

Schmerz kontra Schmerz

Das Prinzip der DNIC

Diffuse Noxious Inhibitory Controls

Die klinische Beobachtung, dass ein Schmerz an einer Körperstelle durch einen zweiten, entfernt gelegenen stärkeren Schmerzreiz abgeschwächt werden kann, ist bereits seit der Antike bekannt. Vor 30 Jahren entwickelten Le Bars et al. das Konzept der „Diffuse Noxious Inhibitory Controls“ (DNIC), das einen neuronalen Regelkreis beschreibt, der diese Beobachtung plausibel erklären kann. Dabei führt ein intensiver Schmerzreiz in einem Körperareal über eine zentrale Schaltstelle in der Medulla oblongata zu einer reflexartigen Hemmung der sog. „wide dynamic range“ (WDR)-Neurone im Rückenmark und trigeminalen System. Diese Hemmung bewirkt einen verminderten Zustrom nozizeptiver Information aus allen anderen Körperabschnitten.

WDR-Neurone – der Schauplatz des DNIC-Effekts

„Wide dynamic range“ (WDR)-Neurone finden sich im Hinterhorn des Rückenmarks und im Nucleus spinalis nervi trigemini. Zum Teil handelt es sich um Projektionsneurone, zum Teil um spinale Interneurone für polysynaptische Reflexe. Als Besonderheit erhalten WDR-Neurone aus ihren kutanen rezeptiven Feldern nicht nur nozizeptive Information, sondern auch Signale von Mechano- und Thermorezeptoren und darüber hinaus Informationen aus den Eingeweiden, Muskeln und Gelenken, weshalb sie auch als „multirezeptiv“ bezeichnet wer-

den. Diese Konvergenz an eingehenden Signalen bedeutet, dass sie stets Informationen sowohl von der äußeren Grenzfläche mit der Umwelt als auch aus dem inneren Milieu verarbeiten. Weiterhin weist ihr kutanes rezeptives Feld einen deutlichen Sensitivitätsgradienten auf. Während es im Zentrum sowohl auf leichte Berührung als auch auf Schmerzstimuli anspricht, reagiert es in der Peripherie allein auf noxische Stimuli. Das besondere Antwortverhalten der WDR-Neurone stellt nicht nur die neurophysiologische Grundlage für den DNIC-Mechanismus dar, ihnen wird darüber hinaus eine wichtige Rolle bei der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente, im Zusammenhang mit dem Phänomen des „übertragenen Schmerzes“ und im Rahmen der „Gate-control-Theorie“ zugeschrieben. Dabei stellen die Konvergenz an Information und die starke Modulierbarkeit ihrer Aktivität die zentralen Eigenschaften der WDR-Neurone dar.

DNIC-Ausgangsexperiment

In einem einflussreichen Artikel schildern Le Bars et al. 1979 [3] ihre elektrophysiologischen Untersuchungen an Ratten über das Antwortverhalten der verschiedenen Hinterhornneurontypen nach noxischer Stimulation *außerhalb* des jeweils zugehörigen rezeptiven Feldes. Zunächst werden die untersuchten Hinterhornneurone durch Reize innerhalb ihres peripheren rezeptiven Feldes zu einer gewissen Entladungsfrequenz gebracht. Anschließend wird der Effekt verschiedener noxischer Stimuli, die außerhalb des peripheren rezeptiven Feldes ap-

pliziert werden, auf die Aktivität dieser Neurontypen untersucht. Beispielsweise wurde ein lumbales Hinterhornneuron der Ratte abgeleitet und dann der Effekt von schmerzhaften Kniffen in das Ohr, die Schnauze usw. auf die Aktivität der verschiedenen Hinterhornneurontypen untersucht. Allein die WDR-Neurone reagieren mit einer starken, teilweise minutenlangen Inhibition ihrer Aktivität auf diese heterotop applizierten noxischen Reize. Le Bars et al. wiederholen die Experimente an zervikal spinalisierten Ratten – hier bleibt der Effekt auf die WDR-Neurone aus – und konnten so zeigen, dass der Mechanismus über supraspinale Strukturen vermittelt ist. Die Namensgebung „DNIC“ erfolgt in Anbetracht der Tatsache, dass sich der Effekt an verschiedensten Körperstellen und nicht somatotop gegliedert auslösen lässt und ausschließlich durch noxische Stimulation hervorzurufen ist.

