

Serotonerge Modulation der Schmerz Wahrnehmung

Grundlagenwissenschaftliche Befunde und klinische Implikationen

T. Meier, B. Ablter

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III, Ulm

Schlüsselwörter

Serotonin, Schmerz Wahrnehmung, deszendierende Schmerzmodulation

Zusammenfassung

Gegenstand und Ziel: Chronische Schmerzen sind ein häufiges Krankheitssymptom und führen zu erheblichen Einschränkungen der Alltagsfunktionalität. Für erfolgreiche therapeutische Ansätze erscheint ein profundes Verständnis insbesondere der pathophysiologischen Mechanismen im zentralen Nervensystem wertvoll. Neben dem seit langem im Zentrum der Forschung stehenden Opioidsystem rückt zunehmend das monoaminerge System in den Vordergrund. **Material und Methoden:** Diese Übersichtsarbeit fasst ausgewählte Forschungsergebnisse zur Rolle des serotonergen Systems in der zentralen Schmerzmodulation zusammen. **Ergebnisse:** Eine Reihe von Tierversuchen zeigt sowohl antinozizeptive wie auch pronozizeptive Wirkungen von Serotonin auf Rückenmarksebene. Untersuchungen an gesunden Probanden zeigen weiterhin Hinweise auf erhöhte Schmerzempfindlichkeit unter verminderter zentraler Serotoninverfügbarkeit bei akutem Schmerz. Untersuchungen an chronischen Schmerzpatienten mit Fibromyalgie zeigen re-

duzierte Abbauprodukte des Serotoninstoffwechsels im Liquor, erhöhte Antikörper gegen Serotonin und Serotoninrezeptoren sowie inkonsistente Ergebnisse bezüglich genetischer Prädisposition. Im klinischen Einsatz erwiesen sich rein serotonerge Substanzen als weniger wirksam in der Behandlung chronischer Schmerzen als Pharmaka mit zusätzlich noradrenerger Komponente. **Schlussfolgerung:** Eine breite Basis an grundlagenwissenschaftlichen Befunden weist auf einen bedeutsamen Einfluss serotonerger Transmission auf die Schmerz Wahrnehmung hin. **Klinische Relevanz:** Der Einsatz von rein serotonerg wirksamen Pharmaka, wie den Serotoninwiederaufnahmehemmern, kann nur bei Komorbidität chronischer Schmerzen mit Depression empfohlen werden.

Keywords

Serotonin, pain perception, descending pain modulation

Summary

Objective: Chronic pain is a common disease condition and results in a loss of function in daily life. For the development of effective

treatments, a thorough understanding of pathophysiological mechanisms of the central pain modulation seems mandatory. After the opioid system, recent research focused on the monoaminergic system. **Material and methods:** The article summarizes current research on the role of the serotonergic system in central pain modulation. **Results:** Animal research reports antinociceptive as well as pronociceptive effects of serotonin on spinal cord levels. Studies on acute experimental pain in healthy human subjects suggest increased sensitivity to pain along with reduced central availability of serotonin. In patients with the chronic pain syndrome fibromyalgia, reduced metabolites of serotonin were found in the cerebrospinal fluid, together with increased serotonin receptor antibodies and inconsistent results regarding genetic susceptibility. In therapeutic settings, purely serotonergic substances were clearly less effective compared to those with an additional noradrenergic effect. **Conclusion:** Previous basic research shows that serotonergic transmission has a great impact on pain perception. The interpretation of the experimental pain studies in which acute pain conditions are usually applied allow only limited transfer to clinical practise for treatment of chronic pain diseases. **Clinical relevance:** Currently, the use of solely serotonergic substances in the treatment of chronic pain disorders can be recommended only in the case of comorbid depression.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Tatjana Meier
 Universitätsklinikum Ulm
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
 Leimgrubenweg 12–14, 89075 Ulm
 Tel. 0731/50061411, Fax 0731/50061402
 tatjana.meier@uni-ulm.de

Serotonergic modulation of pain perception – basic research and clinical implications

Nervenheilkunde 2018; 37: 865–871
 eingegangen am: 30. September 2018
 angenommen am: 11. Oktober 2018

