilitätsmessung bewerteten die Testpersonen die Schmerzintensität alle fünfzehn Sekunden anhand einer Schmerzskala. Neben mechanischen Schmerzreizen wurden in einer Studie Hitzereize verwendet (Staud et al., 2005) und in einer anderen elektrische Schmerzreize (Ring et al., 2008).

Die Ergebnisse der Studien zeigen durchwegs reduzierte Schmerzwahrnehmung unmittelbar nach isometrischen Kraftbelastungseinheiten, unabhängig von der Art des Schmerzreizes und des Belastungsprotokolls (Naugle et al., 2012). Die einzige Ausnahme dabei stellt ein Ergebnis der Studie von Umeda et al. (2009) dar, wobei nach einer Minute isometrischer Anspannung der Handflexoren mit 25% der Maximalkraft keine signifikanten Veränderungen der Schmerzschwellen von 23 Probanden/innen gemessen werden konnten. Nach drei Minuten mit derselben Muskelarbeit konnten jedoch Veränderungen beobachtet werden. Umeda et al. (2010) wiederum kamen mit dem gleichen Belastungsprotokoll bei 50 Testpersonen zu signifikanten Ergebnissen.

Die Effektstärken der Ergebnisse für die Parameter Schmerzschwelle und Schmerzempfindlichkeit unterscheiden sich wieder zwischen den Studien. Allgemein kann beobachtet werden, dass die hypoalgetischen Effekte nach längeren Belastungseinheiten (über fünf Minuten) mit niedriger (25% der Maximalkraft) bis moderater Intensität (40 bis 50% der Maximalkraft) stärker ausgeprägt zu sein scheinen (Naugle et al., 2012). Das Ergebnis von Hoeger Bement et al. (2008), dass zwischen isometrischen Belastungseinheiten und der Schmerzsensibilität eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, bestärkt diese Vermutung. Die größten Effekte für Veränderungen der Schmerzschwelle und Schmerzintensität konnten dabei bei längeren Belastungseinheiten (fünf bis neun Minuten oder bis zur Erschöpfung) mit niedriger Intensität (25% der Maximalkraft) beobachtet werden. Diese wurden mit kürzeren Belastungen (zwei Minuten) der gleichen Intensität und mit noch kürzeren Einheiten (drei bis fünf Sekunden) mit hoher Intensität (80% oder 100% der Maximalkraft) verglichen.

Die Daten bezüglich der Dauer der hypoalgetischen Effekte deuten darauf hin, dass isometrische Kraftbelastung zu deutlichen Veränderungen der Schmerzwahrnehmung während und direkt nach der Muskelarbeit führt, diese aber danach relativ schnell wieder abnehmen. Wurden die Messungen der Schmerzschwelle während der Belastungsphase getätigt, kam es zu größeren Effekten, als bei Messungen direkt nach der Belastung oder

zu einem späteren Zeitpunkt. Lannersten & Kosek (2010) bewerteten die Schmerzschwelle zehn Minuten nach der isometrischen Muskelarbeit und konnten zu diesem Zeitpunkt kaum noch Veränderungen finden, mit Ausnahme der zuvor kontrahierten Muskelgruppe, an der noch 30 Minuten nach der Belastungseinheit kleine Veränderungen zu beobachten waren. In den restlichen Körperteilen war zu diesem Zeitpunkt die Schmerzempfindung jedoch wieder zum Ausgangszustand zurückgekehrt, wie dies auch bei Forschungsarbeiten im Ausdauerbereich gezeigt werden konnte (Naugle et al., 2012).

In Bezug auf eine Abhängigkeit der Ergebnisse von unterschiedlichen Arten der Schmerzstimulation kann keine eindeutige Aussage getätigt werden, da nur bei zwei der elf Studien andere als mechanische Schmerzreize induziert wurden. Die Ergebnisse beider Studien sind vielversprechend, sowohl für elektrische Schmerzreize (Ring et al., 2008), als auch für Hitzereize (Staud et al., 2005). Es ist jedoch zusätzliche Evidenz notwendig, um die Effizienz isometrischer Muskelarbeit für hypoalgetische Effekte bei nicht-mechanischer Schmerzstimulation zu bestätigen. Auch die Integration einer Kontrollgruppe in die Studiendesigns wäre für weitere Forschung zu dieser Thematik wünschenswert, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Messungen selbst auszuschließen. Auf dies wurde bei den bisher genannten Studien leider kaum geachtet (Naugle et al., 2012).

Wie bereits erwähnt, untersuchten einige Studien den Effekt von isometrischer Muskelarbeit an unterschiedlichen Körperstellen. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die Veränderung der Schmerzempfindung nicht auf den kontrahierenden Muskel beschränkt, sondern auch an fernen Körperstellen zu beobachten ist und sich in ihrem Ausmaß nicht sonderlich unterscheidet. Es scheint also, dass durch isometrische Muskelarbeit ein generalisierter, zentraler Effekt auf die Schmerzempfindung ausgelöst wird. Diese Vermutung bestätigt eine aktuelle Studie (Koltyn et al., 2014), die bei ihren Probanden/innen eine reduzierte Bewertung der Schmerzintensität von zeitlich summierten Hitzeschmerzreizen beobachten konnte. Dieser Effekt folgte dreiminütigen isometrischen Muskelkontraktionen mit einer Intensität von 25% der Maximalkraft. Ein weiteres Experiment (Koltyn et al., 2013) bezüglich zeitlicher Summation von Hitzeschmerzreizen zeigt geschlechtsunabhängig signifikante Ergebnisse nach isometrischen Muskelkontraktionen, sowohl bei einem Belastungsumfang mit 25% der Maximalkraft für 3 Minuten, als auch bei einem mit 40% der Maximalkraft bis zur Erschöpfung. Diese Ergebnisse lassen auf eine reduzierte zentrale Sensibilisierung

gegenüber Hitzeschmerzreizen nach isometrischer Kraftbelastung schließen (Koltyn et al., 2014).

Basierend auf bestehender Evidenz lässt sich zusammenfassen, dass die Ergebnisse aktueller Forschungsarbeiten zu isometrischen Kraftbelastungen auf einen generalisierten, den ganzen Körper betreffenden Effekt reduzierter Schmerzsensibilität hinweisen. Zum derzeitigen Wissenstand wird vermutet, dass die deutlichsten Veränderungen der Parameter Schmerzschwelle und Bewertung der Schmerzintensität durch längere Belastungseinheiten von mindestens fünf Minuten mit niedriger bis moderater Intensität von 25 bis 50% der Maximalkraft zu erreichen sind.

Dynamische Kraftarbeit

Naugle et al. (2012) integrierten in ihre Review zwei Studien, welche die Schmerzsensibilität gesunder Erwachsener nach dynamischer Muskelarbeit untersuchten. Es handelt sich dabei um eine Forschungsarbeit aus dem Jahr 1998 (Koltyn & Arbogast, 1998) und um ein über zehn Jahre später durchgeführtes Experiment (Focht & Koltyn, 2009). Die Belastungsprotokolle der beiden Studien waren ident. Es wurde jeweils eine Trainingseinheit zu 45 Minuten durchgeführt, bestehend aus drei Sets von vier verschiedenen Kraftübungen zu je zehn Wiederholungen. Koltyn & Arbogast (1998) wählten dafür die Übungen „Bench Press“, „Leg Press“, „Pull Downs“ und „Arm Extensions“. Als Intensität wurden jeweils 75% der individuellen Maximalkraft der Probanden/innen gewählt. Schmerzschwelle und Schmerzintensität wurden anhand eines mechanisch induzierten Stimulus vor und nach der Trainingseinheit gemessen. Koltyn & Arbogast (1998) unternahmen die Messung fünf Minuten nach der Belastung, Focht & Koltyn (2009) eine Minute nach Belastungsende. Beide Studien untersuchten diese Parameter auch fünfzehn Minuten nach der Belastungseinheit.

Die Ergebnisse der beiden Studien sind sehr ähnlich. Es konnten große Effektgrößen bezüglich der Veränderung der Messparameter unmittelbar (eine oder fünf Minuten) nach der dynamischen Muskelarbeit gezeigt werden. Fünfzehn Minuten nach Belastungsende wurden jedoch nur noch geringe Effekte beobachtet. Koltyn & Arbogast (1998) integrierten in ihre Studie eine Kontrollgruppe mit dem Auftrag, 45 Minuten ruhig zu sitzen; an ihr wurden keine signifikanten Veränderungen gefunden. Die Ergebnisse dieser beiden Studien scheinen vielversprechend. Da sie aber beide in Bezug auf ihre Belastungsprotokolle und Messparameter sehr ähnlich gestaltet sind, gibt es keine Vergleichswerte bezüglich Belastungsintensität, Belastungsdauer und Art des Schmerzstimulus. Es ist unklar, ob auch die Durchführung von nur einer dieser Übungen

eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung bewirken würde. Ebenso gibt es keine Hinweise, ob es bei elektrischer oder thermaler Schmerzreizung zu signifikanten Veränderungen kommen würde. Dahingehend wären weitere Studien mit unterschiedlichen Belastungsprotokollen und Techniken der Schmerzstimulation wünschenswert, um die Effekte von dynamischer Muskelarbeit auf die Schmerzwahrnehmung genauer zu untersuchen.

Nichtsdestotrotz konnte durch diesen Datenbestand gezeigt werden, dass neben isometrischer Muskelarbeit auch dynamische Kraftbelastungen zu Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung gesunder Erwachsener führen können (Naugle et al., 2012).

2.6.1.3 Physiologische Mechanismen

Wie im vorangegangenen Kapitel angeführt, konnte in aktueller Forschung gezeigt werden, dass sportliche Aktivität bei gesunden Erwachsenen zu vorübergehenden Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung führt. Dies trifft mit entsprechender Intensität und Dauer sowohl im Ausdauer-, als auch im Kraftbereich zu. Die exakten physiologischen Mechanismen, die diese Veränderungen verursachen, sind bisher noch unklar. In aktueller Literatur lassen sich aber einige Erklärungsansätze finden. Es wird angenommen, dass mehrere sich überlappende Mechanismen involviert sind (Nijs et al., 2012).

Ein potenziell beitragender, schmerzmodulierender Mechanismus steht in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System. Naugle et al. (2012) schreiben dazu in ihrer kritischen Review, dass die neurophysiologischen Zentren zur Schmerzregulation und Blutdruckkontrolle in denselben Hirnregionen angesiedelt sind und über dieselben Neurotransmitter verfügen. Weiters tragen Studien zu dieser Annahme bei, bei denen in Verbindung mit gesteigerter Herzkreislaufaktivität während sowie nach Ausdauer- und Kraftbelastungseinheiten veränderte Schmerzwahrnehmungen beobachtet werden konnten (Ghione, 1996). Derzeit existiert jedoch kaum gesicherte Evidenz zu diesem Thema und die wenigen bestehenden Studien, die den direkten Zusammenhang zwischen Herzkreislaufaktivität und Schmerzwahrnehmung untersucht haben, zeigen zweifelhafte Ergebnisse (Koltyn & Umeda, 2006). Ring et al. (2008) vermuten aufgrund ihrer Studienergebnisse zu EIH einen möglichen Beitrag der Barorezeptoren, welche für die Blutdruckregulierung zuständig sind. Umeda et al. (2010) wiederum konnten in ihrer Untersuchung, ob unterschiedliche Blutdruckwerte die Effekte der veränderten Schmerzwahrnehmung durch körperliche Aktivität systematisch verändern können, keinen signifikanten Zusammenhang zeigen. Auch Umeda et al. (2009b) kamen bei ihrer Studie

zu der Schlussfolgerung, dass Blutdruckwerte nicht in durchgängigem Zusammenhang mit Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung stehen.

Laut Nijs et al. (2012) ist zu derzeitigem Forschungsstand auch die Rolle von Wachstumshormonen und -faktoren unklar. Demnach wird vermutet, dass sie Prozesse der bewegungsinduzierten Hypoalgesie sensibilisieren, aber nicht direkt daran beteiligt sind. Auch Katecholamine und Kortikosteroide wie Glukokortikoide mögen dabei eine induzierende Funktion haben (Nijs et al., 2012). Konkrete Studien zu diesen Zusammenhängen konnten jedoch nicht gefunden werden.

Der eigentliche wissenschaftliche Fokus bezüglich zugrundeliegender physiologischer Mechanismen schmerzbeeinflussender Effekte durch körperliche Aktivität liegt derzeit in der körpereigenen Schmerzmodulation. Es besteht die Annahme, dass durch Afferenzen aus der Muskulatur absteigende Bahnen im Zentralnervensystem aktiviert werden, die zur Schmerzhemmung beitragen. Diese Vermutung wurde schon vor 25 Jahren in einem heute vielfach zitierten Forschungsartikel diskutiert (Thorén et al., 1990). Darin wird erklärt, dass die schmerzreduzierenden Effekte dadurch zustande kommen, dass bei andauernden, wiederholten Muskelkontraktionen erhöhte afferente Entladung von mechanosensitiven Neuronen (A δ -Fasern oder C-Fasern) ausgelöst wird, was wiederum das endogene Opioidsystem aktiviert. Auch Hoeger Bement et al. (2009) liefern in ihrer Studie Hinweis darauf, dass auf diese Weise stimulierte afferente Neurone spinale und supraspinale Mechanismen der endogenen Schmerzmodulation aktivieren.

Aktuelle Forschungsarbeiten weisen dazu auf neurophysiologischer und molekularer Ebene auf unterschiedliche opioide und nicht-opioide Mechanismen hin. Bestehende Evidenz dazu soll im Folgenden dargestellt werden.

Endogene Opioide

Laut Koltyn et al. (2014) ist die meist geprüfte Hypothese für belastungsinduzierte Hypoalgesie, dass durch körperliche Betätigung die Freisetzung endogener Opioide gesteigert wird, welche sowohl peripher, spinal, als auch zentral zur körpereigenen Schmerzmodulation beitragen.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass körperliche Aktivität mit ausreichender Intensität und Dauer zu vermehrter Ausschüttung peripherer und zentraler endogener Opioide führt (Goldfarb & Jamurtas, 1997). Laut der kritischen Review von Naugle et al.