Weitere Charakteristika von DNIC

Dieser neurophysiologische Effekt konnte in Folge über verschiedene Tierspezies hinweg konsistent gezeigt werden. Dabei besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Intensität des „konditionierenden“ noxischen Reizes und der Stärke des inhibitorischen Effekts auf die multirezeptiven Neurone. DNIC lassen sich durch alle Arten nozizeptiver Stimuli wie mechanische, thermische, chemische oder elektrische Reize hervorrufen, hingegen erweisen sich nichtnoxische Stimuli als wirkungslos. Neben der Hemmung nozizeptiver Afferenzen kommt es, entsprechend der Beteiligung der WDR-

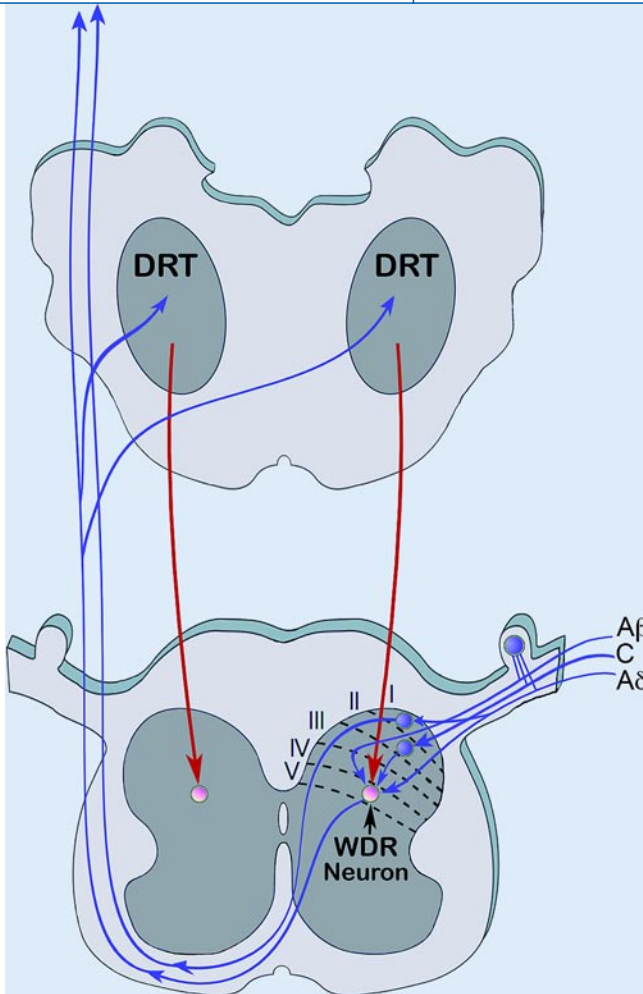


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung des DNIC-Regelkreises. WDR-Neurone finden sich im Hinterhorn des Rückenmarks besonders in Laminae V und I (nicht dargestellt) nach Rexed. Im Gegensatz zu spezifisch nozizeptiven Neuronen der Lamina I werden WDR-Neurone nicht nur von A δ - und C-Faserafferenzen erregt, sondern erhalten darüber hinaus auch Informationen von A β -Fasern. Erfährt der Organismus an einer Stelle einen intensiven Schmerzreiz, kommt es, ausgehend vom DRT, zu einer reflexartigen Hemmung aller anderen WDR-Neurone des Körpers. DRT Nucleus reticularis dorsalis

Neurone an spinalen Reflexen, auch zu einer Abschwächung spinaler nozizeptiver Reflexantworten.

Ein gleichartiger inhibitorischer Effekt auf die WDR-Neurone kann auch durch einen einzelnen großflächigen Schmerzreiz erzielt werden, wenn die stimulierte Oberfläche deutlich größer als das periphere rezeptive Feld des untersuchten WDR-Neurons ist. Dabei liegt dann der flächenhafte Schmerzreiz zu Teilen selbst heterotop, und die Aktivitätshemmung des abgeleiteten Neurons erfolgt vermutlich über den gleichen spinobulbospinalen Mechanismus.