Die Prävalenz chronischer Schmerzen in der deutschen Allgemeinbevölkerung zeigt hohe Raten von 17–39% (11, 16). Bei Pa-

tienten in der hausärztlichen Praxis wurden Werte von 18,4% für einen anhaltenden Schmerz über 3 Monate und 17,0% für

einen anhaltenden Schmerz über 6 Monate gefunden (29). Die Hälfte der befragten Patienten berichtete dabei Schmerzen des un-

teren Rückens; 44% berichten über Gelenkschmerzen, 16% über Kopfschmerzen und 9% über Bauchschmerzen. Für das Fibromyalgiesyndrom, welches durch anhaltende muskuloskeletale Schmerzen, Erschöpfung und Schlafstörungen charakterisiert ist, liegt die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung bei 2% (76). Ca. 8% der erwachsenen deutschen Bevölkerung sind zudem durch Dauerschmerzen in ihrem Alltag beeinträchtigt (82). Die muskuloskelettalen Erkrankungen mit chronischem Schmerz als ein Leitsymptom standen in den letzten Jahren als Grund für die vorzeitige Berentung wegen verminderter Erwerbsfähigkeit an zweiter Stelle, nach den psychischen Erkrankungen und Verhaltensstörungen (55).

Zwischen Schmerzstörungen, depressiven Syndromen und Angsterkrankungen wird eine wechselseitige Beeinflussung beobachtet: Anhaltende Schmerzen können langfristig zu affektiven Störungen führen und depressive Verstimmung und Angst können wiederum die Wahrnehmung von Schmerz verstärken (14, 38, 53, 65). Diese Beobachtung ist im Einklang mit neurobiologischen Erkenntnissen, dass sowohl Schmerzempfinden als auch Affektregulation durch den monoaminergen Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) moduliert werden (37, 43, 56). Die Bedeutung von serotonerger Transmission in der zentralen und peripheren Schmerzübertragung ist seit längerem bekannt (41, 43). Im Hinblick auf chronische Schmerzen zeigen sich zunehmend Hinweise auf eine Veränderung des 5-HT-Systems als mögliche Basis der Problematik (44), auch wenn die pathophysiologischen Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind. Dennoch haben sich Antidepressiva, die ihre Wirkung über das monoaminerge System entfalten (18), als eine der Behandlungsoptionen für einige Formen chronischer Schmerzen etabliert. In diesem Artikel fassen wir aktuelle Forschungsergebnisse zur Rolle des 5-HT-Systems in der zentralen deszendierenden, aber auch zum Teil der peripheren Schmerzmodulation zusammen, die ein besseres Verständnis zur Rolle des serotonergen Systems und serotonerg wirksamer Psychopharmaka in der Behandlung chronischer Schmerzkrankungen bieten können.

Neurobiologische Grundlagen der Schmerz Wahrnehmung

Schmerz kann auf 2 Wegen entstehen: entweder durch Aktivierung der Nozizeptoren, (nozizeptiver Schmerz) (13) oder durch Schädigung der somatosensorischen Fasern bzw. des zentralen Nervensystems selbst (neuropathischer Schmerz) (42). Die Information über eine Gewebeschädigung durch mechanische, thermische und chemische Noxen wird durch die spezifischen Nozizeptoren über dünn myelinisierte A δ - und nicht myelinisierte C-Nervenfasern als primäre Afferenzen überwiegend ins Hinterhorn des Rückenmarks geleitet (Nozizeption) (13). Von dort aus gelangt die Schmerznachricht zum Thalamus und Kortex, die für die räumliche Zuordnung und Wahrnehmung der Intensität sorgen. Gleichzeitig erfolgt eine Aktivierung des limbischen Systems, welches für die affektive Komponente des Schmerzes als verantwortlich gilt. Obwohl Nozizeption unter den häufigsten Umständen zur subjektiven Schmerz Wahrnehmung führt, kann diese auch abgekoppelt von einer bewussten Schmerzempfindung auftreten (36). Die bewusste Schmerz Wahrnehmung entsteht nicht durch die Aktivierung der aufsteigenden Bahnen alleine, sondern durch das Zusammenwirken von Rückenmark, der supraspinalen Zentren und deren absteigenden Bahnen. Das deszendierende Schmerzmodulationssystem besteht dabei aus einem Netzwerk aus kortikalen, subkortikalen und Hirnstammstrukturen. Studien schreiben hier dem präfrontalen Kortex, dem anterioren Zingulum, Insula, Amygdala, periventriculärem und posterolateralem Hypothalamus, zentralen Höhlengrau, der rostralen ventromedialen Medulla oblongata und dorsolateralen Pons/Tegmentum eine besondere Rolle zu (7, 23, 71). Die Aktivität dieses Schmerznetzwerkes wirkt auf die nozizeptive Signalübertragung im Rückenmark mittels Bahnung oder Hemmung ein, womit die bewusste und subjektive Schmerz Wahrnehmung verstärkt oder reduziert wird. Neben dem Opioidsystem scheint bei der Signalübertragung in erster Linie das monoaminerge Transmissionssystem mit den Neurotrans-