(2012) liefert die Tierforschung diesbezüglich einheitlichere Ergebnisse als die Humanforschung.

Bement & Sluka (2005) untersuchten die Aktivierung des endogenen Opioid-Systems bei Ratten in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie. Dabei wurde den Tieren durch Injektionen Muskelschmerz zugefügt, der zu mechanischer Hyperalgesie führte. Bevor die Ratten ein Belastungsprotokoll mit niedriger Intensität am Laufband absolvierten, wurde entweder der Opioidantagonist Naloxon oder Kochsalzlösung als Placebo verabreicht. Es konnte beobachtet werden, dass die mechanische Schmerzschwelle durch das Belastungsprotokoll stieg, dieser Effekt aber durch die Gabe von Naloxon abgeschwächt auftritt. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass es bei Ratten durch körperliche Aktivität mit niedriger Intensität zur Aktivierung des endogenen Opioid Systems kommt, wodurch mechanische Hyperalgesie aufgehoben werden kann. Zu ähnlichen Ergebnissen bei Ratten kommen Stagg et al. (2011), die nach moderater Ausdauerbelastung am Laufband veränderte thermale und mechanische Hypersensibilität bei experimentell erzeugtem, neuropathischen Schmerz beobachten konnten. Die Effekte der Belastungseinheiten konnten durch systematische intracerebroventrikuläre Gabe von Opioidrezeptorantagonisten umgekehrt und durch kontinuierliche Gabe von Naltrexon verhindert werden. Ebenso konnten erhöhte Werte an β -Endorphin und Enkephalin in Hirnregionen im Bereich der Medulla und dem periaqueduktalen Grau nachgewiesen werden – Areale, die für die körpereigene Schmerzmodulation eine wichtige Rolle spielen. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der durch Ausdaueraktivität reduzierte neuropathische Schmerz der erhöhten Ausschüttung von endogenen Opioiden zuzuschreiben ist. In einem weiteren Experiment an Ratten wurde erst kürzlich die Beteiligung der Opioidrezeptoren an der antinozizeptiven Wirkung unterschiedlicher Ausdauerbelastungsprotokolle untersucht (Galdino et al., 2014). Dabei wurde den Tieren kein experimenteller Schmerz zugefügt, sondern es wurden an der rechten Pfote die mechanischen Schmerzschwellen bestimmt. Um die Involvierung des endogenen Opioidsystems zu testen, wurde vor den Belastungseinheiten Naloxon verabreicht. Man kam zu dem Ergebnis, dass alle Belastungsprotokolle die Schmerzschwelle für bis zu fünfzehn Minuten erhöhen, diese Veränderungen durch die Verabreichung von Naloxon aber nicht beeinflusst werden. Dies deutet darauf hin, dass das endogene Opioid-System dabei nicht vorrangig an der schmerzreduzierenden Wirkung der Ausdaueraktivität beteiligt war.

Wie bereits erwähnt, ist auch die Studienlage in der Humanforschung zu dieser Thematik nicht konsistent. In einer Studie von Droste et al. (1991) scheiterte Naloxon an der

Beeinflussung der Schmerzschwellen von zehn gesunden Erwachsenen nach Belastungseinheiten unterschiedlicher Intensität. Die Schmerzschwellen wurden anhand elektrischer Stimulation bestimmt. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen β -Endorphinen im Plasma und reduzierter Schmerzwahrnehmung gezeigt werden. Diese Ergebnisse führen zu der Schlussfolgerung, dass die durch körperliche Aktivität reduzierten Schmerzschwellen in diesem Experiment nicht in direktem Zusammenhang mit der Endorphinkonzentration im Plasma stehen. Koltyn et al. (2014) kamen in ihrer Untersuchung bezüglich endogener opioider Mechanismen bei EIH zu ähnlichen Ergebnissen. Die Studie wurde an 58 Erwachsenen durchgeführt, davon 29 Frauen und 29 Männer im Durchschnittsalter von 21 Jahren. Schmerzschwellen und Bewertungen der Schmerzintensität wurden anhand von mechanischem Druck und Hitzereizen gemessen. Die Belastungseinheiten beinhalteten isometrische Muskelkontraktionen von drei Minuten mit einer Intensität von 25% der Maximalkraft. Davor wurden entweder Naltrexon oder ein Placebo verabreicht. An den Messparametern „Schmerzschwelle“ und „Schmerzintensitätsbewertung“ konnten signifikante Veränderungen gezeigt werden, die sich durch Naltrexon nicht beeinflussen ließen. Die Konzentration der zirkulierenden Opiode wurde jedoch nicht gemessen, es kann daher keine Aussage darüber getätigt werden, ob sich diese nach den Belastungseinheiten verändert haben. Nichtsdestotrotz weisen die Ergebnisse auf die Beteiligung nicht-opioider Mechanismen bei akuten Effekten isometrischer Muskelarbeit auf die Schmerzwahrnehmung hin.

Bei der Betrachtung der aktuellen Studienlage zu diesem Thema wird wieder einmal deutlich, dass aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns die Interpretation der Daten zu keinem eindeutigen Ergebnis führt. Die Studien bedienten sich unterschiedlicher Belastungsformen wie Ausdauer und Kraft sowie verschiedener Techniken zur Bestimmung der Messparameter, darunter mechanische, thermische oder elektrische Stimulation. Basierend auf derzeitigen Ergebnissen scheint es, als ob die akuten Effekte sportlicher Aktivität auf die Schmerzwahrnehmung zum Teil durch das endogene opioide System vermittelt werden, jedoch möglicherweise nicht vorrangig. Es konnte gezeigt werden, dass diese Effekte auch bei Gabe eines Opioidantagonisten ausgelöst werden, was auf die Beteiligung nicht-opioider Mechanismen hindeutet. In diesem Zusammenhang ist das endogene Cannabinoid-System näher zu betrachten.

Endogene Cannabinoide

Wie in Kapitel 2.2.2.4 Kortikale Schmerzverarbeitung und endogenes Schmerzkontrollsystem bereits erwähnt, lässt die Präsenz von Cannabinoid Rezeptoren in schmerzverarbeitenden Zentren des zentralen Nervensystems darauf schließen, dass die

Endocannabinoide AEA und 2-AG zur körpereigenen Schmerzmodulation beitragen. Laut Koltyn et al. (2014) existiert bedeutende wissenschaftliche Evidenz, die diese Annahme unterstützt. Ohno-Shosaku & Kano (2014) veröffentlichten vor Kurzem einen Artikel im Journal „Current Opinion in Neurobiology“, in dem sie die klinische Wichtigkeit der Endocannabinoide ansprechen. Es wird erklärt, dass das endocannabinoide System durch eine Vielzahl von physiologischen und umweltbedingten Faktoren reguliert werden kann. Zusätzlich konnten von einigen Untersuchern signifikant erhöhte Werte dieser Endocannabinoide nach körperlicher Aktivität nachgewiesen werden (Dietrich & McDaniel, 2004).

Laut Koltyn et al. (2014) stellen endocannabinoid vermittelte Mechanismen eine alternative Erklärung zum opioiden System dar. In ihrer oben beschriebenen Studie bezüglich endogener opioider Mechanismen bei EIH wurde den Probanden/innen vor und nach den Belastungseinheiten auch Blut abgenommen, um den Zusammenhang der Effekte der isometrischen Kraftbelastungen auf die Schmerzwahrnehmung mit endogenen Cannabinoiden zu untersuchen. Dabei wurde gemessen, dass die zwei Endocannabinoide AEA und 2-AG, sowie vier verwandte Lipide, nach den Belastungseinheiten signifikant anstiegen. Parallel dazu konnten erhöhte mechanische Schmerzschwellen, niedrigere Intensitätsbewertungen mechanischer Schmerzreize und reduzierte Schmerzintensitätsbewertungen bei zeitlich summierten Hitzereizen ermittelt werden. Zusätzlich wurde die Korrelation zwischen diesen Parametern und den Ergebnissen der Blutanalyse berechnet. Dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schmerzintensitätsbewertungen bei zeitlich summierten Hitzereizen und dem Cannabinoid AEA verwandten N-docsaehexaenoylethanolamine (DHEA) gezeigt werden. Diese Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen EHI und Endocannabinoidkonzentrationen nach isometrischen Belastungseinheiten hin. Bisher existiert jedoch nur eine limitierte Anzahl an wissenschaftlichen Untersuchungen bezüglich veränderter Schmerzwahrnehmung in Abhängigkeit von Endocannabinoidkonzentrationen während oder nach körperlicher Aktivität.

Galdino et al. (2013) untersuchten die Rolle des endocannabinoiden Systems bei der antinozizeptiven Wirkung von Ausdauerbelastung bei Ratten. Mechanische und thermische Schmerzschwellen wurden vor und nach den Belastungseinheiten auf dem Laufband in verschiedenen Zuständen ermittelt. Die Zustände unterschieden sich darin, dass einmal ein CB1- und CB2-Rezeptorantagonist verabreicht wurden und einmal ein Hemmer eines Enzyms, das Endocannabinoide metabolisiert. Nach der Ausdauerbelastung konnten sowohl eine signifikante Erhöhung der mechanischen und

thermischen Schmerzschwellen, als auch ein signifikanter Anstieg der Endocannabinoide AEA und 2-AG ermittelt werden. Die Verabreichung der CB1- und CB2-Rezeptorantagonisten blockierte die antinozizeptive Antwort nach der Ausdauerbelastung. Die Gabe des Hemmers des Enzyms, das Endocannabinoide verstoffwechselt, intensivierte und verlängerte den antinozizeptiven Effekt. Außerdem konnte nach der Belastung eine signifikant gesteigerte Expression von CB1-Rezeptoren in den Gehirnen der Ratten beobachtet werden, besonders in Regionen des PAGs. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Ausdauerbelastung durch die Aktivierung des endocannabinoiden Systems antinozizeptive Wirkung erzeugen kann.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam es in der Studie von Galdino et al. (2014), in der das Belastungsprotokoll Kraftbelastungseinheiten beinhaltete. Die CB1- und CB2-Rezeptorantagonisten verhinderten den antinozizeptiven Effekt der Belastungseinheit, und Gabe des Enzyminhibitors verlängerte und intensivierte den antinozizeptiven Effekt. Es konnten nach den Kräfteinheiten ebenso eine gesteigerte Rezeptorexpression und -aktivierung des Cannabinoid-Rezeptors CB1 in periaqueduktalen Regionen, sowie gesteigerte Endocannabinoidkonzentration im Plasma entdeckt werden. Aufgrund dieser Daten wird angenommen, dass einzelne Kraftbelastungseinheiten durch Aktivierung des endocannabinoiden Systems antinozizeptive Wirkung verursachen. Aufgrund dieser Erkenntnisse ergibt sich die Frage nach dem Ursprung der durch körperliche Aktivität gesteigerten Endocannabinoidkonzentrationen. Laut Koltyn et al. (2014) gibt es Hinweise, dass es der kontrahierende Muskel selbst ist. Zur Sicherung dieser Vermutung ist jedoch weitere Forschung zu dieser Fragestellung vonnöten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es aktuell unterstützende Evidenz für die Hypothese gibt, dass das endocannabinoide System bei akuten Effekten körperlicher Kraft- und Ausdauerbelastungen auf die endogene Schmerzmodulation eine wichtige Rolle spielt. Laut Koltyn et al. (2014) wäre es möglich, dass die Art der Belastung darüber entscheidet, ob opioide oder nicht-opioide Mechanismen aktiviert werden. Aktuell ist die Studienlage zu dieser Thematik jedoch zu limitiert, um die genauen Mechanismen aussagekräftig beschreiben zu können – vor allem in Bezug auf unterschiedliche Belastungsformen und Arten der Schmerzreizung. Naugle et al. (2012) fassen diesbezüglich in ihrer Review zusammen, dass die widersprüchlichen Ergebnisse dazu die Komplexität dieses Phänomens verdeutlichen und es sich wahrscheinlich um eine Kombination mehrerer Faktoren handelt.

2.6.2 Langfristig Anpassung der endogenen Schmerzkontrolle

Nach der Darstellung der aktuellen Forschungslage zu akuten Effekten von sportlicher Belastung auf die körpereigene Schmerzmodulation stellt sich die Frage nach längerfristiger Anpassung der endogenen Schmerzkontrolle bei regelmäßigen Belastungsreizen. Aufgrund der Ergebnisse, dass einzelne Belastungseinheiten bei gesunden Erwachsenen zu vorübergehenden Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung führen, ergibt sich die Vermutung, dass regelmäßige Belastungsreize längerfristige Anpassungserscheinungen bewirken.

Laut Tesarz et al. (2012) besteht grundsätzlich die Annahme, dass Athleten/innen eine veränderte Schmerzwahrnehmung haben. Dieser Glaube basiert jedoch primär auf Anekdoten von Athleten/innen, die trotz schwerer Verletzung Wettkämpfe meistern. In ihrer systematischen Review diskutieren Tesarz et al. (2012) anhand von fünfzehn Studien und 899 Probanden/innen die Frage, ob sich Athleten/innen in ihrer Schmerzwahrnehmung von normal aktiven Menschen unterscheiden. Dabei wird bestehende Evidenz bezüglich der Unterschiede in den Parametern Schmerzschwelle und Schmerztoleranz von experimentell induziertem Schmerz zwischen Athleten/innen und normal aktiven Probanden/innen zusammengefasst. Verglichen mit Studien zu akuten Effekten sportlicher Aktivität liegt der Unterschied in diesen Forschungsarbeiten darin, dass die Messparameter ohne vorgehende Belastungseinheit in Ruhe erfasst werden. Schließlich soll die generelle, langfristige Veränderung der Schmerzwahrnehmung untersucht werden. Die Autoren/innen akzeptierten Studien, in denen die Probanden/innen der Athletengruppe mindestens drei Stunden pro Woche ein Training oder einen Wettkampf absolvierten, darunter Sportarten aus dem Ausdauer-, Spiel-, Tanz- und Kraftbereich. Die Probanden/innen der Kontrollgruppe waren adäquat, wenn sie weniger als drei Stunden pro Woche sportlich aktiv waren und an keiner Art von organisiertem Sport teilnahmen. Da in der Wissenschaft keine standardisierte Definition für die Unterscheidung von Athlet/in und Nicht-Athlet/in existiert, wurde diese Grenze von drei Stunden pro Woche anhand Empfehlungen der WHO gesetzt. Laut World Health Organisation (2004) besteht Evidenz, dass mindestens 30 Minuten körperliche Betätigung in moderater Intensität an den meisten Tagen der Woche das Risiko mehrerer Krankheiten reduziert.