Beteiligte Strukturen

Die vermittelnden aufsteigenden Bahnen des DNIC-Mechanismus verlaufen in Bezug auf das untersuchte Neuron hauptsächlich im kontralateralen ventrolateralen Quadranten des Rückenmarks und sind dem Tractus spinoreticularis zuzu-

rechnen. Umgekehrt verläuft die absteigende effektorische Komponente vermutlich rein ipsilateral zum untersuchten Neuron im dorsolateralen Funikululus. Für diesen Quadranten ist bereits bekannt, dass in ihm Fasern des vom Hirnstamm deszendierenden Systems verlaufen, das die Modulation nozizeptiver Information auf spinaler Ebene bewirkt. Neuere Studien legen zudem die Beteiligung weiterer spinaler Bahnsysteme im Kontext von DNIC nahe.

Um die genaue Lokalisation der für den DNIC-Effekt essenziellen Hirnstrukturen zu bestimmen, unternahmen Gall et al. [1] eine Reihe von Experimenten, in denen rückläufige Abtragungen des Hirnstamms von rostral nach kaudal vorgenommen wurden. Die inhibitorische Wirkung auf die WDR-Neurone blieb dabei bis zu einer anatomischen Marke von ca. 0,2 mm unterhalb der rostralen ventromedialen Medulla (RVM) vollständig erhalten. Ab-

tragungen unterhalb dieser Grenze oder spinale Transsektionen führten zu einer starken Reduktion des DNIC-Effektes, sodass sich die essenziellen vermittelnden Strukturen mit hoher Wahrscheinlichkeit unterhalb dieser Schnittebene und oberhalb des bulbospinalen Übergangs befinden.

Eine Reihe von Läsionsexperimenten zeigte überraschenderweise, dass verschiedene Hirnstrukturen, die bekanntermaßen eine Schlüsselrolle in der Schmerzmodulation spielen, zerstört werden konnten, ohne dass der DNIC-Effekt dadurch abgeschwächt wurde. So unterscheidet sich der DNIC-Effekt bei Tieren, bei denen das periaquäduktale Grau (PAG), der Nucleus cuneiformis, der Locus coeruleus/subcoeruleus oder der parabrachiale Nucleus jeweils vollständig zerstört wurden, nicht signifikant von Kontrolltieren. Es existieren aber dennoch Hinweise, dass diesen Strukturen eine modulatorische Wirkung zukommt, denn sowohl Morphinmikroinjektionen in das PAG als auch GABA-Injektionen in die RVM schwächen den DNIC-Effekt deutlich ab.

Schließlich konnte gezeigt werden, dass eine Läsion des in der medullären Formatio reticularis gelegenen Nucleus reticularis dorsalis (DRT) zu einer deutlichen, wenn auch nicht vollständigen Aufhebung des DNIC-Effekts führt. Vom DRT ist bekannt, dass er eine wichtige Station in spinoretikulothalamischen nozizeptiven Pfaden darstellt und die notwendigen reziproken Faserverbindungen mit allen Ebenen des Rückenmarks aufweist. Bestimmte Neurone im DRT enkodieren zudem die Intensität des verabreichten noxischen Stimulus in proportionaler Weise und weisen ein rezeptives Feld auf, das den gesamten Körper umfasst. Andererseits führt die Zerstörung des DRT zu keiner vollständigen Reduktion der inhibitorischen Wirkung auf die WDR-Neurone. Es bleibt bislang unklar, welche weiteren Strukturen an der Vermittlung des DNIC-Effekts beteiligt sind. Einen Überblick über den DNIC-Regelkreis gibt

▣ **Abb. 1.**

Beteiligte Neurotransmitter

Bislang wurden verschiedene Transmittersysteme mit dem DNIC-Mechanismus

in Verbindung gebracht. In einigen Versuchen konnte eine wahrscheinliche Rolle des serotonergen Systems gezeigt werden, das auch im Rahmen klassischer schmerzhemmender Bahnen, die von der RVM respektive dem PAG absteigen, eine zentrale Rolle spielt.

Weiterhin scheint eine direkte oder indirekte Beteiligung opioidider Neurotransmission wahrscheinlich. Allerdings bleibt die Tatsache, dass sich der DNIC-Effekt im Tiermodell sowohl durch den Opioidantagonisten Naloxon als auch durch Morphin inhibieren lässt, bislang widersprüchlich.