mitern Serotonin, Noradrenalin und Dopamin eine relevante Rolle zu spielen (44, 51, 81).

Die Entstehung chronischer Schmerzen ist noch weniger verstanden als die akuten Schmerzen, und ihre Behandlung bleibt eine Herausforderung. Untersuchungen berichten Veränderung der Sensibilität für Nozizeptoren und periphere Umstrukturierung der afferenten Signalverarbeitung. Auf der Höhe des Rückenmarkes finden bei chronischem Schmerz durch verschiedene molekulare Umstrukturierungsprozesse Änderungen der neuronalen Schaltkreise und Aktivierung der Gliazellen statt, was initial zu peripherer und im Verlauf zu zentraler Sensibilisierung führt (6, 78). Bildgebungsstudien zeigen, dass das menschliche Gehirn dabei ausgeprägten Umstrukturierungen unterliegt (2), sodass der chronischer Schmerz von manchen Schmerzforschern als ein fehlangepasster neuropathologischer Krankheitszustand gesehen wird (3, 17, 70).

Während insbesondere in Bezug auf neuropathische chronische Schmerzen eine alleinige serotonerge Modulation durch Pharmaka nicht ausreichend zu sein scheint (47), sprechen einige klinische Untersuchungen der anderen Arten des chronischen Schmerzes für alleinige Modulation auf 5-HT-Ebene (50). Da das 5-HT-System sowohl periphere als auch zentrale schmerzmodulierende Effekte entfaltet sowie eine Rolle in der Entstehung chronischer Schmerzen spielt (44), stellen wir dieses in den Fokus des Artikels.

Rolle des serotonergen Systems im Tierversuch

Bei der Transmission von Schmerzsignalen und der Schmerz Wahrnehmung ist Serotonin zunächst hauptsächlich als Gewebshormon am Ort der Gewebeschädigung und erst in zweiter Linie als Neurotransmitter im peripheren und zentralen Nervensystem beteiligt. 90% des 5-HT befindet sich in den Schleimhäuten und gastrointestinalem Trakt, 8% in den Blutplättchen und 2% im zentralen Nervensystem (21). Für das subjektive Schmerzempfinden scheint jedoch in erster Linie die zentrale serotonerge Transmission im deszendierenden

Schmerzsystem eine Rolle zu spielen und wird im Folgenden näher dargestellt (62).

Die meisten Erkenntnisse zur Rolle des 5-HT in der Schmerzverarbeitung verdanken wir einer Reihe von Tierexperimenten in den letzten Jahrzehnten. Dabei wurde Serotonin neben Noradrenalin als wichtiger Teil des endogenen supraspinalen Schmerzmodulationsnetzwerks identifiziert (7). Es ließ sich in Tierexperimenten zeigen, dass sich 5-HT produzierende Neurone vor allem in der rostroventralen Medulla oblongata (RVM), konkret im Nucleus raphe magnus, befinden (5). Die serotonergen deszendierenden Bahnen ziehen von dort in die Schichten I, II, IV und V des Rückenmarks und modulieren dort die nozizeptiven Signale (44). Im Rückenmark werden 5-HT-Rezeptoren auf Nervenendigungen der primären afferenten Neurone, der Projektionsneurone sowie auf erregenden und hemmenden Interneuronen exprimiert. Dabei konnten 7 5-HT-Rezeptorfamilien mit Subtypen und stark unterschiedlichen Auswirkungen auf die genannten Zelltypen identifiziert werden, was die Interpretation der Wirkung von Serotonin als Botenstoff auf Rückenmarksebene sehr komplex macht (64). Ob Serotonin hemmend oder bahnend wirkt und die serotonerge Modulation letztendlich zu einem antinozizeptiven oder pronozizeptiven Effekt führt, scheint sehr stark von der jeweiligen Zellart, dem Rezeptorsubtyp und dem konkreten Wirkort abzuhängen (20, 24, 49, 54, 60, 67).