Als Ergebnis präsentierten sich teilweise Studien, die bei Athleten/innen höhere Schmerzschwellen beobachten konnten, verglichen zur Kontrollgruppe. Andere erhielten diesbezüglich jedoch keine signifikanten Ergebnisse. Ähnlich verhält sich die Studienlage

beim Parameter Schmerztoleranz, der entweder bei Athleten/innen höher oder gleich mit der Kontrollgruppe zu bemessen ist. Darauf basierend ziehen die Autoren/innen den Schluss, dass regelmäßiges sportliches Training die Schmerzwahrnehmung zu verändern scheint, es jedoch weitere Forschungsarbeit erfordert, um diese Vermutung gesichert behaupten und die verantwortlichen Mechanismen identifizieren zu können.

Ausgehend von diesen Erkenntnissen widmeten sich Geva & Defrin (2013) in ihrer Studie der Erforschung möglicherweise bestehender Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung und -modulation von Triathleten/innen und deren zugrundeliegenden Mechanismen. Sie argumentieren, dass Studien an Athleten eine gute Möglichkeit bieten, die langfristigen Auswirkungen auf die Schmerzwahrnehmung beim Gesunden zu untersuchen, da sie unter regelmäßigen Belastungsreizen stehen. Außerdem können Forschungsergebnisse zu diesem Thema grundlegende Erkenntnisse für die Weiterentwicklung von effektiven therapeutischen Trainingsprogrammen und Behandlungsrichtlinien für chronische Schmerzpatienten/innen liefern.

Laut Geva & Defrin (2013) basieren aktuell bestehende Daten bezüglich der Schmerzwahrnehmung von Athleten/innen auf der Auswertung der Messparameter Schmerzschwelle und Schmerztoleranz. Dabei handelt es sich um statische Messungen, welche die Schmerzwahrnehmung zu einem bestimmten Zeitpunkt beurteilen. Im Gegensatz dazu liefern dynamische Messungen, wie zeitliche Summation von noxischen Reizen und konditionierte Schmerzmodulation, aussagekräftigere Ergebnisse bezüglich der Adaptationsmechanismen des nozizeptiven Systems. Bei konditionierter Schmerzmodulation handelt es sich um ein aktuelles Forschungsparadigma (Gerhardt et al., 2014). Es wird angenommen, dass es die Effektivität der endogenen Schmerzkontrolle widerspiegelt (Yarnitsky, 2010). Basierend auf Untersuchungen bei chronischen Schmerzproblematiken, scheint konditionierte Schmerzmodulation ein voraussagender Parameter bezüglich akuter und chronisch post-operativer Schmerzen zu sein (Vaegter et al., 2014). Durch die Schmerzantwort auf zeitliche Summation von noxischen Reizen lassen sich Rückschlüsse auf zentrale Sensibilisierungsprozesse ziehen, wie im Zusammenhang mit neuroplastischen Veränderungen bereits erwähnt. Speziell zur Untersuchung langfristiger Effekte auf die zentrale Schmerzmodulation scheinen diese dynamischen Messparameter besser geeignet als statische Bewertungen. Während chronische Schmerzproblematiken mit mangelhafter Schmerzmodulation in Zusammenhang gebracht werden, besteht die Möglichkeit, dass regelmäßige sportliche Belastungen eine effizientere endogene Schmerzmodulation bewirken können (Tesarz et al., 2012).

In einer klinischen Studie an 36 gesunden Probanden/innen machten es sich Geva & Defrin (2013) zum Ziel, statische und dynamische Merkmale der Schmerzantwort bei Athleten zu evaluieren. Dabei unterzogen sich 19 Triathleten/innen und 17 Nicht-Athleten/innen Messungen der Schmerzschwelle, Schmerztoleranz, Schmerzintensitätswahrnehmung, der zeitlichen Summation von Schmerz und der konditionierten Schmerzmodulation. Schmerzschwelle und Schmerztoleranz wurden anhand experimenteller Hitzereize gemessen. Die Wahrnehmung der Schmerzintensität erfolgte bei Hitzereizen unterschiedlicher Stärke anhand der Visuellen Analogskala (VAS). Für die zeitliche Summation wurden die Probanden/innen instruiert, ihre Hand für 60 Sekunden in ein Kaltwasserbecken (12°C) zu tauchen. Währenddessen wurden sie nach der wahrgenommenen Schmerzintensität befragt, nämlich unmittelbar nach dem Eintauchen der Hand, nach 20 und 60 Sekunden. Konditionierte Schmerzmodulation wurde gemessen, indem die wahrgenommene Intensität eines noxischen Hitzereizes am Unterarm (Teststimulus) gemessen wurde und folgend mit der Intensität des gleichen Stimulus verglichen wurde, wenn gleichzeitig ein anderer noxischer Reiz (konditionierender Stimulus) appliziert wurde. Als Teststimulus wurde für zehn Sekunden ein Hitzereiz gesetzt, der VAS 7 entsprach. Der konditionierte Stimulus bestand darin, dass die Probanden/innen ihre kontralaterale Hand für 30 Sekunden in das Kaltwasserbecken tauchten. Nach 20 Sekunden des Eintauchens wurde der Teststimulus erneut gesetzt. Das Ausmaß der konditionierten Schmerzmodulation wurde über die Differenz der VAS-Angabe von erster und zweiter Messung berechnet.

Man kam zu den Ergebnissen, dass die Schmerzschwellen der Triathleten/innen denen der Probanden/innen aus der Kontrollgruppe ähnlich waren. Im Gegensatz dazu war die Schmerztoleranz der Triathleten/innen signifikant höher als die der Nicht-Triathleten/innen. Bei der zeitlichen Summation zeigten beide Untersuchungsgruppen einen ähnlichen Anstieg der Schmerzintensität, wobei die Intensitätsangaben der Triathleten/innen insgesamt signifikant niedriger waren. Bei der konditionierten Schmerzmodulation konnte in beiden Gruppen eine signifikante Veränderung der Schmerzintensität des Teststimulus abhängig vom konditionierenden Stimulus beobachtet werden. Das Ausmaß der Veränderung war in der Gruppe der Athleten/innen – verglichen mit der Kontrollgruppe – signifikant höher. Zusammengefasst weisen die Ergebnisse der Studie darauf hin, dass Triathleten eine höhere Schmerztoleranz besitzen, die Intensität überschwelliger Schmerzreize niedriger bewerten und stärkere konditionierte Schmerzmodulation aufweisen, als normal aktive Menschen.

Die Daten bezüglich erhöhter Schmerztoleranz verhalten sich laut Geva & Defrin (2013) konsistent mit vorangegangenen Studien an Athleten/innen. Auch dass kein Unterschied in den Schmerzschwellen beobachtet werden konnte, bestätigen die Ergebnisse vorangegangener Studien. Die individuelle Schmerzschwelle reflektiert die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente. Es macht durchaus Sinn, dass Athleten/innen sowie Nicht-Athleten/innen ähnlich dazu in der Lage sind, zwischen schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Reizen zu unterscheiden. Im Gegensatz dazu wird der Messparameter Schmerztoleranz der Fähigkeit und Bereitschaft zugeschrieben, eine gewisse Schmerzintensität zu ertragen. Dies zeichnet sich mehr durch affektiv-motivationale Aspekte aus und lässt eventuell Rückschlüsse auf das Schmerzverhalten von Athleten/innen im Alltag zu. Diese Merkmale scheinen auf besondere Eigenschaften von Athleten/innen in Bezug auf psychologische und kognitive Aspekte der Schmerzwahrnehmung hinzuweisen. Physiologische Parameter betreffend, wird die signifikant erhöhte konditionierte Schmerzmodulation bei Athleten/innen als Hinweis auf eine effizientere endogene Schmerzkontrolle gedeutet. Diese veränderte Schmerzmodulation von Triathleten/innen könnte laut Geva & Defrin (2013) womöglich mit psychologischen Aspekten zusammenhängen. Vorangehende Studien haben gezeigt, dass konditionierte Schmerzmodulation durch psychologische Faktoren wie Erwartung oder Aufmerksamkeit beeinflusst werden kann (Nir et al., 2012).

Es lässt sich zusammenfassen, dass die Ergebnisse für physiologische und psychologische Veränderungen bei Athleten/innen sprechen, die sie zu einer effizienteren Schmerzkontrolle gegenüber akuten Schmerzreizen befähigen. Die dafür verantwortlichen Mechanismen konnten bisher nicht konkret identifiziert werden. Es ist nicht geklärt, ob die effiziente Schmerzmodulation und erhöhte Schmerztoleranz angeboren oder erworben sind. Entscheiden sich diese Menschen aufgrund ihrer angeborenen Fähigkeiten dazu, diesen Sport zu betreiben oder sind diese Fähigkeiten eine Anpassung auf regelmäßig hohe, sowohl physische als auch psychische Belastungsreize? Um diese und weitere Fragen in Bezug auf die zugrundeliegenden Mechanismen einer langfristigen Anpassung der endogenen Schmerzkontrolle beantworten zu können, ist weitere Forschung in diesem Bereich notwendig (Geva & Defrin, 2013).

Außerdem kommt eine andere Studie zu diesem Thema, nämlich eine Untersuchung bezüglich Veränderungen der endogenen Schmerzmodulation bei Ausdauerathleten/innen, zu gegenteiligen Ergebnissen (Tesarz et al. 2013). Bei diesem Experiment kommt es in der Gruppe der Ausdauerathleten (N=25) zu signifikant reduzierter konditionierter Schmerzmodulation im Vergleich zur Kontrollgruppe (N=26).

Auch hier ziehen die Autoren/innen den Rückschluss auf eine veränderte endogene Schmerzmodulation bei Ausdauerathleten/innen, jedoch im Zusammenhang mit reduzierter Aktivierung des inhibierenden Systems und einer weniger effizienten Schmerzkontrolle.

Anhand der unterschiedlichen Forschungsergebnisse wird deutlich, dass wissenschaftliche Hinweise auf langfristige Anpassungen der endogenen Schmerzkontrolle bei regelmäßigen Belastungsreizen existieren, diese aber nicht ausreichend untersucht und verstanden sind, um eindeutige Aussagen zu erlauben. Für ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen ist zukünftige Forschung in diesem Bereich vonnöten.

2.6.3 Auswirkungen sportlicher Aktivität bei chronischen Schmerzen

Gerade im Umgang mit Schmerzproblematiken sind die Auswirkungen von sportlicher Aktivität auf die Schmerzsensibilität von bedeutendem Interesse. Um die therapeutische Wirksamkeit von körperlicher Aktivität zu optimieren und sie als Methode des Schmerzmanagements argumentieren zu können, ist ein umfassendes Verständnis zu dieser Thematik wesentlich. Im folgenden Kapitel soll diesbezüglich auf die Auswirkungen sportlicher Aktivität bei chronischem Schmerz eingegangen werden.

Naugle et al. (2012) widmen sich in ihrer kritischen Review der Frage nach akuten Effekten von körperlicher Aktivität bei Menschen mit chronischen Schmerzen. Dabei werden Studien diskutiert, die anhand der Messparameter Schmerzschwelle und Schmerztoleranz die Veränderungen der Schmerzwahrnehmung auf experimentelle Schmerzreize während und nach körperlichen Belastungseinheiten untersuchen. Der Publikationszeitraum der verwendeten Experimente liegt zwischen 2001 und 2011. Es handelt sich dabei um Forschungsarbeiten im Ausdauer- und Kraftbereich.

Ausdauer

Bezüglich veränderter Schmerzwahrnehmung nach Ausdauerbelastungseinheiten werden fünf Studien beleuchtet, die dieses Phänomen bei Menschen mit bestehender chronischer Schmerzproblematik untersuchten. Die Art der zugrundeliegenden Pathologie war dabei sehr unterschiedlich. Newcomb et al. (2011) und Vierck et al. (2001) untersuchten Probanden/innen mit bestehender Fibromyalgie, Meeus et al. (2010) verglichen die Veränderungen zwischen Patienten/innen mit chronischem Fatigue-Syndrom und Patienten/innen mit chronischem Rückenschmerz. Auch Hoffman et al. (2005) widmeten sich der veränderten Schmerzwahrnehmung nach Ausdauerbelastungen bei

Probanden/innen mit chronischem Rückenschmerz. Die verwendeten Belastungsprotokolle unterscheiden sich teils in hohem Maße. Die Belastungsdauer reicht dabei von elf bis dreißig Minuten und die Belastungsintensität von extensiv bis intensiv. Zur Schmerzstimulation wurden am häufigsten mechanische Schmerzreize gesetzt, bei zwei Studien Hitzeschmerzreize.

