



- **FACT SHEET No. 16**

Neurophysiologie und Pathophysiologie der Gelenke: Nerven, rezeptive Felder, Sensitivierung

Hans-Georg Schaible, Prof. Dr. med.

Gelenkerkrankungen sind eine wesentliche Ursache für akute und chronische Schmerzen. Die häufigsten Ursachen sind Arthrose, rheumatoide Arthritis, Gicht und andere Formen der Arthritis sowie Sportverletzungen. Normalerweise leiden Patienten an Schmerzen beim Gehen, im fortgeschrittenen Stadium können die Schmerzen auch im Ruhezustand auftreten (Philipps und Clauw 2013; Schaible 2012).

Die Gelenke sind durch dicke myelinisierte A β -Fasern (ausgestattet mit korpuskulären Endigungen), dünne myelinisierte A δ -Fasern, nicht-myelinisierte sensorische C-Fasern und sympathische postganglionäre C-Fasern innerviert. Die überwiegende Mehrheit der A β -Fasern und ca. die Hälfte der A δ -Fasern sind nicht-nozizeptiv, da sie signifikante Reaktionen auf harmlose Reize zeigen, wie Bewegungen im Arbeitsbereich. Im Gegensatz dazu sind die anderen A δ -Fasern und die meisten C-Fasern nozizeptiv, da sie bevorzugt oder ausschließlich schädliche Reize an das Gelenk verschlüsseln.

Außerdem sind ein Teil der sensorischen C-Fasern stumme Nozizeptoren, da sie auf keinen Reiz reagieren, der auf ein normales Gelenk angewendet wird. Die sensorischen Endigungen der nozizeptiven Fasern befinden sich in allen Strukturen des Gelenks, außer im Knorpel, der nicht innerviert ist (Schaible 2013).



© 2016 Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten.

Die IASP ist das führende internationale Netzwerk von Wissenschaftlern, Klinikern, niedergelassenen Schmerztherapeuten, Gesundheitsdienstleistern und politischen Entscheidungsträgern im Bereich der Schmerztherapie. Ihr Ziel ist es, weltweit das Wissen, die Forschung und Therapie im Bereich des Schmerzes auszubauen und somit einer Verbesserung der Schmerzversorgung zu dienen.

Bei Gelenkerkrankungen, wie Arthritis, werden die Nozizeptoren des Gelenks auf mechanische Reize sensitiviert. Ihre Erregungsschwelle sinkt in den harmlosen Bereich und ihre Reaktionen auf überschwellige Reize erhöhen sich signifikant. Zusätzlich werden die stummen Nozizeptoren mechanosensitiv (Schaible 2013). Der Sensitivierungsprozess wird durch Entzündungsmediatoren ausgelöst, die auf die Membranrezeptoren in den nozizeptiven Endigungen wirken, und auf diese Weise die zweiten Botenstoffe aktivieren, die die Ionenkanäle der Reiztransduktion und die spannungsgesteuerten Ionenkanäle erregbarer machen.

Entzündungsmediatoren, wie Bradykinin und Prostaglandin E₂, verursachen eine kurzfristige Sensitivierung mit einer Latenzzeit von ein paar Minuten. Proinflammatorische Zytokine, wie TNF- α , Interleukin-6 und Interleukin-17, lösen eine sich langsam entwickelnde, jedoch persistierende Sensitivierung auf mechanische Reize aus (Schaible 2013, 2014). Ein weiterer Mediator mit langanhaltenden hyperalgetischen Wirkungen im Gelenk ist der Nervenwachstumsfaktor (NGF) (Ashraf et al. 2014). Die Nozizeptoren der Gelenke exprimieren auch Rezeptoren für Mediatoren, die hemmend sind (z.B. Rezeptoren für Opioide und Somatostatin) (Schaible 2013).

Die Nozizeptoren der Gelenke aktivieren synaptisch die Neurone des Rückenmarks. Normalerweise zeigen die Neurone des Rückenmarks mit Gelenkinput konvergente Inputs vonseiten des Gelenks und den benachbarten Muskeln, wobei viele von ihnen ebenso einen kutanen Input erhalten. Die Konvergenz ist die Basis für vom Gelenk in andere Bereiche übertragene Schmerzen bei einer schädlichen Reizung des Gelenks (Arendt-Nielsen et al. 2014). Zudem löst der erhöhte Input vom Gelenk nach der peripheren Sensitivierung einen Prozess der zentralen Sensitivierung aus, bei dem die Neurone des Rückenmarks mit Input aus dem entzündeten Gelenk übererregbar werden. In dieser Phase zeigen die Neurone geringere Erregbarkeitsschwellen auf mechanische Reize, die auf das Gelenk angewendet werden, stärkere Reaktionen auf überschwellige Reize und häufig zeigen sie auch eine Erweiterung der rezeptiven Felder (Schaible 2013). Die spinale Sensitivierung hängt von den NMDA- und anderen Rezeptoren ab, wobei Gliazellen beteiligt sein können (Ogbonna et al. 2013). Die spinale Sensitivierung verursacht eine Ausdehnung der hyperalgetischen Bereiche im Bein, ein typisches Phänomen infolge signifikanter Gelenkschmerzen bei Patienten (Arendt-Nielsen et al. 2014).