Beispielsweise wurde an Ratten gezeigt, dass der Einsatz eines Antagonisten am hemmenden 5-HT₇-Rezeptor im Rückenmark zu einer Blockade der antinozizeptiven Wirkung von Morphin, welches in die RVM injiziert wurde, und damit erhöhter Schmerzempfindlichkeit führte. Weiterhin inhibierte ein Antagonist von bahnendem 5-HT₃-Rezeptor eine Hyperalgesie, die durch Cholecystokin in der RVM induziert wurde (20). Passend dazu war die systemische Applikation eines 5-HT₇-Rezeptorantagonisten bei Mäusen mit der Hemmung einer Capsaicin-induzierten Hyperalgesie assoziiert, die Schmerzempfindlichkeit sank also. 5-HT₇-Antagonisten führten entsprechend zu einer verstärkten Empfindlichkeit gegenüber mechanischen Reizen (12). Unter anderem führen die

noch wenig erforschten Wechselwirkungen des serotonergen mit dem opioidergen und noradrenergen System (63, 75, 80, 81) vermutlich dazu, dass Effekte serotonerger Stimulation oder Blockade auf das Schmerzsystem inkonsistent bleiben. In einem Knock-out-Mausmodell mit weitgehend fehlenden 5-HT-Neuronen im ZNS zeigte sich, dass diese Maus weniger sensitiv auf mechanischen Reize, jedoch normal auf Hitze- und viszerale Schmerzreize reagierte und insgesamt eine erhöhte Reaktivität auf Schmerzreize zeigte (19). Während Tierstudien darauf hinweisen, dass monoaminerge Antidepressiva Schmerzreaktionen vermindern können (4, 31, 45), war der Effekt von Antidepressiva (Serotoninwiederaufnahmehemmer, SSRI; Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer, SNRI; trizyklische Antidepressiva, TZA) bei den 5-HT-Knock-out-Mäusen entweder komplett fehlen oder im Vergleich zu Kontrollmäusen stark abgeschwächt (81), was die Bedeutung des 5-HT-Systems für die schmerzlindernde Wirkung der eingesetzten Pharmaka, möglicherweise über deszendierende Bahnen, weiterhin verdeutlicht. Dabei scheint insbesondere für chronische neuropathische Schmerzen eine noradrenerge Komponente der eingesetzten Antidepressiva bedeutsam für die Wirksamkeit zu sein und eine alleinige serotonerge Modulation nicht ausreichend (47). Weiterhin muss bemerkt werden, dass sich klinische Effekte monoaminergere Substanzen am Menschen vorwiegend in Bezug auf chronischen Schmerz aufzeigen lassen, während im Tierexperiment vorwiegend die Reaktivität auf akute Schmerzreize untersucht wurde. Dies schränkt die Übertragbarkeit der Befunde ein.

Humanexperimente zur Rolle des serotonergen Systems

Entsprechende Untersuchungen am Menschen wurden in einer deutlich geringeren Anzahl durchgeführt, was auf die methodischen und ethischen Einschränkungen in der Schmerzforschung zurückzuführen ist. Hier wurden sowohl die periphere, als auch die zentrale serotonerge Modulation untersucht, wobei verschiedene Schmerzreize