Wie nicht anders zu erwarten, sind die Daten dieser Studien aufgrund des verschiedenartigen Patientenlientels und der unterschiedlichen Studiendesigns schwer miteinander zu vergleichen. Allein die beiden Studien bezüglich Auswirkungen von Ausdauerbelastungen bei bestehender Fibromyalgie zeigen konträre Ergebnisse. Vierck et al. (2001) untersuchten den Effekt von kurzen intensiven Belastungseinheiten auf dem Laufband anhand zeitlicher Summation von Hitzereizen. Dabei konnte im Vergleich zu gesunden Probanden/innen bei Patienten/innen mit Fibromyalgie gesteigerte Schmerzempfindung gezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnten Newcomb et al. (2011) bei 21 Frauen mit Fibromyalgie signifikante hypoalgetische Effekte nach 20 Minuten Radergometer mit selbstgewählter Intensität beobachten. Basierend auf diesem Experiment empfehlen die Autoren/innen, dass Patienten/innen mit Fibromyalgie bei der Wahl ihrer Trainingsintensität mitentscheiden sollen. Meeus et al. (2010) vergleichen die Veränderung der mechanischen Schmerzschwelle von Patienten/innen mit chronischem Fatigue-Syndrom und chronischem Rückenschmerz mit denen von gesunden Probanden/innen. Das Belastungsprotokoll beinhaltete eine 22- bis 29-minütige Ausdauerbelastungseinheit am Radergometer mit stufenweise gesteigerter Wattzahl von 20 bis 130. Danach zeigten die Messungen höhere Schmerzschwellen sowohl bei gesunden Probanden/innen, als auch bei denen mit chronischem Rückenschmerz. Bei Patienten/innen mit chronischem Fatigue-Syndrom konnten wiederum niedrigere Schmerzschwellen nachgewiesen werden. Die Autoren/innen schlussfolgern, dass diese Ergebnisse bei Patienten/innen mit chronischem Fatigue-Syndrom auf eine abnorme zentrale Schmerzverarbeitung bei Ausdauerbelastung hinweisen könnten. Dadurch könnte sich die Durchführung von Ausdauereinheiten als kontraproduktiv auswirken. Die Probanden/innen mit chronischem Rückenschmerz profitierten jedoch von der Ausdauerbelastung im Sinne eines hypoalgetischen Effektes. Auch Hoffman et al. (2005) konnten bei Patienten/innen mit chronischem Rückenschmerz nach 25-minütiger Ausdauereinheit am Radergometer (5 Minuten mit 50% VO₂max und 20 Minuten mit 70% VO₂max) von signifikant reduzierten Schmerzintensitätsbewertungen berichten. Dieser Effekt war auch noch 30 Minuten nach der Belastungseinheit aufrecht. Daraus lässt sich ableiten, dass sich die Schmerzwahrnehmung von Patienten/innen mit chronischem

Rückenschmerz durch Ausdauerbelastungseinheiten von 30 Minuten positiv beeinflussen lässt (Hoffman et al., 2005).

Kraft

Vergleichbar mit Forschungsarbeiten zu veränderter Schmerzwahrnehmung durch Ausdauerbelastung, ist die Studienlage für Menschen mit chronischer Schmerzproblematik auch im Kraftbereich in beschränktem Maß vorhanden. Naugle et al. (2012) diskutieren anhand von vier Studien die hypoalgetischen Effekte von isometrischen Kraftbelastungen bei Menschen mit chronischem Schmerz. Die Art der Schmerzpathologie war bei allen dieser vier Studien die gleiche, nämlich Fibromyalgie. Eine Forschungsarbeit widmete sich zusätzlich Patienten/innen mit chronischen Muskelschmerzen im Schulterbereich (Lannersten & Kosek, 2010). Die Belastungsprotokolle variierten in der Belastungsdauer von drei bis fünf Sekunden (Hoeger Bement et al., 2011) bis zu fünf Minuten (Lannersten & Kosek, 2010) und in der Belastungsintensität von 15% (Kadetoff & Kosek, 2007) bis 100 % der Maximalkraft (Hoeger Bement et al., 2011). Schmerzreize wurden hauptsächlich mechanisch gesetzt, nur eine Studie verwendete Hitze (Staud et al., 2005).

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen die Tendenz, dass isometrische Kraftbelastungen die Schmerzsensibilität bei Menschen mit chronischen Schultermuskelschmerzen reduziert, sie jedoch bei Patienten/innen mit Fibromyalgie verstärkt (Naugle et al., 2012). Bei chronischen Schmerzen im Schulterbereich konnten Lannersten & Kosek (2010) zeigen, dass die isometrische Kontraktion des schmerzhaften Muskels die Schmerzschwellen reduziert, diese sich jedoch bei isometrischer Muskelarbeit eines entfernten Muskels erhöhen. Laut Naugle et al. (2012) gibt dies einen wichtigen Hinweis darauf, dass die Beanspruchung nichtschmerzhafter Muskeln bei Menschen mit regionalen chronischen Schmerzen zu hypoalgetischen Effekten führen kann. Gezielt dosierte Kraftbelastung nichtschmerzhafter Muskeln kann somit als effektive Methode zur vorübergehenden Schmerzlinderung in Betracht gezogen werden kann. Nijs et al. (2012) erklären dies durch generalisierte endogene Algesie. Um dies als gesichert betrachten zu können, bedarf es dahingehend jedoch noch zukünftiger Forschung.

Die zu beobachtenden Effekte von isometrischen Kraftbelastungseinheiten bei Patienten/innen mit Fibromyalgie waren hauptsächlich von hyperalgetischer Natur. Lannersten & Kosek (2010) berichten in diesem Zusammenhang von fehlender Aktivierung der schmerzhemmenden Mechanismen. Auch Staud et al. (2005) interpretieren die hyperalgetischen Effekte nach isometrischen Kraftbelastungen bei

Patienten/innen mit Fibromyalgie als veränderte zentrale Schmerzmodulation. Ob dies an mangelhafter absteigender Schmerzhemmung oder an übermäßiger Aktivierung aufsteigender nozizeptiver Afferenzen liegt, beziehungsweise an einer Kombination aus beidem, soll in zukünftiger Forschungsarbeit herausgefunden werden. Auch die Hypothese von Naugle et al. (2012), dass im Gegensatz zu gesunden Individuen, bei Menschen mit Fibromyalgie nur niedrige bis moderate Intensitäten zu hypoalgetischen Effekten führen mögen, erfordert weitere Studien zu dieser Thematik.

Zusammenfassung: Auswirkungen sportlicher Aktivität bei chronischen Schmerzen

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die derzeitige Forschungslage bezüglich belastungsinduzierter hypoalgetischer Effekte bei chronischen Schmerzen und deren Mechanismen noch mangelhaft ist. Aus bestehenden Studien lassen sich vereinzelt Tendenzen ablesen. Es scheint, als ob gewisse Patientengruppen von sportlicher Aktivität profitieren. Wissenschaftliche Evidenz existiert dahingehend für Menschen mit lokalen chronischen Schmerzen wie Myalgie im Schulterbereich (Lannersten & Kosek, 2010), chronischen Rückenschmerzen (Van Middelkoop et al., 2010) und chronischen Nackenschmerzen (Teasell et al., 2010). Bei anderen Schmerzproblematiken, wie beispielsweise Fibromyalgie und dem chronischen Fatigue-Syndrom, scheint sportliche Belastung jedoch teilweise gegenteilige Effekte auszulösen (Naugle et al., 2012). Um diese Tendenzen abzusichern, bedarf es weiterführender Forschung in diese Richtung.

Auch die zugrundeliegenden Mechanismen sind derzeit nicht geklärt. Es ist unklar, ob die therapeutische Wirksamkeit von sportlicher Aktivität bei chronischen Schmerzen dem direkten Einfluss auf die endogene Schmerzmodulation zuzuschreiben ist. Basierend auf aktuellen Forschungsergebnissen besteht die theoretische Vermutung, dass sportliche Aktivität tatsächlich Einfluss auf die zentrale Sensibilisierung von Schmerz hat (Nijs et al., 2012). Diese Hypothese ist jedoch noch nicht mit ausreichender wissenschaftlicher Evidenz abgesichert. Außerdem konnten in aktueller Literatur keine konkreten Ergebnisse bezüglich langfristiger Auswirkungen auf die Schmerzmodulation durch regelmäßige Bewegungsreize bei Menschen mit chronischen Schmerzen gefunden werden. Auch dahingehend bestehen offene Fragen für zukünftige Forschung.

2.6.3.1 Gezielter Einsatz von Bewegung und Sport bei chronischem Schmerz

In Anbetracht der teilweise widersprüchlichen Evidenz im Hinblick auf die Auswirkungen sportlicher Aktivität bei chronischen Schmerzpathologien, stellt sich die Frage, ob Trainingstherapie in diesem Zusammenhang immer sinnvoll ist. Laut Nijs et al. (2012) soll die Wichtigkeit von Bewegung und Sport als Behandlungsmaßnahme bei chronischen

Schmerzen jedoch nicht zur Debatte stehen. Die Daten der erwähnten Studien beruhen auf Untersuchungen bezüglich akuter Effekte einzelner Belastungseinheiten. Ergebnisse, die bei bestimmten chronischen Schmerzproblematiken auf mangelhafte endogene Algesie bei sportlicher Aktivität hinweisen, widersprechen also nicht der klinischen Evidenz, die den Einsatz von Trainingsprogrammen als therapeutische Intervention befürwortet. Wie bereits erwähnt, besteht gesicherte Evidenz für aktive Trainingsprogramme als effektive Behandlungsmaßnahme für eine Vielzahl von chronischen Schmerzproblematiken, darunter chronische muskuloskelettale Schmerzen, chronische Fatigue-Syndrom, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, Fibromyalgie, chronische Rücken- und Nackenschmerzen (Nijs et al., 2012). Der klinische Einsatz und Nutzen von Bewegung und Sport bei chronischen Schmerzen soll also nicht länger in Frage gestellt werden.

Andererseits sollen die Ergebnisse, die auf hyperalgetische Effekte und Verstärkung der Symptome durch sportliche Aktivität bei gewissen Patientengruppen hinweisen, nicht ignoriert werden. Im Gegenteil, das erhöhte Verständnis der Risiken einer teilweise mangelhaften endogenen Schmerzmodulation bei gewissen chronischen Schmerzproblematiken soll einem verbesserten klinischen Einsatz von Bewegung und Sport als Behandlungsmaßnahme zu Gute kommen. Durch sportliche Aktivität kann es zur Ausschüttung von Substanzen kommen, die zu erhöhtem nozizeptiven Input beitragen, beispielsweise Laktat. Eine mangelhafte endogene Schmerzkontrolle bedeutet höhere Anfälligkeit auf solche potenziell nozizeptive Reize nach der Belastung. Auch das Risiko der Verstärkung der Symptome einer bestehenden Schmerzproblematik darf nicht außer Acht gelassen werden. Diese veränderte Schmerzmodulation bei Bewegungsreizen könnte auch eine Erklärung für schlechte Compliance von Schmerzpatienten/innen bei Bewegungsprogrammen darstellen (Nijs et al., 2012). Diese Erkenntnisse verdeutlichen die Wichtigkeit von individuell angepassten Bewegungsprogrammen und kompetenter Betreuung von Patienten/innen mit chronischen Schmerzproblematiken. Ein Grundverständnis von physiologischen und pathophysiologischen Schmerzmechanismen und die darauf basierende, reflektierte Übertragung in die Praxis sind dabei von bedeutender Wichtigkeit.

Nijs et al. (2012) erläutern einige praktische Richtlinien, die bei der Durchführung von Bewegungsprogrammen mit Patienten/innen mit chronischen Schmerzen berücksichtigt werden sollen. Grundsätzlich soll darauf geachtet werden, dass die Bewegung Spaß macht und keine Qual für die Betroffenen darstellt. In diesem Zusammenhang ist die Wichtigkeit positiver Emotionen während des Trainings zur Begünstigung zentraler

Verarbeitungsprozesse zu erwähnen. Die Trainingsinhalte mit den Patienten/innen abzusprechen ist eine gute Möglichkeit, sie aktiv in den Prozess der Trainingsgestaltung miteinzubeziehen. Die Inhalte des Trainingsprogrammes sollen schließlich auf ihre individuellen Bedürfnisse abgestimmt sein und ihnen das Gefühl geben, selbst entscheiden zu können. Vor allem zu Beginn des Trainingsprogrammes kann es während und nach dem Training kurzfristig zu erhöhtem Schmerz kommen, auf Dauer muss dies auf jeden Fall vermieden werden. Symptome und deren Veränderungen müssen genau dokumentiert werden. Sollte es zu Verstärkung der Symptome kommen, muss das Trainingsprogramm dementsprechend verändert und angepasst werden. Dabei spielt auch eine individuelle Pausengestaltung eine wichtige Rolle. Ausdauersport und Training der motorischen Kontrolle sind exzentrischem und isometrischem Krafttraining vorzuziehen, denn durch intensive Muskelbelastung kann die Erregbarkeit des zentralen Nervensystems gesteigert werden. Das Training der motorischen Kontrolle gewinnt in aktueller Literatur im Zusammenhang mit chronischen Schmerzproblematiken zunehmend an Bedeutung. Nijs et al. (2014) diskutieren die Wichtigkeit des Miteinbeziehens von zentralen Verarbeitungsmechanismen bei der Behandlung von chronischen Schmerzen. Als moderne neurowissenschaftliche Herangehensweise bei chronischem Rückenschmerz empfehlen sie eine Kombination aus Schmerzaufklärung und gezieltem Training der motorischen Kontrolle. Das Potenzial der Wissensvermittlung rund um die Themen Schmerz und Patientenschulung in Bezug auf Strategien des Schmerzmanagements als wichtige therapeutische Maßnahme wird in Fachkreisen zunehmend diskutiert und als wichtiger Baustein in der Behandlung von chronischen Schmerzen erkannt (Butler & Moseley, 2005).

3 Schlussteil

Nachdem im Hauptteil die zentrale Fragestellung nach den relevanten Aspekten des Phänomens Schmerz in der sportwissenschaftlichen Praxis vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstands in Kapiteln und Unterkapiteln bearbeitet wurde, soll der Schlussteil nun die Ergebnisse zusammenfassen und damit die in der Einleitung formulierten Forschungsfragen beantworten. Basierend darauf werden in der Diskussion Möglichkeiten der Sportwissenschaft im Umgang mit Schmerzproblematiken aufgezeigt. Abschließend werden im Ausblick daraus resultierende weitere Fragestellungen aufgeworfen.