DNIC-Konzepte

Zusammengefasst beschreibt das Tiermodell der DNIC eine weitgehend unabhängige spinobulbospinale Schleife, die bei genügend starker nozizeptiver Affferenz zu einer allgemeinen Hemmung der WDR-Neurone führt. Le Bars et al. vermuteten, dass der biologische „Sinn“ dieses Mechanismus in einer Art Kontrastverstärkung bestehen könnte, die an das Prinzip der lateralen Inhibition erinnert. Da WDR-Neurone im Normalzustand stets zahlreiche nichtnozizeptive Impulse von der Körperoberfläche und aus dem Körperinneren verarbeiten und somit ständig somatoästhetische Hintergrundaktivität abbilden, wäre es schwierig nozizeptive Stimuli aus einem solchen physiologischen „Hintergrundrauschen“ zu extrahieren. Durch den DNIC-Mechanismus gewinnt der Schmerzreiz an Salienz und kann leichter wahrgenommen werden.

Ein anderer Erklärungsansatz besteht darin, dass die biologische Zweckmäßigkeit des DNIC-Mechanismus möglicherweise darin zum Ausdruck kommt, dem Gesamtorganismus im Falle einer Schädigung durch mehrere Noxen zu einer angepassten Funktionalität zu verhelfen. Ist der Körper mehreren Noxen ausgesetzt, führt der DNIC-Mechanismus zu einer Unterdrückung der schwächeren nozizeptiven Stimuli. Dies gewährleistet u. U. eine bessere Funktions- und Überlebensfähigkeit im Falle starker Gewebsschäden oder Verletzungen. Eine schmerzbedingte Schonung kommt so jeweils dem am stärksten geschädigten Gewebe zugute.

Schmerz 2010 · 24:569–574 DOI 10.1007/s00482-010-0985-0
© Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes.
Published by Springer-Verlag - all rights reserved 2010

C. Sprenger · A. May · C. Büchel

Schmerz kontra Schmerz. Das Prinzip der DNIC

Zusammenfassung

„Diffuse Noxious Inhibitory Controls“ (DNIC) bezeichnen die Beobachtung, dass multirezeptive Neurone des Rückenmarks und des trigeminalen Systems durch einen intensiven Schmerzreiz außerhalb ihres peripheren rezeptiven Feldes stark in ihrer Aktivität gehemmt werden können und demzufolge nozizeptive Reize aus ihrem eigenen rezeptiven Feld vermindert weiterleiten. Dieser Effekt repräsentiert ein neurophysiologisch gut etabliertes Tiermodell endogener Schmerzmodulation, das konsistent über verschiedene Tierarten hinweg beobachtet werden konnte. Elektrophysiologische und anatomische Daten legen die Vorstellung nahe, dass DNIC über eine weitestgehend unabhängige spi-

nobulbospinale Schleife vermittelt werden, die die kaudale Medulla als essenzielle Struktur beinhaltet. Obwohl bislang kein direkter Nachweis vorliegt, wird angenommen, dass die perzeptiven Effekte von „heterotopen noxischen konditionierenden Stimulationen“ (HNCS) beim Menschen vorwiegend auf dem DNIC-Mechanismus basieren. Dieser Beitrag gibt einen kurzen Überblick über DNIC und HNCS einschließlich Gemeinsamkeiten, Differenzen und ihrer möglichen klinischen Bedeutung.

Schlüsselwörter

Schmerz · DNIC · HNCS · WDR-Neurone · Endogene Schmerzmodulation

Pain contra pain. The concept of DNIC

Abstract

“Diffuse noxious inhibitory controls” (DNIC) refer to the observation that the activity of multi-receptive neurons of the spinal cord and trigeminal system can be strongly suppressed by an intensive pain stimulus outside their peripheral receptive field. This effect represents a neurophysiologically well-established animal model of endogenous pain modulation that has been consistently demonstrated across different species. Electrophysiological and anatomical data support the view that DNIC are sustained by a largely independent spino-bulbo-spinal loop that

critically involves the caudal medulla. It is assumed that, corresponding to the animal model, the perceptive effects of ‘heterotopic noxious conditioning stimulations’ (HNCS) in humans are predominantly based on the DNIC mechanism. This review focusses on DNIC and HNCS including similarities, divergences and their potential clinical relevance.