wie Hitze, Kälte, Druck, elektrischer Schmerz und ischämischer Schmerz angewandt wurden. Dabei werden meist Schmerzschwelle (ab wann wird der Reiz als schmerzhaft wahrgenommen), Schmerztoleranz (wie lange kann der Schmerz noch ausgehalten werden) und Schmerzintensität (subjektive Einstufung des Schmerzreizes) als abhängige Variablen in Relation zur serotonergen Transmission bestimmt. Obwohl im Hinblick auf die pharmakologische Modulation des monoaminergen Systems vieles für eine Beeinflussung vor allem zentraler Mechanismen spricht (47) gibt es auch viele Befunde, die für Einflüsse des serotonergen Systems am peripheren Ort des Schmerzreizes sprechen. So konnte beispielsweise in einer Untersuchung mittels Druckschmerztest an gesunden Probanden gezeigt werden, dass der periphere Serotoninspiegel negativ mit den subjektiv angegebenen Schmerzschwellen korrelierte, jedoch nicht mit der Schmerztoleranz. Das heißt, Probanden mit niedrigem peripherem Serotoninspiegel reagierten erst bei hoher Reizintensität mit Schmerz, was in der Studie auf eine mögliche nozizeptive Wirkung des 5-HT in der Peripherie zurückgeführt wurde (52). Indirekte Hinweise auf eine Rolle auch peripherer Serotonintransmission bezüglich der Schmerzverarbeitung ergaben sich passend dazu aus einer genetischen Studie zur Rolle der GTP-Cyclohydrolase 1 (GCH1), dem schrittlimitierenden Enzym für die Synthese des Tetrahydrobiopterins, einem essenziellen Kofaktor für die Synthese von Monoaminen. In einer Studie wurde der schmerzprotektive Haplotyp des GCH1-Gens, welches mit weniger Schmerzen nach Bandscheidenoperation wegen anhaltender radikulärer Kreuzschmerzen assoziiert war (79), bei gesunden Probanden untersucht. Hier zeigte sich bei gesunden Probanden mit homozygoter Ausprägung eine Assoziation von niedrigem Tetrahydrobiopterin als Kofaktor in der Synthese monoaminergere Substanzen mit einer reduzierten Schmerzempfindlichkeit unter experimentellen Bedingungen für Druckschmerz, thermischen und ischämischen Schmerz (69).

Eine Messung der zentralen, serotonergen Modulation der Schmerz Wahrnehmung bei akutem Schmerz wurde durch

die Untersuchung des Bindungspotenzials an 5-HT_{1A}-Rezeptoren mittels Positronenemissionstomografie (PET) an gesunden Probanden durchgeführt. Hier fanden sich Hinweise, dass das Bindungspotenzial in verschiedenen kortikalen und subkortikalen Arealen (präfrontaler Kortex, Zingulum, Insula, Amygdala, dorsaler Teil der Rapherkerne) reziprok mit der Intensität der Wahrnehmung von Kälteschmerz assoziiert war (39). Die Probanden mit höherer Verfügbarkeit der 5-HT_{1A}-Rezeptoren nahmen also akuten Kälteschmerz weniger intensiv wahr. Eine durch Konditionierung erreichte Erhöhung der Schmerzschwellen bei den Probanden korrelierte direkt mit dem Bindungspotenzial an 5-HT_{1A} in der Amygdala und medialem präfrontalem Kortex. Die Autoren folgerten daraus, dass die 5-HT_{1A}-Rezeptoren die Schmerzschwellen und die Fähigkeit zur Analgesie in Bezug auf akuten Schmerz bei Gesunden beeinflussen.

Eine weitere PET-Studie untersuchte das Bindungspotenzial am 5-HT_{2A}-Rezeptor im Gehirn an gesunden Probanden und die Antwort auf kurz anhaltende phasische und lang anhaltende tonische Stimulationen mittels Hitzeschmerz (33). Es wurden signifikante positive Zusammenhänge zwischen der Beurteilung der Intensität tonischen Schmerzes und der Bindung eines 5-HT_{2A}-Antagonisten im orbitofrontalen, fronto-medialem, primärem sensomotorischen Kortex und posteriorem Zingulum festgestellt. Eine Korrelation mit der Antwort auf phasischen Schmerz fand sich nicht. Die Autoren folgerten daraus, dass die Verfügbarkeit von 5-HT_{2A}-Rezeptor mit der Antwort auf den tonischen Schmerz kovariiert und dass serotonerge Modulation im präfrontalen Kortex eine Rolle in der Modulation und/oder der kognitiven Einschätzung akuten Schmerzes spielt.