Aszendierende Neurone des Rückenmarks mit Input vom Gelenk aktivieren die kortikale Schmerzmatrix und lösen so die bewusste Schmerzempfindung aus (Kulkarni et al. 2009). Außerdem aktivieren sie die Amygdala, die an der Angstverarbeitung beteiligt ist (Neugebauer et al. 2004). Die aszendierenden nozizeptiven Bahnen und die kortikale Verarbeitung verstärken die Aktivität der deszendierenden Bahnen, die eine deszendierende Hemmung übermitteln. Während die deszendierende Hemmung in akuten Phasen der Arthritis zunimmt, werden einige Formen der deszendierenden Hemmung, die



© 2016 Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten.

Die IASP ist das führende internationale Netzwerk von Wissenschaftlern, Klinikern, niedergelassenen Schmerztherapeuten, Gesundheitsdienstleistern und politischen Entscheidungsträgern im Bereich der Schmerztherapie. Ihr Ziel ist es, weltweit das Wissen, die Forschung und Therapie im Bereich des Schmerzes auszubauen und somit einer Verbesserung der Schmerzversorgung zu dienen.

diffuse schädliche inhibitorische Kontrolle, bei chronischen Gelenkschmerzen unwirksam (Arendt-Nielsen et al. 2014, Kosek und Ordeberg 2000). Daher trägt die verringerte deszendierende Hemmung neben der peripheren und zentralen Sensitivierung zum sensitivierten Zustand bei, den viele Patienten mit Gelenkerkrankungen zeigen.

Referenzen

1. Arendt-Nielsen L, Eskehave TN, Egsgaard LL, Petersen KK, Graven-Nielsen T, Hoeck HC, Simonsen O, Siebuhr AS, Karsdal M, Bay-Jensen AC. Association between experimental pain biomarkers and serologic markers in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66:3317-26.
2. Ashraf S, Mapp PI, Burston J, Bennett AJ, Chapman V, Walsh DA. Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1710-8.
3. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following surgical pain relief. *Pain* 2000;88:69–78.
4. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Julyan PJ, Boger E, Watson A, Boyle Y, El-Deredy W, Jones AK. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum* 2007;56:1345–54.
5. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004;10:221-34.
6. Ogbonna AC, Clark AK, Gentry C, Hobbs C, Malcangio M. Pain-like behavior and spinal changes in the monosodium iodoacetate model of osteoarthritis in C57Bl/6 mice. *Eur J Pain* 2013;17:514-26.
7. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2013;65:291-302.
8. Schaible H-G. Joint Pain: Basic Mechanisms. In Wall and Melzack's Textbook of Pain, sixth edition, edited by SB McMahon, I Tracey, M Koltzenburg, DC Turk. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2013, S. 609-619.
9. Schaible H-G. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:470.
10. Schaible H-G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Reports* 2012;14:549-56.



© 2016 Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten.

Die IASP ist das führende internationale Netzwerk von Wissenschaftlern, Klinikern, niedergelassenen Schmerztherapeuten, Gesundheitsdienstleistern und politischen Entscheidungsträgern im Bereich der Schmerztherapie. Ihr Ziel ist es, weltweit das Wissen, die Forschung und Therapie im Bereich des Schmerzes auszubauen und somit einer Verbesserung der Schmerzversorgung zu dienen.

Über die Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP)[®]

Die "International Association for the Study of Pain (IASP)" ist das führende internationale professionelle Forum für Wissenschaft, Praxis und Ausbildung auf dem Gebiet der Schmerztherapie. [Die Mitgliedschaft ist möglich für alle Fachkräfte](#), die im Bereich der Forschung, Lehre, Diagnose oder Behandlung von Schmerzen beteiligt sind. Die IASP hat mehr als 7.000 Mitglieder aus 133 Ländern, 90 nationale Sektionen und 20 Special Interest Groups.

Treten Sie der IASP teil und nehmen Sie gerne auch am [16. Weltkongress](#) der IASP vom 26.-30. September 2016 in Yohohama (Japan) teil.

Im Rahmen des weltweiten "Global Year against Pain" bietet die IASP eine Reihe von 20 Faktenblättern an, die in diesem Jahr spezifische Themen von Gelenkschmerzen abdecken. Diese Unterlagen wurden in mehrere Sprachen übersetzt und stehen zum kostenlosen Download zur Verfügung. Besuchen Sie www.iasp-pain.org/globalyear für weitere Informationen.



© 2016 Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten.

Die IASP ist das führende internationale Netzwerk von Wissenschaftlern, Klinikern, niedergelassenen Schmerztherapeuten, Gesundheitsdienstleistern und politischen Entscheidungsträgern im Bereich der Schmerztherapie. Ihr Ziel ist es, weltweit das Wissen, die Forschung und Therapie im Bereich des Schmerzes auszubauen und somit einer Verbesserung der Schmerzversorgung zu dienen.