3.1 Ergebnisse

3.1.1 Was ist Schmerz?

Die im Hauptteil erarbeiteten Ergebnisse bringen zum Ausdruck, dass es sich bei Schmerz um ein komplexes Phänomen handelt. Es bezeichnet eine subjektive Wahrnehmung, die nicht mit der Aktivität des nozizeptiven Systems gleichgesetzt werden kann. Ein Reiz wird erst durch die individuelle Bewertung zum Schmerz. Zu dieser Bewertung tragen Faktoren wie Aufmerksamkeit, Erwartung, Angst oder Erfahrung bei. Das subjektive Schmerzerlebnis als multidimensionales Geschehen unterliegt demnach nicht nur sensorisch-diskriminativen, sondern auch kognitiv-evaluativen und affektiv-motivationalen Einflüssen. Diese verschiedenen Dimensionen zeigen, dass dieses Phänomen neben neurophysiologischen Aspekten auch psychische und soziale Faktoren miteinschließt – vor allem im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen.

3.1.2 Schmerzphysiologie und -pathophysiologie

In Bezug auf die neurophysiologischen Prozesse ist das nozizeptive System für die Aufnahme und Verarbeitung noxischer Reize zuständig. Es umfasst Strukturen des peripheren und zentralen Nervensystems. Nozizeptoren sind sensorische Rezeptoren, die auf die Detektion von potenziell oder aktuell gewebeschädigenden Reizen spezialisiert sind. Sie kodieren und übermitteln noxische mechanische, noxische thermische und noxische chemische Reize aus den Körperstrukturen über die Hinterwurzel ins zentrale Nervensystem. Im Hinterhorn bilden sie Synapsen zu nozizeptiven Rückenmarkszellen, die entweder als Interneurone mit kurzen Axonen in spinalen Reflexbögen auf benachbarte Nervenzellen projizieren, oder mit aufsteigenden Axonen über Leitungsbahnen des Rückenmarks zu supraspinalen Strukturen aufsteigen. Dort zählen neben dem Hirnstamm und Thalamus weitreichende kortikale Strukturen sowie

verschiedene Anteile des limbischen Systems zu den supraspinalen Strukturen der nozizeptiven Informationsverarbeitung. Im Bereich des Hirnstamms spielt die *Formatio reticularis* eine wichtige Rolle bei der Vermittlung motorischer, vegetativer und affektiver Funktionen im nozizeptiven System. In der *Medulla oblongata* werden erlernte Rückzugs- und Schutzreaktionen organisiert und sie scheint an der Vermittlung von vegetativen Reaktionen und affektiv-motivationaler Verarbeitung von Schmerz beteiligt zu sein. Von der *Formatio reticularis* geht eine weiterführende Aktivierung in subkortikale und kortikale Strukturen aus. Dabei ist der Thalamus eine wichtige Umschaltstation sensorischer Information auf dem Weg zu den kortikalen Arealen und wird auch als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet. Im thalamokortikalen System finden unterschiedliche Schritte der Informationsverarbeitung statt, wodurch Informationen gezielt und aufmerksamkeitsabhängig an spezifische Regionen der Großhirnrinde weitergeleitet werden. Die Aktivierung des thalamokortikalen Systems führt zur bewussten Schmerzempfindung mit ihren verschiedenen Dimensionen. Die an der Entstehung der sensorisch-diskriminativen, affektiv-motivationalen und kognitiv-evaluativen Schmerzdimension beteiligten Bahnen und Areale werden als thalamokortikales nozizeptives System bezeichnet. Es zeigt sich, dass daran ein weit verzweigtes Netzwerk kortikaler Strukturen beteiligt ist, unter anderem der somatosensorische Kortex, der Inselkortex, der posteriore parietale Kortex, der anteriore zinguläre Kortex und der präfrontale Kortex. Nach der Gesamtbewertung des Schmerzes auf kortikaler Ebene kommt es über die absteigenden Bahnen zur endogenen Schmerzmodulation, bei der vor allem das periaquäduktale Grau, der Nucleus raphe magnus und der Locus coeruleus eine wichtige Rolle spielen. Über diese absteigenden Bahnen nimmt das Gehirn Einfluss auf Vorgänge im Rückenmark, die sich wiederum auf aufsteigende Prozesse auswirken. Das körpereigene Schmerzmodulationssystem beeinflusst die Verarbeitung nozizeptiver Reize und die daraus resultierende Schmerzempfindung sowohl inhibierend, als auch aktivierend. Dabei sind auf molekularer Ebene endogene Opiode und Cannabinoide von wesentlicher Bedeutung.

Zwischen dem Einwirken eines gewebeschädigenden oder potenziell gewebeschädigenden Reizes und der Schmerzwahrnehmung läuft also eine komplexe, neurophysiologische und biochemische Funktionskette ab, die sich in die vier Teilprozesse Transduktion, Transmission, Modulation und Perzeption unterteilen lässt. Durch die Transduktionsmechanismen in Nozizeptoren geschieht die Umwandlung von mechanischen, thermischen und chemischen Reizen in elektrische Potenziale. Für die Aufnahme dieser Reize sind Nozizeptoren mit speziellen Molekülkomplexen ausgestattet. Die Erregung von Nozizeptoren durch noxische Reize entsteht durch Aktivierung von

Ionenkanälen und Rezeptoren in ihren sensorischen Endigungen. Aus verschiedenen Zellen im Gewebe werden Mediatoren freigesetzt, die auf diese Rezeptoren und Ionenkanäle wirken. Einige dieser Transduktionsmechanismen sind auf molekularer Ebene derzeit noch nicht zur Gänze erforscht. Dabei ist die Wichtigkeit der Genforschung im Zusammenhang mit dem Phänomen Schmerz zu erwähnen. Die Analyse von Mutationen und Polymorphismen, die zu Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung führen, können zur Identifizierung relevanter Strukturen auf molekularer Ebene beitragen. Dabei wird in aktueller Literatur dem Gen SCN9A große Aufmerksamkeit geschenkt. Es kodiert für den spannungsabhängigen Natriumkanal Nav1 und dürfte vor allem für akuten mechanischen und Entzündungsschmerz verantwortlich sein. Es konnte die genetische Basis struktureller Regionen identifiziert werden, die für die normale Funktion des Natriumkanals Nav1.7 wichtig sind.

Neben genetisch bedingten Schmerzstörungen sind als klinisch relevante Schmerzen der pathophysiologische Nozizeptorschmerz, der neuropathische Schmerz und der chronische Verlauf von Schmerzen zu nennen. Diese entstehen nicht nur durch die physiologische Aktivierung des nozizeptiven Systems, sondern dabei spielen Prozesse der Neuroplastizität eine entscheidende Rolle. Typische Erscheinungsformen klinisch relevanter Schmerzen sind Hyperalgesie, Allodynie und Ruheschmerz. Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz, der auch als Entzündungsschmerz bezeichnet wird, entsteht durch die Erkrankung eines Organs oder die Verletzung von Gewebe. Im Gegensatz dazu entsteht neuropathischer Schmerz durch Schädigung oder Erkrankung von Nervenzellen oder Nervenfasern. Beim chronischen Verlauf von Schmerzen entfernt man sich in aktueller Literatur zunehmend von der Relevanz des Zeitfaktors. Basierend auf neueren Forschungsergebnissen zur Neuroplastizität des Nervensystems wird Schmerz als chronisch bezeichnet, wenn er über die Heilungsphase einer Verletzung hinaus besteht. Das entscheidende Schlüsselkriterium ist also nicht die Schmerzdauer an sich, sondern das Andauern des Schmerzes, das mit der zugrunde liegenden Gewebsschädigung nicht mehr in Zusammenhang gebracht werden kann. In diesem Fall besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen Nozizeption und Schmerz. Die Schmerzen sind dann weniger als Ausdruck einer pathologischen Schädigung zu verstehen, sondern als ein komplexes Geschehen, bei dem neben nozizeptiv-sensorischen auch psychologische und soziale Faktoren eine vordergründige Rolle spielen.

Den klinisch relevanten Schmerzen liegen pathophysiologische Schmerzmechanismen zugrunde, die sich in periphere und zentrale Mechanismen teilen lassen. Bei peripheren Mechanismen von Entzündungsschmerzen leisten Entzündungsmediatoren einen

wesentlichen Beitrag. Sie werden im entzündeten Gewebe von verschiedenen Entzündungszellen, Thrombozyten sowie aus dem Plasma freigesetzt und sensibilisieren Nozizeptoren. Bei neuropathischen Schmerzen ist vor allem die Bildung ektooper Entladungen ausschlaggebend. Dabei werden Aktionspotenziale in den betroffenen Nervenfasern nicht nur durch Rezeptorpotenziale in der sensorischen Endigung ausgelöst, sondern auch direkt an der geschädigten Stelle, in einem Neurom oder in der Hinterwurzelganglienzelle selbst. Zentrale Mechanismen klinischer Schmerzen sind mit Begriffen der Neuroplastizität zu erklären. So können wiederholte Schmerzreize zu kortikalen Lernprozessen führen. Eine Veränderung der Somatotopie, wobei gewisse Hirnareale für andere sensorische Afferenzen als ursprünglich eingesetzt werden, wird als kortikale Reorganisation bezeichnet. Bei der zentralen Sensibilisierung wird die Empfindlichkeit der nozizeptiven Neurone im Zentralnervensystem erhöht.

3.1.3 Die wichtigsten Schmerzmittel und ihr Einsatz im Sport

Als grundsätzliches Handlungsschema der medikamentösen Schmerztherapie hat sich die Systematik des WHO-Stufenschemas bewährt. Basierend auf ihrer Wirkungsweise lassen sich Schmerzmittel in opioide und nicht-opioide Analgetika unterscheiden. Ko-Analgetika können ihre Wirksamkeit verstärken oder unerwünschte Nebenwirkungen abschwächen. Schmerzmittel, die nicht mit Opioidrezeptoren interagieren, werden unter der Bezeichnung „nicht-opioide Analgetika“ zusammengefasst. Die meisten dieser Substanzen wirken zusätzlich antipyretisch und/oder antiphlogistisch. Darunter stellen NSARs (nichtsteroidale Antirheumatika) eine Gruppe chemisch heterogener Pharmaka dar, die durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) die Bildung von Prostaglandinen inhibieren. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von NSARs gehören Effekte im Bereich des Magen-Darm-Traktes und Funktionseinschränkungen der Niere. Der Überbegriff für Substanzen, die ihre Wirkung durch Bindung an Opioid-Rezeptoren entfalten, ist Opioide. Die meisten eingesetzten Opioide, wie zum Beispiel Morphin, aktivieren μ -Rezeptoren und wirken modulatorisch hemmend auf zentrale nozizeptive Neurone. Basierend auf aktuellen Untersuchungen ist der Einsatz von Schmerzmitteln nicht nur im Leistungssport, sondern teilweise auch im Breitensport weit verbreitet. Grundsätzlich ist die Anwendung von Analgetika vor oder während sportlicher Belastung weder medizinisch, noch sportlich zu befürworten. Bei chronischen Schmerzproblematiken kann es jedoch sinnvoll sein, zentral ansetzende Wirkstoffe mit sportlicher Aktivität zu kombinieren.

3.1.4 Welche Auswirkungen haben Bewegung und Sport auf das Phänomen Schmerz?

Die Erforschung der Auswirkungen von Bewegung und Sport auf das Phänomen Schmerz hat sich in zwei grobe Richtungen entwickelt. Aktuell werden größtenteils akute Effekte von sportlicher Aktivität auf die Schmerzwahrnehmung untersucht. Dazu existieren Ergebnisse sowohl von gesunden Erwachsenen, als auch von Menschen mit unterschiedlichen Schmerzproblematiken. Ein kleinerer Teil der bestehenden Evidenz gibt Aussage über längerfristige Anpassungserscheinungen der endogenen Schmerzkontrolle auf regelmäßige Belastungsreize.

Bezüglich akuter Effekte bei Erwachsenen wurden unterschiedliche Belastungsformen untersucht, beispielsweise Laufen und Radfahren im Ausdauerbereich, sowie dynamische und isometrische Muskelarbeit im Kraftbereich. Aufgrund der unterschiedlichen methodischen Ansätze der Studien zu dieser Thematik sind die Ergebnisse nicht immer konsistent, und es konnten noch keine optimalen Belastungsparameter bestimmt werden. Ebenso sind die verantwortlichen Mechanismen für die bewegungsinduzierte Hypoalgesie noch kaum erforscht.

Anhand aktueller Forschungsarbeiten kann gesagt werden, dass Ausdauereinheiten mit bestimmter Intensität und Dauer die Schmerzsensibilität gesunder Erwachsener vorübergehend reduzieren können. Dabei scheinen vor allem hohe Intensitäten von mindestens 75%, die länger als zehn Minuten andauern, dies zu ermöglichen. Ergebnisse zu isometrischer Muskelarbeit geben Hinweis auf einen generalisierten, den ganzen Körper betreffenden Effekt reduzierter Schmerzsensibilität. Zum derzeitigen Wissensstand wird vermutet, dass die deutlichsten Veränderungen durch längere Belastungseinheiten von mindestens fünf Minuten mit niedriger bis moderater Intensität von 25 bis 50% der Maximalkraft zu erreichen sind. Der Datenbestand zu dynamischen Kraftbelastungen ist sehr limitiert; es wird aber vermutet, dass es auch dadurch zu Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung kommen kann. Die exakten physiologischen Mechanismen, die diese Veränderungen verursachen, sind bisher noch unklar. In aktueller Literatur lassen sich einige Erklärungsansätze finden, wobei der Fokus auf der körpereigenen Schmerzmodulation liegt. Dabei scheinen unterschiedliche endogene opioide und cannabinoide Mechanismen involviert zu sein.