Mögliche Einflüsse der zentralen serotonergen Transmission auf das Schmerzempfinden sind unter experimentellen Bedingungen durch Ergänzung oder Depletion von Tryptophan, einer Vorläufersubstanz von Serotonin, untersucht worden. Konkret wird hier eine Manipulation der zentralen 5-HT-Verfügbarkeit durch in speziellem Verhältnis oral zugefügte Aminosäuren erreicht, was eine gut verträgliche

und ethisch wenig problematische Methode darstellt (8, 46). In einer Studie an gesunden Probanden zeigten sich in der Gruppe mit Tryptophanergänzung unveränderte Schmerzschwellen, jedoch eine erhöhte Schmerztoleranz bei elektrischer Reizung des Zahnmarks und eine Verbesserung der Stimmung (61). In einer weiteren Studie mittels Kälteschmerz zeigte sich kein Einfluss auf die Schmerzschwellen oder Schmerztoleranz in der Gruppe mit akuter Tryptophandepletion (ATD, Verringerung des Tryptophanspiegels) (1). Jedoch führte die Tryptophandepletion zu Reduktion des analgetischen Effektes von Morphium, was erneut auf komplexe Wechselwirkungen zwischen serotonergem und opioidergem System hinweist. Eine kleine fMRT-Studie zeigte eine Reduktion der Schmerzschwellen durch elektrischen Schmerzreiz nach ATD (73). Weiterhin berichteten die Autoren über eine größere bilaterale Aktivierung im primären (SI) und sekundären somatosensorischen Kortex (SII), was möglicherweise für eine erhöhte Reaktivität auf Schmerzreize sprechen kann.

Auch eine weitere Untersuchung der Schmerzwahrnehmung mittels akutem Hitzeschmerz unter ATD zeigte, dass ATD die Schmerzschwellen und Schmerztoleranz unabhängig vom Einfluss auf die Stimmung bei gesunden Probanden reduzierte (22). Insgesamt zeigt sich in den vorliegenden Studien eine Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit unter verminderter zentraler Serotoninverfügbarkeit. Auch wenn die Studien sowohl im Tiermodell als auch am Menschen klare Hinweise liefern, dass serotonerge Transmission Schmerzwahrnehmung beeinflusst, bleibt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf klinische Situationen unklar, da experimentell die Reaktivität auf akute Schmerzreize untersucht wurde, während im klinischen Setting vor allem chronische Schmerzen mittels monoaminergem Modulation behandelt werden.

Serotonerge Modulation der Schmerzwahrnehmung im klinischen Kontext

Als ein klinisches Beispiel für eine chronische Schmerzerkrankung mit veränderter

zentraler Schmerzverarbeitung eignet sich die Fibromyalgie (10). Sie ist durch ausge dehnten muskuloskelettalen Schmerz, Schlafstörungen, Erschöpfung und vegetative Symptome charakterisiert und im Verlauf häufig mit Auftreten einer depressiven Erkrankung assoziiert (15, 77). Ihre Pathophysiologie ist noch nicht ausreichend gut verstanden, jedoch deuten neuere Untersuchungen auf eine veränderte zentrale Neurotransmission insbesondere im serotonergen System hin. So wurden bei Patienten mit Fibromyalgie erniedrigte Serumserotoninwerte (57, 66) sowie reduzierte Spiegel von Tryptophan- und 5-Hydroxyindolesigsäure (5-HIAA, Abbauprodukt des 5-HT) im Liquor festgestellt (30, 34, 58). Passend dazu kam es nach oraler Verabreichung von 5-Hydroxytryptophan zur Besserung der Fibromyalgiesymptome (59). Des Weiteren wurden bei Patienten mit Fibromyalgie häufiger Antikörper gegen Serotonin und Serotoninrezeptoren festgestellt, wobei ihre Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung noch unklar ist (32, 74). Untersuchungen bezüglich genetischer Suszeptibilitätsfaktoren erbrachten allerdings inkonsistente Ergebnisse bezüglich der Polymorphismen des 5-HT_{2A}-Rezeptors (9, 25, 68) und es ergab sich auch kein Zusammenhang mit den genetischen Polymorphismen der 5-HT_{3A}- und 5-HT_{3B}-Rezeptoren (22). Im Hinblick auf den Polymorphismus im 5-HTT-Promoter-Gen (Serotonintransporter) wurde zwar ein höherer Anteil des S/S-Genotyps, bekannt für verminderte Serotonintransporterexpression (35), bei Fibromyalgie-Patienten berichtet, welcher mit erhöhter Depressivität und psychosozialer Beeinträchtigung assoziiert war (48). In einer weiteren Studie konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden (26). Die Befunde bei Fibromyalgiepatienten stützen dennoch die Hypothese einer bedeutsamen Rolle der zentralen serotonergen Transmission bei chronischem Schmerz, auch wenn konkrete Mechanismen noch unklar sind.