Keywords

Pain · DNIC · HNCS · WDR neurons · Endogenous pain modulation

Das „Pain-inhibits-Pain-Phänomen“ in der Medizingeschichte

DNIC stellen von Anfang an ein plausibles Konzept für die klinisch schon seit der Antike bekannte Beobachtung dar, dass ein intensiver Schmerz in einem Körperbereich einen anderen Schmerz abschwächen kann. Bereits Hippokrates beschreibt in seinen Aphorismen, dass ein starker Schmerz einen schwächeren Schmerz „verdunkeln“ kann, und vermutlich ist dieses Phänomen über die Jahrhunderte allen Ärzten bekannt gewesen. Interessanterweise findet sich in der Medizingeschichte eine breite Anwendung dieses Prinzips zur Linderung verschiedenartiger Beschwerden.

So ist beispielsweise die Anwendung von Glühreisen zur Therapie von schmerzhaften Zuständen in verschiedenen Kulturkreisen beschrieben worden. Schon in der Medizinschule von Kos soll die Kauterisation an speziellen vom lokalen Leiden entfernt gelegenen Stellen u. a. bei besonders hartnäckigen Schmerzzuständen angewendet worden sein, falls keine andere Behandlungsmethode Wirkung zeigte. Es sind Berichte von Patienten überliefert, die aufgrund solcher Behandlungen zahlreiche Brandnarben am Körper trugen.

Le Bars et al. vermuteten, dass DNIC möglicherweise ein physiologisches Modell für bestimmte Formen der Akupunktur bieten könnten. Auch hier findet sich die charakteristische Konstellation, einen Schmerz (bzw. das sog. Deqi-Gefühl) an entfernt gelegener Stelle zur Linderung verschiedener schmerzhafter Beschwerden zu induzieren. Aktuell werden DNIC weiterhin als ein potenzieller Wirkmechanismus der Akupunkturanalgesie diskutiert.

Ein weiteres Beispiel stellt die sog. „Gegenirritation“ dar. Im Rahmen humoral-pathologischer Vorstellungen findet über Jahrhunderte die Applikation von reizenden, brennenden oder wundmachenden Salben und Pflastern an vom eigentlichen Leiden entfernt gelegenen Stellen zur Beschwerdelinderung statt. Die vielfach beschriebenen subjektiven Verbesserungen könnten dabei teilweise auf dem DNIC-Mechanismus beruhen. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass Gegenirritation ein komplexes

Phänomen ist, das sowohl die Modulation nozizeptiver als auch entzündlicher Prozesse umfasst und deshalb wahrscheinlich nicht allein durch DNIC erklärt werden kann.

Im Jahr 1937 konnte schließlich Duncker nachweisen, dass die Schmerzempfindung am Unterarm bei schmerzhafter Stimulation des anderen Unterarms sinkt. Im Jahr 1940 beobachteten Hardy et al., dass ein Schmerz, der an einer Stelle des Körpers auftritt, zu einem Anstieg der Schmerzschwelle am übrigen Körper führt. Melzack berichtete 1975 erstmalig von der anhaltenden Linderung klinischer Schmerzzustände durch transkutane Elektrostimulation auch an entfernt liegenden Trigger- und Akupunkturpunkten und führte den Begriff „Pain inhibits Pain“ in die Schmerzforschung ein. Auch seine Empfehlung, bei akutem Zahnschmerz eine Eismassage der Hand durchzuführen, entspricht der DNIC-Konstellation.

Heterotope noxische konditionierende Stimulationen

Um den DNIC-Mechanismus am Menschen testen zu können, wurde in den 80er-Jahren des 20. Jahrhunderts das experimentelle Paradigma der heterotopen noxischen konditionierenden Stimulationen (HNCS) entwickelt, das mittels psychophysikalischer Methoden die perzeptive Interaktion dualer Schmerzstimulation untersucht. HNCS beschreiben den Einfluss eines „konditionierenden“ meist tonischen und deutlich schmerzhaften Stimulus auf einen meist phasischen, weniger schmerzhaft Teststimulus, der entfernt genug angewendet wird, um segmentale Interaktionen auszuschließen. Seit über eine reliable Reduktion der Schmerzempfindung in diesem Zusammenhang berichtet wurde, wird angenommen, dass dies überwiegend auf dem DNIC-Mechanismus beruht [4, 6]. Allerdings konnte bislang eine physiologische Aktivierung des DNIC-Systems im Menschen nicht direkt nachgewiesen werden. Dementsprechend bleibt unklar, in welchem Maße der DNIC-Mechanismus tatsächlich zu den perzeptiven Effekten von HNCS beiträgt und inwieweit mögliche weitere Mechanismen eine Rolle spielen.