Neben akuten Effekten einzelner Belastungseinheiten besteht wissenschaftliche Evidenz dafür, dass regelmäßige Belastungsreize längerfristige Anpassungserscheinungen der

endogenen Schmerzkontrolle bewirken. Ergebnisse von Untersuchungen an Athleten weisen darauf hin, dass diese durch physiologische und psychologische Veränderungen eine erhöhte Schmerztoleranz und effizientere Schmerzmodulation aufweisen, als normal aktive Menschen. Die Ergebnisse dazu sind jedoch teils widersprüchlich, und es erfordert weitere Forschungsarbeit, um diese Vermutung gesichert behaupten zu können bzw. die verantwortlichen Mechanismen zu identifizieren.

Aufgrund der wissenschaftlichen Theorien neuroplastischer Prozesse bei Schmerzproblematiken, die zu zentraler Sensibilisierung und veränderter endogener Schmerzmodulation führen, sind in diesem Zusammenhang die Auswirkungen von sportlicher Aktivität und ihre Mechanismen von bedeutendem Interesse. Der aktuelle Wissensstand ist diesbezüglich noch mangelhaft; es scheint aber, dass bei gewissen Patientengruppen durch gezielte Belastungsreize positive Effekte auf die Schmerzsensibilität zu erzielen sind. Wissenschaftliche Evidenz existiert dahingehend für Menschen mit lokalen chronischen Schmerzen wie Myalgie im Schulterbereich, chronischen Rückenschmerzen und chronischen Nackenschmerzen. Bei anderen Schmerzproblematiken, wie beispielsweise Fibromyalgie und dem chronischen Fatigue-Syndrom, scheint sportliche Belastung wiederum teilweise gegenteilige Effekte auszulösen. Um diese Tendenzen abzusichern und die zugrundeliegenden Mechanismen der Auswirkungen von sportlicher Aktivität bei Schmerzproblematiken zu klären, bedarf es weiterführender Forschung.

Die teils mangelnde und widersprüchliche Evidenz bezüglich der Auswirkungen von Bewegung und Sport auf das Phänomen Schmerz soll die therapeutische Wirksamkeit von sportlicher Aktivität und die Wichtigkeit des Einsatzes von Trainingsprogrammen als Behandlungsmaßnahme bei chronischen Schmerzen keinesfalls in Frage stellen. Im Gegenteil: Diese Erkenntnisse verdeutlichen die Wichtigkeit von individuell angepassten Bewegungsprogrammen und kompetenter Betreuung von Patienten/innen mit chronischen Schmerzproblematiken. Ein Grundverständnis der physiologischen und pathophysiologischen Schmerzmechanismen ist dabei von bedeutender Wichtigkeit für den optimalen Einsatz von Bewegung und Sport als Methode des Schmerzmanagements.

3.2 Diskussion

Auf die Ergebnisse aufbauend, soll nun diskutiert werden, welche Möglichkeiten sich in der Sportwissenschaft im Umgang mit Schmerzproblematiken bieten, im Hinblick auf eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit angrenzenden Gesundheitsberufen.

Grundsätzlich eröffnet sich nach dem Abschluss des Studiums der Sportwissenschaft, je nach Spezialisierung, ein breites Spektrum an Arbeitsfeldern, sei es im Leistungssport, Gesundheitssport, Sportmanagement oder in der Sportpolitik. Als Sportwissenschaftler/in ist man mit Kompetenzen ausgestattet, praxisbezogene Problemstellungen im Feld Bewegung und Sport zu erarbeiten und konkret umzusetzen. Im Bereich des Gesundheitssports liegen diese unter anderem in der begründeten Planung und reflektierten Umsetzung von Maßnahmen der Prophylaxe und Rehabilitation durch Bewegung und Sport. Dabei kommen leistungsphysiologische und trainingswissenschaftliche Fachkenntnisse sowie ein umfassendes Grundlagenwissen aus der (Sport-)Medizin zur Anwendung.

Wie eingangs erwähnt, wird man in diesen Berufsfeldern immer wieder mit dem Phänomen Schmerz konfrontiert. Vor diesem Hintergrund stellen ein Grundverständnis des Phänomens Schmerz und die darauf basierende, fundierte Umsetzung in die sportwissenschaftliche Praxis eine wichtige Kompetenz dar. Dies ermöglicht den optimalen Einsatz von Bewegung und Sport als Maßnahme des Schmerzmanagements, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit anderen Gesundheitsberufen und das kompetente Auftreten als Sportwissenschaftler/in bei berufspolitischen Fragen im Gesundheitsbereich.

Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, gilt die Wirksamkeit von Bewegung und Sport als prophylaktische und rehabilitative Maßnahme im Umgang mit Schmerzproblematiken als gesichert. Basierend auf Erhebungen der österreichischen Schmerzgesellschaft leidet laut „Allianz Chronischer Schmerz Österreich“ (2015) jede/r 5. Österreicher/in an chronischen Schmerzen. In Anbetracht dieser Zahlen eröffnet sich in diesem Zusammenhang ein großer sportwissenschaftlicher Einsatzbereich. Die fundierte Planung und Organisation von Maßnahmen der Prophylaxe und Rehabilitation durch Bewegung und Sport unter Anwendung leistungsphysiologischer und trainingswissenschaftlicher Kenntnisse ist in diesem Bereich gefragt. Ein umfassendes Verständnis der relevanten Aspekte des Phänomens Schmerz in der sportwissenschaftlichen Praxis ist Voraussetzung dafür.

Daneben stellt bei chronischen Schmerzen die Aufklärungsarbeit zu effektivem und selbstverantwortlichem Schmerzmanagement einen wichtigen Aufgabenbereich dar. Vor dem Hintergrund der motivational-affektiven und kognitiv-evaluativen Schmerzdimensionen müssen die Betroffenen das Gefühl der Hilflosigkeit überwinden, um ihre Schmerzen in den Griff zu bekommen. Die Angst vor dem Schmerz kann oft eine

schlimmere Qual sein als die Schmerzen selbst. Wenn man sich als Opfer seiner Schmerzen sieht, wird man dem multidimensionalen Kreislauf der chronischen Schmerzen schwer entkommen. Erkennt man jedoch Möglichkeiten, sie bewusst beeinflussen zu können, führt dies zum wirksameren Umgang mit Schmerzen und ist ein wichtiger Schritt am Weg zur Besserung. Laut aktueller Literatur zu den Möglichkeiten eines effektiven Schmerzmanagements liegt nachweislich großes Potenzial in der gezielten Aufklärung der Betroffenen (Butler & Moseley, 2005). Sportwissenschaftler/innen können in dieser Hinsicht als unmittelbare Ansprechpartner/innen bei sportlichen Aktivitäten einen bedeutenden Beitrag leisten.

Aufgrund des multidimensionalen Charakters des Phänomens Schmerz ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Gesundheitsberufe quer durch die medizinischen Disziplinen für die optimale Betreuung der Betroffenen gefragt. Dabei ist es aufgrund neuer Ergebnisse der Schmerzforschung zur Neuroplastizität von Bedeutung, sich von strukturbezogenen Denkweisen zu entfernen und sich in der multidisziplinären Praxis in Richtung eines biopsychosozialen Schmerzkonzeptes zu bewegt (Pelletier et al., 2015). Als Sportwissenschaftler/in mit akademischer Ausbildung ergibt sich daraus die Möglichkeit, neue Wege der Zusammenarbeit mit anderen Berufsgruppen und Fachdisziplinen zu schaffen. Ein Beispiel dafür wäre die wissenschaftliche Erarbeitung präventiver und rehabilitativer Konzepte für chronische Schmerzproblematiken durch Bewegung und Sport, vor dem Hintergrund zielgruppen- und settingorientierter Gesundheitsförderung.

Neben dem Bereich Gesundheitssport eröffnen sich auch Möglichkeiten in anderen Arbeitsfeldern der Sportwissenschaft, wie beispielsweise im Leistungssport. Als qualifizierte Fachkraft im Bereich Coaching ermöglicht ein Grundverständnis des Phänomens Schmerz einen kompetenten Umgang mit Schmerzproblematiken in Wettkampf- und Belastungssituationen. Es schafft die Voraussetzung, in solchen Situation Zusammenhänge zu erkennen und darauf basierende reflektierte Entscheidungen zu treffen. Außerdem bietet es zusätzliche Möglichkeiten für die Betreuung von Sportlern/innen in Verletzungspausen, wie beispielsweise gezieltes körperliches Training zur Schmerzlinderung, sowie kompetente Aufklärung zum verantwortlichen Einsatz von Schmerzmitteln und in Richtung eines effektiven Schmerzmanagements.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich aufgrund der wissenschaftlich erarbeiteten Aspekte des Phänomens Schmerz in der sportwissenschaftlichen Praxis eine Vielzahl an Möglichkeiten ergibt.

3.3 Ausblick

Aus der vorliegenden Arbeit geht hervor, dass es sich bei dem Phänomen Schmerz um ein komplexes Geschehen handelt, das nicht nur auf biologischen Prinzipien beruht, sondern auch psychische und soziale Aspekte miteinschließt. Viele Fachdisziplinen sind in die Erforschung dieser Thematik involviert. Es hat sich gezeigt, dass die aktuelle Studienlage bezüglich der Auswirkungen von Bewegung und Sport auf das Phänomen Schmerz noch mangelhaft ist. Es existieren nicht genug Ergebnisse, um mögliche physiologische und psychologische Mechanismen eindeutig begründen zu können, und es drängen sich bezüglich dieser Thematik noch viele Ansätze für zukünftige Forschung auf.

Speziell in Bezug auf die Sportwissenschaft eröffnet sich ein breites Forschungsfeld, in dem noch viele Fragen zu klären sind. Ein wichtiges Thema für die zukünftige Forschung sind beispielsweise die genauen physiologischen Mechanismen und die psychologischen Vorgänge, die zu den Auswirkungen von sportlicher Aktivität auf die Schmerzwahrnehmung führen. Dies würde dazu beitragen den Einsatz von Bewegung und Sport als Maßnahme des Schmerzmanagements zu optimieren. Ebenso würde ein verbessertes Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen möglicherweise Hinweise zur Bestimmung konkreter Belastungsparameter liefern, um bestmögliche Effekte zu erzielen. Dies wäre vor allem im Zusammenhang mit spezifisch angepassten Trainingsprogrammen für die unterschiedlichen Schmerzpathologien von besonderem Interesse.

Abgesehen von den offenen Fragen im Bereich der Forschung ist es meiner Meinung nach wichtig, die Brücke zwischen der Welt der Wissenschaft und der Trainingspraxis zu schlagen und die bereits bestehenden Erkenntnisse in die praktische Anwendung umzusetzen. Dies ist einerseits dadurch möglich, das bestehende Wissen über das Phänomen Schmerz in die tägliche Arbeit als Sportwissenschaftler/in zu integrieren, oder – wie bereits erwähnt – durch die Kreation neuer Konzepte für verschiedene Zielgruppen in unterschiedlichen Settings sowie das Erschließen neuer Nischen in der sportwissenschaftlichen Praxis.

Literaturverzeichnis

- Ahmad, S., Dahllund, L., Eriksson, A. B., Hellgren, D., Karlsson, U., Lund, P.-E., ... Krupp, J. J. (2007). A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. *Human Molecular Genetics*, 16(17), 2114–2121.
- Aktories, K., Allgaier, C. & Forth, W. (2013). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*. München: Elsevier, Urban et Fischer.
- Allianz Chronischer Schmerz Österreich. (2015). Zugriff am 14. Mai 2015 unter <http://www.schmerz-allianz.at/>
- Almond, C. S. D., Shin, A. Y., Fortescue, E. B., Mannix, R. C., Wypij, D., Binstadt, B. A., ... Greenes, D. S. (2005). Hyponatremia among Runners in the Boston Marathon. *New England Journal of Medicine*, 352(15), 1550–1556.
- Altier, C. (2015). Spicing up the sensation of stretch: TRPV1 controls mechanosensitive Piezo channels. *Science Signaling*, 8(363), fs3–fs3.
- Apkarian, A. V., Baliki, M. N. & Geha, P. Y. (2009). Towards a theory of chronic pain. *Progress in Neurobiology*, 87(2), 81–97.
- Bader, R., Bruppacher, K. & Gallacchi, G. (2005). *Schmerzkompendium: Schmerzen verstehen und behandeln; 36 Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Bednarek, N., Arbuès, A.-S., Motte, J., Sabouraud, P., Plouin, P. & Morville, P. (2005). Familial rectal pain: a familial autonomic disorder as a cause of paroxysmal attacks in the newborn baby. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 7(4), 360–362.
- Befort Katia. (2015). Interactions of the opioid and cannabinoid systems in reward: Insights from knockout studies. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 6.
- Bement, M. K. H. & Sluka, K. A. (2005). Low-intensity exercise reverses chronic muscle pain in the rat in a naloxone-dependent manner. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(9), 1736–1740.
- Bernateck, M. (2012). *Schmerzmedizin: 1000 Fragen*. Stuttgart: Thieme.
- Bingel, U. (2010). [Mechanisms of endogenous pain modulation illustrated by placebo analgesia: functional imaging findings]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 24(2), 122–129.
- Bogduk, N. (2009). On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain*, 147(1-3), 17–19.