Eine solche Rolle wird auch durch Studien zur analgetischen Wirksamkeit von Antidepressiva mit serotonerger Komponente bei chronischem Schmerz unterstrichen. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass insbesondere neuropathische Schmerzen im Vergleich zu anderen Arten chronischen

Schmerzes am besten auf Antidepressiva ansprechen (18). Trizyklische AD wurden als erste Wahl und SNRI als zweite Wahl für die Behandlung dieser Schmerzen herausgearbeitet. Die SSRIs wurden zwar als besser verträglich eingestuft, jedoch waren sie im Vergleich zu den TZA weniger effektiv in der Behandlung der meisten Formen chronischer Schmerzen. Neben einer direkten Beeinflussung des Schmerzsystems durch Antidepressiva scheint es möglich, dass diese Pharmaka die affektive Bewertung des Schmerzes über eine Beeinflussung der Stimmung modulieren und dadurch die Schmerz Wahrnehmung verändern (18). Eher für eine direkte Beeinflussung sprechen aber Befunde, die zeigen, dass analgetische noch vor antidepressiven Effekten eintreten (28).

In einem qualitativen Review zur Wirksamkeit von SSRIs bei chronischem Schmerz wurden 36 Studien eingeschlossen (50). Untersuchte Erkrankungen waren im Wesentlichen Fibromyalgie, somatoforme Schmerzstörungen, chronische Kreuzschmerzen, chronische Spannungskopfschmerzen oder Migräne, chronischer Beckenschmerz, nicht kardialer Brustschmerz und diabetische schmerzhaft Polyneuropathie. Für die SSRIs Fluoxetin, Fluvoxamin und Escitalopram konnten Hinweise auf eine Wirksamkeit auf die Schmerz Wahrnehmung beschrieben werden, wobei Fluoxetin das am besten untersuchte SSRI war. 70% der Studien berichteten zwar einen statistisch signifikanten Effekt der SSRIs, die meisten Studien wiesen jedoch erhebliche methodische Mängel auf (z. B. Fehlen einer Kontrollgruppe, der Randomisierung oder Verblindung), sodass aus diesen Ergebnissen keine sicheren Rückschlüsse gezogen werden können.

Trotz der Hinweise auf eine Beteiligung des serotonergen Systems an der Pathophysiologie der Fibromyalgie scheint die Behandlung mit Modulatoren des 5-HT-Systems nur bedingt wirksam. In einer Metaanalyse zu Antidepressiva bei Fibromyalgie kamen die Autoren zu dem Fazit, dass TZA Amitriptylin und die SNRIs Duloxetin und Milnacipran mit ihrer breiten Wirkung auf die monoaminerge Transmission als First-line-Behandlung verwendet werden sollten (27). In einem kürzlich publizierten Cochrane-Review zum Einsatz von

Fazit

Eine große Anzahl tier- und humanexperimenteller Studien belegt einen starken Einfluss der serotonergen Transmission auf die Schmerz Wahrnehmung. Die Interpretation und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Praxis ist jedoch eingeschränkt, da experimentell meist die Reaktivität auf akute Schmerzreize untersucht wurde, während im klinischen Setting vor allem die Modulation chronischer Schmerzen im Vordergrund steht. Im klinischen Einsatz erwiesen sich SSRIs bei der Behandlung chronischer Schmerzen zwar als besser verträglich, jedoch auch als weniger wirksam im Vergleich zu anderen Antidepressiva (TZAs, SNRIs).

SSRIs bei Patienten mit Fibromyalgie (72) zeigte sich nur ein geringer Unterschied in der Reduktion des Schmerzempfindens um rund 10% zwischen der Interventions- und der Placebogruppe. Einen serotonergen Effekt auf Erschöpfung gab es nicht. Es zeigte sich jedoch wie erwartet eine Überlegenheit der SSRIs gegenüber Placebo in der Reduktion der depressiven Symptome. Allerdings lag das längste untersuchte Katamneseintervall bei 4 Monaten, wodurch keine Aussage über die langfristige Wirkung der SSRIs bei dieser anhaltenden chronischen Schmerz Erkrankung getroffen werden kann.