Um HNCS experimentell umzusetzen, wird regelmäßig der sog. Cold-Pressor-Test verwendet. Dabei wird typischerweise eine Gliedmaße für einen definierten Zeitraum in ein zirkulierendes Wasserbad mit konstant gehaltenen Temperaturen zwischen 0 und 12°C eingetaucht. Vor, während und nach der Anwendung des Cold-Pressor-Tests können nun phasische Schmerzreize appliziert werden, die in ihrer Intensität von der Versuchsperson eingeschätzt werden.

Bislang konnten zahlreiche Übereinstimmungen mit dem tierexperimentellen DNIC-Modell aufgezeigt werden. So lässt sich die Reduktion der Schmerzeinschätzungen eines Testreizes mit verschiedensten noxischen Reizen auslösen. Die Reduktion in den Schmerzeinschätzungen unter HNCS ist dabei besonders groß, wenn die Stimulationsfläche ausgedehnt, die Stimulationsdauer lang und die Intensität des Schmerzreizes stark ist. Test- und konditionierender Stimulus können abgesehen von der Bedingung, dass sie weit genug entfernt voneinander liegen, um direkte segmentale Wechselwirkungen auszuschließen, in allen Körperbereichen appliziert werden, einschließlich des Innervationsgebiets des N. trigeminus und viszeraler Innervationsgebiete. Entsprechend der Beteiligung der WDR-Neurone an spinalen Reflexen konnte gezeigt werden, dass die Reflexschwelle des nozizeptiven RIII-Reflexes während HNCS ansteigt sowie das Verhältnis zwischen Stimulationsstärke und der Fläche unter der Kurve des elektromyographisch aufgezeichneten Summenaktionspotenzial verkleinert ist.

Dabei korreliert die beschriebene Reduktion der Schmerzhaftigkeit des Testreizes gut mit den Reduktionen in den späten Komponenten der somatosensorisch evozierten Potenziale (SEP) während HNCS.

Entsprechend der Rolle der WDR-Neurone bei der sensorisch-diskriminativen Schmerzwahrnehmung (Konvergenz von A δ -, C-, A β -Faser-Afferenzen) konnte gezeigt werden, dass Temperaturveränderungen von Hitzereizen während der Immersion einer Hand in Eiswasser unabhängig von Aufmerksamkeitseffekten schlechter möglich sind [5].

Schließlich decken sich die aus Krankheitsfällen gewonnenen Hinweise mit

Hier steht eine Anzeige.



den Annahmen des Tiermodells bezüglich der beteiligten Strukturen. So ist bei Patienten mit komplettem Querschnitts-syndrom die inhibierende Wirkung von HNCS auf den RIII-Reflex aufgehoben. Untersuchungen an Patienten mit Brown-Séquard-Syndrom deuten darauf hin, dass die vermittelnden aufsteigenden Fasern beim Menschen ebenfalls auf Höhe des Ursprungssegments kreuzen und die absteigenden effektorischen Bahnen ipsilateral verlaufen. Schließlich kann beim Wallenberg-Syndrom (dorsolaterale Medulla-oblongata-Infarkte) kein hypoalgetischer Effekt während HNCS mehr nachgewiesen werden, was die zentrale Rolle der Medulla oblongata für diesen Mechanismus auch für den Menschen bestätigt.

Abweichungen zum Tiermodell

Die aktuellsten und wichtigsten Fragen zum Paradigma der HNCS entspringen aus einigen offensichtlichen Differenzen zum ursprünglichen DNIC-Modell. So sind inhibitorische Nacheffekte auf das Schmerzempfinden im Gegensatz zu den teilweise lang anhaltenden Nacheffekten auf die WDR-Neurone im HNCS-Paradigma selten beschrieben.

Entgegen den Postulaten des DNIC-Modells konnte demonstriert werden, dass auch tonische Stimuli, die zwar intensiv, aber noch unterhalb der Schmerzschwelle liegen, zu einer Abschwächung von schmerzhaften Teststimuli führen. Ergänzend konnte gezeigt werden, dass sogar heterotop applizierte Vibration zu einer abgeschwächten Einstufung von schmerzhaften Testreizen führen kann. Daraus folgt, dass die nozizeptive Spezifität als eines der Grundannahmen des DNIC-Modells für das HNCS-Paradigma offenbar nicht gültig ist.