- Böhm, S. (2012). Nozizeptives System. In M. Freissmuth, S. Offermanns, & S. Böhm (Hrsg.), *Pharmakologie & Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie* (S. 228–241). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Borbiro, I., Badheka, D. & Rohacs, T. (2015). Activation of TRPV1 channels inhibits mechanosensitive Piezo channel activity by depleting membrane phosphoinositides. *Science Signaling*, 8(363), ra15–ra15.
- Bösel, R. (2006). *Das Gehirn: ein Lehrbuch der funktionellen Anatomie für die Psychologie*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Brewer, C. B., Bentley, J. P., Hallam, J. S., Woodyard, C. D. & Waddell, D. E. (2014). Use of analgesics for exercise-associated pain: prevalence and predictors of use in recreationally trained college-aged students. *Journal of Strength and Conditioning Research / National Strength & Conditioning Association*, 28(1), 74–81.
- Brune, K. & Küster, M. (2009). Schmerzmittel - Fataler Einsatz im Breitensport. *DAZ*, 149(43), 68–73.
- Brune, K., Niederweis, U. & Kaufmann, A. (2009). Jeder Zweite nimmt vor dem Start ein Schmerzmittel. *MMW-Fortschr.Med.*, 40(151), 39–41.
- Brune, K., Niederweis, U. & Krämer, B. (2008). Sport und Schmerzmittel: Unheilige Allianz zum Schaden der Niere. *Dtsch Ärztebl*, 105(37), 19.
- Bushnell, M. C., Apkarian, A. V. & McMahon, S. B. (2006). Representation of pain in the brain. In *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Butler, D. S. & Moseley, G. L. (2005). *Schmerzen verstehen*. Heidelberg: Springer.
- Coste, B., Mathur, J., Schmidt, M., Earley, T. J., Ranade, S., Petrus, M. J., ... Patapoutian, A. (2010). Piezo1 and Piezo2 Are Essential Components of Distinct Mechanically Activated Cation Channels. *Science*, 330(6000), 55–60.
- Coste, B., Xiao, B., Santos, J. S., Syeda, R., Grandl, J., Spencer, K. S., ... Patapoutian, A. (2012). Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature*, 483(7388), 176–181.
- Cox, J. J., Reimann, F., Nicholas, A. K., Thornton, G., Roberts, E., Springell, K., ... Woods, C. G. (2006). An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*, 444(7121), 894–898.
- Cox, J. J., Sheynin, J., Shorer, Z., Reimann, F., Nicholas, A. K., Zubovic, L., ... Parvari, R. (2010). Congenital insensitivity to pain: novel SCN9A missense and in-frame deletion mutations. *Human Mutation*, 31(9), E1670–1686.
- Cui, M., Feng, Y., McAdoo, D. J. & Willis, W. D. (1999). Periaqueductal gray stimulation-induced inhibition of nociceptive dorsal horn neurons in rats is associated with the release of norepinephrine, serotonin, and amino acids. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289(2), 868–876.

- Czeschik, J. C., Hagenacker, T., Schäfers, M. & Büsselberg, D. (2008). TNF- α differentially modulates ion channels of nociceptive neurons. *Neuroscience Letters*, 434(3), 293–298.
- Dib-Hajj, S. D., Black, J. A. & Waxman, S. G. (2009). Voltage-gated sodium channels: therapeutic targets for pain. *Pain Medicine*, 10(7), 1260–1269.
- Dib-Hajj, S. D., Yang, Y., Black, J. A. & Waxman, S. G. (2013). The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(1), 49–62.
- Dietrich, A. & McDaniel, W. F. (2004). Endocannabinoids and exercise. *British Journal of Sports Medicine*, 38(5), 536–541.
- Drenth, J. P. H. & Waxman, S. G. (2007). Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(12), 3603–3609.
- Droste, C., Greenlee, M. W., Schreck, M. & Roskamm, H. (1991). Experimental pain thresholds and plasma beta-endorphin levels during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 23(3), 334–342.
- Durham, P. L. & Vause, C. V. (2010). Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists in the treatment of migraine. *CNS Drugs*, 24(7), 539–548.
- Eickhoff, S. B., Amunts, K., Mohlberg, H. & Zilles, K. (2006). The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cerebral Cortex*, 16(2), 268–279.
- Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Zilles, K. & Amunts, K. (2006). The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cerebral Cortex*, 16(2), 254–267.
- Estacion, M., Harty, T. P., Choi, J.-S., Tyrrell, L., Dib-Hajj, S. D. & Waxman, S. G. (2009). A sodium channel gene SCN9A polymorphism that increases nociceptor excitability. *Annals of Neurology*, 66(6), 862–866.
- Fertleman, C. R., Baker, M. D., Parker, K. A., Moffatt, S., Elmslie, F. V., Abrahamsen, B., ... Rees, M. (2006). SCN9A Mutations in Paroxysmal Extreme Pain Disorder: Allelic Variants Underlie Distinct Channel Defects and Phenotypes. *Neuron*, 52(5), 767–774.
- Fertleman, C. R. & Ferrie, C. D. (2006). What's in a name--familial rectal pain syndrome becomes paroxysmal extreme pain disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(11), 1294–1295.
- Fischer, L. & Agarwal, K. (Hrsg.). (2011). *Lehrbuch Integrative Schmerztherapie*. Stuttgart: Haug.

- Focht, B. C. & Koltyn, K. F. (2009). Alterations in pain perception after resistance exercise performed in the morning and evening. *Journal of Strength and Conditioning Research / National Strength & Conditioning Association*, 23(3), 891–897.
- Freissmuth, M., Offermanns, S. & Böhm, S. (Hrsg.) (2012). *Pharmakologie & Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Frey, H.-H. & Löscher, W. (2010). *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin: 131 Tabellen*. Stuttgart: Enke.
- Frotscher, M., Kahle, W. & Platzner, W. (2009). *Taschenatlas der Anatomie: in 3 Bänden. 3 Nervensystem und Sinnesorgane*. Stuttgart [u.a.]: Thieme [u.a.].
- Galdino, G., Romero, T., Andrade, I., Duarte, I. & Perez, A. (2014). Opioid receptors are not involved in the increase of the nociceptive threshold induced by aerobic exercise. *Neurosciences*, 19(1), 33–37.
- Galdino, G., Romero, T. R. L., Silva, J. F. P., Aguiar, D. C., de Paula, A. M., Cruz, J. S., ... Perez, A. C. (2013). The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats. *Neuropharmacology*, 77, 313–324.
- Galdino, G., Romero, T., Silva, J. F. P. da, Aguiar, D., Paula, A. M. de, Cruz, J., ... Perez, A. (2014). Acute resistance exercise induces antinociception by activation of the endocannabinoid system in rats. *Anesthesia and Analgesia*, 119(3), 702–715.
- Gerhardt, A., Tesarz, J., Janke, S., Leisner, S. & Eich, W. (2014). *Konditionierte Schmerzmodulation (CPM) bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, depressiven Personen und schmerzfreien Kontrollen*. Universitätsklinikum Heidelberg.
- Geva, N. & Defrin, R. (2013). Enhanced pain modulation among triathletes: A possible explanation for their exceptional capabilities. *PAIN®*, 154(11), 2317–2323.
- Ghione, S. (1996). Hypertension-Associated Hypalgesia: Evidence in Experimental Animals and Humans, Pathophysiological Mechanisms, and Potential Clinical Consequences. *Hypertension*, 28(3), 494–504.
- Goldberg, Y. P., MacFarlane, J., MacDonald, M. L., Thompson, J., Dube, M.-P., Mattice, M., ... Hayden, M. R. (2007). Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clinical Genetics*, 71(4), 311–319.
- Goldfarb, A. H. & Jamurtas, A. Z. (1997). Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 24(1), 8–16.
- Graw, J. (2010). Wissenschaft aktuell: Neues vom Schmerz-Gen SCN9A: Ein Polymorphismus moduliert das Schmerzempfinden. *BIOspektrum*, 16, 296.

- Gurevich, M., Kohn, P. M. & Davis, C. (1994). Exercise-induced analgesia and the role of reactivity in pain sensitivity. *Journal of Sports Sciences*, 12(6), 549–559.
- Hagenacker, T., Czeschik, J. C., Schäfers, M. & Büsselberg, D. (2010). Sensitization of voltage activated calcium channel currents for capsaicin in nociceptive neurons by tumor-necrosis-factor-alpha. *Brain Research Bulletin*, 81(1), 157–163.
- Handwerker, H. O. & Schaible, H.-G. (2006). Nozizeption und Schmerz. In R. F. Schmidt & S. Schaible (Hrsg.), *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer Medizin Verlag.
- Harrer, J. U., Üçeyler, N., Doppler, K., Fischer, T. Z., Dib-Hajj, S. D., Waxman, S. G. & Sommer, C. (2014). Neuropathic pain in two-generation twins carrying the sodium channel Nav1.7 functional variant R1150W. *PAIN®*, 155(10), 2199–2203.
- Harty, T. P., Dib-Hajj, S. D., Tyrrell, L., Blackman, R., Hisama, F. M., Rose, J. B. & Waxman, S. G. (2006). Na(V)1.7 mutant A863P in erythromelalgia: effects of altered activation and steady-state inactivation on excitability of nociceptive dorsal root ganglion neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(48), 12566–12575.
- Hayden, R. & Grossmann, M. (1959). Rectal, Ocular, and Submaxillary Pain: A Familial Autonomic Disorder Related to Proctalgia Fugax: Report of a Family. *A.M.A. Journal of Diseases of Children*, 97(4), 479-482.
- Henke, C. & Beissner, F. (2011). Illustrationen zum übertragenen Schmerz: Wie viel von Head steckt in den Head-Zonen? *Der Schmerz*, 25(2), 132–139.
- Hoeger Bement, M. K., Dicapo, J., Rasiarmos, R. & Hunter, S. K. (2008). Dose response of isometric contractions on pain perception in healthy adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40(11), 1880–1889.
- Hoeger Bement, M. K., Rasiarmos, R. L., DiCapo, J. M., Lewis, A., Keller, M. L., Harkins, A. L. & Hunter, S. K. (2009). The role of the menstrual cycle phase in pain perception before and after an isometric fatiguing contraction. *European Journal of Applied Physiology*, 106(1), 105–112.
- Hoeger Bement, M. K., Weyer, A., Hartley, S., Drewek, B., Harkins, A. L. & Hunter, S. K. (2011). Pain perception after isometric exercise in women with fibromyalgia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(1), 89–95.
- Hoeger Bement, M. K., Weyer, A., Hartley, S., Yoon, T. & Hunter, S. K. (2009). Fatiguing exercise attenuates pain-induced corticomotor excitability. *Neuroscience Letters*, 452(2), 209–213.
- Hoffman, M. D., Shepanski, M. A., Mackenzie, S. P. & Clifford, P. S. (2005). Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic low back pain. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 42(2), 183–190.

- Hoffman, M. D., Shepanski, M. A., Ruble, S. B., Valic, Z., Buckwalter, J. B. & Clifford, P. S. (2004). Intensity and duration threshold for aerobic exercise-induced analgesia to pressure pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(7), 1183–1187.
- Hohmann, A. G. & Suplita, R. L. (2006). Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *The AAPS Journal*, 8(4), E693–708.
- Illes, P. & Allgaier, C. (2006). Analgetika - Behandlung von Schmerzen. In K. Aktories, W. Forth, & U. Förstermann (Hrsg.), *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Illes, P. & Allgaier, C. (2012). Analgetika - Behandlung von Schmerzen. In M. Freissmuth, S. Offermanns, & S. Böhm (Hrsg.), *Pharmakologie & Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie* (S. 231–253). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Jamero, D., Borghol, A., Vo, N. & Hawawini, F. (2011). The Emerging Role of NMDA Antagonists in Pain Management. *US Pharm.*, 36(5), HS4–HS8.
- Kadetoff, D. & Kosek, E. (2007). The effects of static muscular contraction on blood pressure, heart rate, pain ratings and pressure pain thresholds in healthy individuals and patients with fibromyalgia. *European Journal of Pain (London, England)*, 11(1), 39–47.
- Klein, C. J., Wu, Y., Kilfoyle, D. H., Sandroni, P., Davis, M. D., Gavrilova, R. H., ... Dyck, P. J. (2013). Infrequent SCN9A mutations in congenital insensitivity to pain and erythromelalgia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84(4), 386–391.
- Koltyn, K. F. & Arbogast, R. W. (1998). Perception of pain after resistance exercise. *British Journal of Sports Medicine*, 32(1), 20–24.
- Koltyn, K. F., Brellenthin, A. G., Cook, D. B., Sehgal, N. & Hillard, C. (2014). Mechanisms of Exercise-Induced Hypoalgesia. *The Journal of Pain*, 15(12), 1294-1304.
- Koltyn, K. F., Garvin, A. W., Gardiner, R. L. & Nelson, T. F. (1996). Perception of pain following aerobic exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 28(11), 1418–1421.
- Koltyn, K. F., Knauf, M. T. & Brellenthin, A. G. (2013). Temporal summation of heat pain modulated by isometric exercise: Ex-induced modulation of pain. *European Journal of Pain*, 17(7), 1005–1011.

- Koltyn, K. F., Trine, M. R., Stegner, A. J. & Tobar, D. A. (2001). Effect of isometric exercise on pain perception and blood pressure in men and women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(2), 282–290.
- Koltyn, K. F. & Umeda, M. (2006). Exercise, hypoalgesia and blood pressure. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 36(3), 207–214.
- Koltyn, K. & Umeda, M. (2007). Contralateral Attenuation of Pain After Short-Duration Submaximal Isometric Exercise. *The Journal of Pain*, 8(11), 887–892.
- Kosek, E. & Lundberg, L. (2003). Segmental and plurisegmental modulation of pressure pain thresholds during static muscle contractions in healthy individuals. *European Journal of Pain (London, England)*, 7(3), 251–258.
- Kurth, I., Horsten, U., Pflanz, S., Dahmen, H., Küster, A., Grötzinger, J., ... Müller-Newen, G. (1999). Activation of the signal transducer glycoprotein 130 by both IL-6 and IL-11 requires two distinct binding epitopes. *Journal of Immunology*, 162(3), 1480–1487.
- Lannersten, L. & Kosek, E. (2010). Dysfunction of endogenous pain inhibition during exercise with painful muscles in patients with shoulder myalgia and fibromyalgia. *Pain*, 151(1), 77–86.
- Laube, W. & Anders, C. (2009). *Sensomotorisches System: physiologisches Detailwissen für Physiotherapeuten*. Stuttgart, New York: Thieme.
- Liu, M. & Wood, J. N. (2011). The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of neuropathic pain. *Pain Medicine*, 12 (3), 93–99.
- Loeser, J. D. & Treede, R.-D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 137(3), 473–477.
- Mechoulam, R., Ben Shabat, S., Hanus, L., Fride, E., Vogel, Z., Bayewitch, M. & Sulcova, A. E. (1996). Endogenous cannabinoid ligands--chemical and biological studies. *Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling*, 14(1-3), 45–49.
- Meeus, M., Roussel, N. A., Truijen, S. & Nijs, J. (2010). Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 42(9), 884–890.
- Melzack R, Casey K.L. & Kenshalo D.R. (1968). Sensory, Motivational, and Central Control Determinants of Pain. In: D.R. Kenshalo (Hrsg). *The Skin Senses*. Springfield, IL: Thomas.
- Merskey, H. & Bogduk, N. (1986). *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. *Pain Suppl*, 3, 1-226.
- Minett, M. S., Falk, S., Santana-Varela, S., Bogdanov, Y. D., Nassar, M. A., Heegaard, A.-M. & Wood, J. N. (2014). Pain without nociceptors? Nav1.7-independent pain mechanisms. *Cell Reports*, 6(2), 301–312.

- Naugle, K. M., Fillingim, R. B. & Riley, J. L. (2012). A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 13(12), 1139–1150.
- Newcomb, L. W., Koltyn, K. F., Morgan, W. P. & Cook, D. B. (2011). Influence of preferred versus prescribed exercise on pain in fibromyalgia. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(6), 1106–1113.
- Nieman, D. C., Henson, D. A., Dumke, C. L., Oley, K., McNulty, S. R., Davis, J. M., ... Morrow, J. D. (2006). Ibuprofen use, endotoxemia, inflammation, and plasma cytokines during ultramarathon competition. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20(6), 578–584.
- Nijs, J., Kosek, E., Van Oosterwijck, J. & Meeus, M. (2012). Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain Physician*, 15(3), ES205–213.
- Nijs, J., Meeus, M., Cagnie, B., Roussel, N. A., Dolphens, M., Van Oosterwijck, J. & Danneels, L. (2014). A modern neuroscience approach to chronic spinal pain: combining pain neuroscience education with cognition-targeted motor control training. *Physical Therapy*, 94(5), 730–738.
- Nir, R.-R., Yarnitsky, D., Honigman, L. & Granot, M. (2012). Cognitive manipulation targeted at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation. *Pain*, 153(1), 170–176.
- Offermanns, S. (2012). Antiphlogistika und Antiallergika. In M. Freissmuth, S. Offermanns & S. Böhm (Hrsg.), *Pharmakologie & Toxikologie Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie* (S. 174–188). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Ohno-Shosaku, T., & Kano, M. (2014). Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Current Opinion in Neurobiology*, 29, 1–8.
- Palecek, J. (2004). The role of dorsal columns pathway in visceral pain. *Physiological Research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 53 (1), 125–130.
- Passarge, E., & Wirth, J. (2008). *Taschenatlas Humangenetik*. Stuttgart: Thieme.
- Pelletier, R., Higgins, J. & Bourbonnais, D. (2015). Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? *BMC Musculoskeletal Disorders*, 16(1).
- Pioch, E. (2005). *Schmerzdokumentation in der Praxis Klassifikation, Stadieneinteilung, Schmerzfragebögen*. Heidelberg: Springer Medizin.
- Priewe, J. & Tümmler, D. (2007). *Kompendium Vorklinik - GK1*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.

- Reimann, F., Cox, J. J., Belfer, I., Diatchenko, L., Zaykin, D. V., McHale, D. P., ... Woods, C. G. (2010). Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(11), 5148–5153.
- Ring, C., Edwards, L. & Kavussanu, M. (2008). Effects of isometric exercise on pain are mediated by blood pressure. *Biological Psychology*, 78(1), 123–128.
- Ruble, S. B., Hoffman, M. D., Shepanski, M. A., Valic, Z., Buckwalter, J. B. & Clifford, P. S. (2005). Thermal pain perception after aerobic exercise. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(5), 1019–1023.
- Schaible, H.-G. & Schmidt, R. F. (2007). Nozizeption und Schmerz. In R. F. Schmidt & F. Lang (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (pS. 324–342). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schaible, H.-G. & Weiß, T. (2008). Historisches, Definitionen. In F. Van den Berg (Ed.), *Angewandte Physiologie 4, Schmerzen verstehen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Schmidt, R. F. & Lang, F. (2007). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Shorer, Z., Wajsbrot, E., Liran, T.-H., Levy, J. & Parvari, R. (2014). A novel mutation in SCN9A in a child with congenital insensitivity to pain. *Pediatric Neurology*, 50(1), 73–76.
- Siegenthaler, W. (2006). *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: G. Thieme.
- Skeik, N., Rooke, T. W., Davis, M. D. P., Davis, D. M. R., Kalsi, H., Kurth, I. & Richardson, R. C. (2012). Severe case and literature review of primary erythromelalgia: novel SCN9A gene mutation. *Vascular Medicine (London, England)*, 17(1), 44–49.
- Stagg, N. J., Mata, H. P., Ibrahim, M. M., Henriksen, E. J., Porreca, F., Vanderah, T. W. & Philip Malan, T. (2011). Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology*, 114(4), 940–948.
- Staud, R., Robinson, M. E. & Price, D. D. (2005). Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*, 118(1-2), 176–184.
- Sternberg, W. F., Boka, C., Kas, L., Alboyardja, A. & Gracely, R. H. (2001). Sex-Dependent Components of the Analgesia Produced by Athletic Competition. *The Journal of Pain*, 2(1), 65–74.
- Straub, R. H. (Hrsg.). (2006). *Physiologische Grundlagen: mit 12 Tabellen*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht.

- Strong, J. (2002). *Pain: a textbook for therapists*. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone.
- Teasell, R. W., McClure, J. A., Walton, D., Pretty, J., Salter, K., Meyer, M., ... Death, B. (2010). A research synthesis of therapeutic interventions for whiplash-associated disorder (WAD): part 4 - noninvasive interventions for chronic WAD. *Pain Research & Management: The Journal of the Canadian Pain Society = Journal De La Société Canadienne Pour Le Traitement De La Douleur*, 15(5), 313–322.
- Tesarz, J., Gerhardt, A., Schommer, K., Treede, R.-D. & Eich, W. (2013). Alterations in endogenous pain modulation in endurance athletes: An experimental study using quantitative sensory testing and the cold-pressor task. *PAIN®*, 154(7), 1022–1029.
- Tesarz, J., Schuster, A. K., Hartmann, M., Gerhardt, A. & Eich, W. (2012). Pain perception in athletes compared to normally active controls: A systematic review with meta-analysis. *PAIN*, 153(6), 1253–1262.
- Thorén, P., Floras, J. S., Hoffmann, P. & Seals, D. R. (1990). Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 22(4), 417–428.
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H. & Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79(2-3), 105–111.
- Trojan, J. & Diers, M. (2013). Update: Physiologie und Psychologie des Schmerzes. *manuelletherapie*, 17(04), 153–161.
- Umeda, M., Newcomb, L. W., Ellingson, L. D. & Koltyn, K. F. (2010). Examination of the dose-response relationship between pain perception and blood pressure elevations induced by isometric exercise in men and women. *Biological Psychology*, 85(1), 90–96.
- Umeda, M., Newcomb, L. W. & Koltyn, K. F. (2009a). Influence of blood pressure elevations by isometric exercise on pain perception in women. *International Journal of Psychophysiology*, 74(1), 45–52.
- Umeda, M., Newcomb, L. W. & Koltyn, K. F. (2009b). Influence of blood pressure elevations by isometric exercise on pain perception in women. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 74(1), 45–52.
- Vaegter, H. B., Handberg, G. & Graven-Nielsen, T. (2014). Similarities between exercise-induced hypoalgesia and conditioned pain modulation in humans. *PAIN®*, 155(1), 158–167.
- Van den Berg, F. & Cabri, J. (2011). *Das Bindegewebe des Bewegungsapparates verstehen und beeinflussen*. Stuttgart: Thieme.

- Van Middelkoop, M., Rubinstein, S. M., Verhagen, A. P., Ostelo, R. W., Koes, B. W. & van Tulder, M. W. (2010). Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 24(2), 193–204.
- Vargas-Schaffer, G. (2010). Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Canadian Family Physician*, 56(6), 514–517, e202–205.
- Vierck, C. J., Staud, R., Price, D. D., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., & Martin, A. D. (2001). The effect of maximal exercise on temporal summation of second pain (windup) in patients with fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 2(6), 334–344.
- Waddell, G. (2004). *The back pain revolution*. Edinburgh, New York: Churchill Livingstone.
- Wang, G.-K. & Strichartz, G. R. (2012). State-Dependent Inhibition of Sodium Channels by Local Anesthetics: A 40-Year Evolution. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A, Membrane and Cell Biology*, 6(2), 120–127.
- Weiß, T. (2005). Zentralnervensystem. In F. Van den Berg (Hrsg.), *Angewandte Physiologie*. Stuttgart, New York: Thieme.
- Weiß, T. & Schaible, H.-G. (2008). Strukturen der Nozizeption und der Schmerzverarbeitung. In F. Van den Berg (Hrsg.), *Angewandte Physiologie 4, Schmerzen verstehen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Westerhuis, P., Addison, D. & Wiesner, R. (2011). *Klinische Muster in der manuellen Therapie IMTA-Kurshandbuch Level 2a und b ; 35 Tabellen*. Stuttgart; New York: Thieme.
- Woolf, C. J., & Salter, M. W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science (New York, N.Y.)*, 288(5472), 1765–1769.
- World Health Organisation. (2004). *Global strategy on diet, physical activity an health*. Geneva. Zugriff am 14. Mai 2011 unter http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf
- World Health Organization. (1996). *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2011). *ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems*. Geneva: World Health Organization. Zugriff am 14. Mai 2011 unter http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf?ua=1
- Yarnitsky, D. (2010). Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states: *Current Opinion in Anaesthesiology*, 23(5), 611–615.
- Zilles, K. & Tillmann, B. N. (2010). *Anatomie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Übersicht über das nozizeptive System	16
Abb. 2: Ionenkanäle und Rezeptoren für Mediatoren in Nozizeptoren.....	31
Abb. 3: Synaptische Übertragung im Rückenmark.....	37
Abb. 4: Sensibilisierung eines Nozizeptores bei Entzündung.....	49
Abb. 5: Ektope Bildung von Aktionspotenzialen	50
Abb. 6: WHO Stufenschema	54

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Kortikale Regionen der Schmerzverarbeitung und ihre Funktionen.....	28
Tab. 2: Erscheinungsformen klinisch relevanter Schmerzen	44
Tab. 3: Wirkungen von Morphin als prototypischer Opioid-Rezeptoragonist	58
Tab. 4: Schmerzmittel im Langstreckenlauf: Was hilft und was schadet.....	62

Anhang

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Jasmin Reischer
Akad. Grad: Bakk.rer.nat (Bakkalaureat Gesundheitssport)
BSc (Bachelor of Science in Health Studies)

Ausbildung

2012 - dato Magisterstudium Sportwissenschaft, Universität Wien;
2009 - 2012 Bachelorstudium Physiotherapie, FH Campus Wien;
2006 - 2009 Bakkalaureatsstudium Gesundheitssport, Universität Wien;
2001 - 2005 BORG Wiener Neustadt; Matura mit ausgezeichnetem Erfolg

Fortbildung

2015 Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation; FBZ Klagenfurt;
2014 Lokale Stabilität der Gelenke; Physiozentrum für Weiterbildung;
2013 Funktionelles Training mit Theraband; Physiozentrum für Weiterbildung;
Viszerale Therapie bei neurol. Erkrankungen; Schule f. Viszerale Therapie;
2010 Funktionelles Muskeltaping; Akademie für Massage;
2005/06 Begleitlehrer/Lehrwart Snowboard; BAfL Wien;
2004 Lehrwart ‚Fit Erwachsene‘; BAfL Wien;

Praxiserfahrung

Berufserfahrung im Bereich Gesundheitssport:

2009 Leitung d. Folgekurse d. Projekts „Aktiv-bewegt“ der Sportunion Österreich:
Ausdauer-, Kraft- und Koordinationstraining mit Diabetikern;
Okt. 2008 Praktikum am Neurologischen Rehabilitationszentrum am Rosenhügel,
Abteilung Funktionsdiagnostik;
Jul. 2008 Multisportwoche des Österreichischen Blindensportverbandes ÖBSV;
Betreuung sehbehinderter und blinder Menschen bei sportlicher Aktivität;
2006 - 2007 UNIQA Health Service Vitaltruck (<http://www.meduniqa.at>),
Durchführung leistungsdiagnostischer Tests;
2005 - 2006 Snowboardlehrerin auf diversen Schulschikursen und in Schischulen;

Berufserfahrung als Physiotherapeutin:

2012 - 2013 angestellt im Otto Wagner Spital (Neurologisches Zentrum)
2013 - 2014 angestellt im Universitätsklinikum Tulln (Abteilung für Neurologie)
Seit Oktober 2013 freiberufliche Tätigkeit in der Praxismgemeinschaft Therapie Team Tulln

Zusätzliche Kenntnisse

Führerschein: Klasse B
Sprachen: Englisch (fließend)
EDV: Anwenderkenntnisse MS Office

Hobbys und Interessen

Mountainbiken, Laufen, Snowboarden, Schifahren, Tanzen, Musik, Singen, Reisen,
Lesen;

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit *selbstständig verfasst habe* und nur die ausgewiesenen Hilfsmittel verwendet habe. Diese Arbeit wurde weder an einer anderen Stelle eingereicht (zum Beispiel für andere Lehrveranstaltungen), noch von anderen Personen (zum Beispiel Arbeiten von anderen Personen aus dem Internet) vorgelegt.