Es stellt sich die Frage, welche anderen Mechanismen an den perzeptiven Effekten von HNCS mitwirken. Vielfach wurden Aufmerksamkeitseffekte diskutiert, bislang konnte dies jedoch weder eindeutig bestätigt noch widerlegt werden. Eine Untersuchung mittels funktioneller MRT erbrachte kürzlich Hinweise dafür, dass es unter HNCS zu einer Aktivierung des klassischen deszendierenden schmerzinhibierenden Systems kommt. Beide Formen deszendierender Modula-

tion könnten also gleichzeitig beim Menschen wirksam sein.

HNCS im klinischen Kontext

In zunehmendem Maße zeigt sich, dass den Testungen von HNCS eine wichtige klinische Aussagekraft zukommen kann. Die interindividuell unterschiedlich ausgeprägte Fähigkeit, nozizeptive Signale modulieren zu können, stellt potenziell einen wichtigen Faktor dar, der das individuelle Risiko, Schmerz zu chronifizieren, mitbestimmen könnte. Dabei zeigt sich, dass den Testungen von HNCS eine von anderen Variablen weitestgehend unabhängige Prädiktorrolle zukommt, die in der klinischen Relevanz anderen Labor-testungen möglicherweise deutlich überlegen ist. So gelang es beispielsweise, mittels HNCS-Testung Risikopatienten für chronische postoperative Schmerzzustände zu identifizieren. Dabei geht eine schwächere Reduktion in den Einschätzungen der Testreize während HNCS mit einem höheren Risiko, postoperative Schmerzzustände zu entwickeln, einher. Yarnitsky et al. [7] zeigten beispielsweise, dass sowohl die individuelle Analgesie unter HNCS als auch die Stärke des akuten postoperativen Schmerzes unabhängige Prädiktoren für chronischen Postthorakotomieschmerz (CPTP) sind. Die einfache Durchführbarkeit solcher Testungen macht es zu einem gut verfügbaren Instrument, das leicht im klinischen Alltag etabliert werden könnte.

In den letzten Jahren wurde darüber hinaus eine zunehmende Anzahl von Krankheitsbildern identifiziert, bei denen das HNCS/DNIC-System involviert zu sein scheint. Wiederholt wurde von einer Abnahme des endogenen antinozizeptiven Potenzials während HNCS bei Fibromyalgie berichtet [2]. Tonische heterotope Schmerzreize bewirken bei Fibromyalgiepatienten eine signifikant geringere Suppression der Testschmerzreize als bei einer gesunden Kontrollgruppe. Aber auch bei der Trigeminusneuropathie, Migräne, chronischem Spannungskopfschmerz sowie beim Reizdarmsyndrom liegen ähnliche Beobachtungen vor. Schließlich wurde beim chronischen Müdigkeitssyndrom ein verzögertes Einsetzen der mittels HNCS getesteten en-

dogenen Antinozizeption beschrieben. Derzeit ist das physiologische Verständnis von HNCS/DNIC am Menschen allerdings noch nicht ausreichend, um deren genaue Involviertheit in die beschriebenen Krankheitsbilder kausal zu verstehen. Der Testung von HNCS kommt daher bislang vornehmlich Indikatorfunktion zu. Ein vertieftes Verständnis dieses regulativen Systems, insbesondere seine dynamische Beziehung zu anderen funktionellen Systemen, die an der Modulation nozizeptiver Information beteiligt sind, wird in Zukunft auch zu einem besseren Verständnis dieser Krankheitsbilder und zu einer gezielteren Therapie beitragen.

Ausführliches Literaturverzeichnis beim Autor.

Korrespondenzadresse

C. Sprenger

Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf Martinistr. 52, 20246 Hamburg c.sprenger@uke.uni-hamburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Gall O, Bouhassira D, Chitour D et al (1998) Involvement of the caudal medulla in negative feedback mechanisms triggered by spatial summation of nociceptive inputs. *J Neurophysiol* 79:304–311
- Julien N, Goffaux P, Arsenault P et al (2005) Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 114:295–302
- Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979a) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 6:283–304
- Price DD, Mchaffie JG (1988) Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. *Pain* 34:245–252
- Talbot JD, Duncan GH, Bushnell MC (1989) Effects of diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) on the sensory-discriminative dimension of pain perception. *Pain* 36:231–238
- Willer JC, Roby A, Le Bars D (1984) Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 107(Pt 4):1095–1112
- Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E et al (2008) Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 138:22–28