Interessenkonflikt

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

Literatur

- Abbott F V, Etienne P, Franklin KB, Morgan MJ, Sewitch MJ, Young SN. Acute tryptophan depletion blocks morphine analgesia in the cold-pressor test in humans. *Psychopharmacology* 1992; 108: 60–6.
- Apkarian VA, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 2011; 152: S49–S64.
- Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron* 2015; 87: 474–491.
- Barakat A, Hamdy MM, Elbadr MM. Uses of fluoxetine in nociceptive pain management: A literature overview. *Eur J Pharmacol* 2018; 829: 12–25.

- Le Bars D, Villanueva L. Electrophysiological evidence for the activation of descending inhibitory controls by nociceptive afferent pathways. *Prog Brain Res* 1988; 77: 275–99.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell* 2009; 139: 267–284.
- Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Ann Neurol* 1978; 4: 451–462.
- Biggio G, Fadda F, Fanni P, Tagliamonte A, Gessa GL. Rapid depletion of serum tryptophan, brain tryptophan, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid by a tryptophan-free diet. *Life Sci* 1974; 14: 1321–9.
- Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, de Jonge S, Krüger M, Engel RR, Färber L, Pongratz DE, Ackenheil M. The T102C Polymorphism of the 5-HT_{2A}-Receptor Gene in Fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 433–439.
- Bradley LA. Pathophysiology of Fibromyalgia. *Am J Med* 2009; 122: S22–S30.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–287.
- Brenchat A, Romero L, García M, Pujol M, Burgueno J, Torrens A, Hamon M, Baeyens JM, Buschmann H, Zamanillo D, Vela JM. 5-HT₇ receptor activation inhibits mechanical hypersensitivity secondary to capsaicin sensitization in mice. *Pain* 2009; 141: 239–47.
- Brodal P. *The Central Nervous System: Structure and Function*. Oxford: University Press 2010.
- Carroll LJ, Cassidy JD, Côté P. Depression as a risk factor for onset of an episode of troublesome neck and low back pain. *Pain* 2004; 107: 134–9.
- Chang M-H, Hsu J-W, Huang K-L, Su T-P, Bai Y-M, Li C-T, Yang AC, Chang W-H, Chen T-J, Tsai S-J, Chen M-H. Bidirectional Association Between Depression and Fibromyalgia Syndrome: A Nationwide Longitudinal Study. *J Pain* 2015; 16: 895–902.
- Chrubasik S, Junck H, Zappe HA, Stutzke O. A survey on pain complaints and health care utilization in a German population sample. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 397–408.
- Davis KD, Moayed M. Central Mechanisms of Pain Revealed Through Functional and Structural MRI. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8: 518–534.
- Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of Antidepressants as Analgesics: A Review. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 6–17.
- Ding Y-Q, Marklund U, Yuan W, Yin J, Wegman L, Ericson J, Deneris E, Johnson RL, Chen Z-F. Lmx1b is essential for the development of serotonergic neurons. *Nat Neurosci* 2003; 6: 933–938.
- Dogrul A, Ossipov MH, Porreca F. Differential mediation of descending pain facilitation and inhibition by spinal 5HT-3 and 5HT-7 receptors. *Brain Res* 2009; 1280: 52–59.
- Feldman R, Meyer J, Quenzer L. Serotonin. In: *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates 1997, 345–389.
- Frank B, Niesler B, Bondy B, Späth M, Pongratz DE, Ackenheil M, Fischer C, Rappold G. Mutational analysis of serotonin receptor genes:

- HTR3A and HTR3B in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 338–44.
23. Gebhart G. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27: 729–737.
 24. Green GM, Scarth J, Dickenson A. An excitatory role for 5-HT in spinal inflammatory nociceptive transmission; state-dependent actions via dorsal horn 5-HT(3) receptors in the anaesthetized rat. *Pain* 2000; 89: 81–88.
 25. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B. Association of T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2001; 21: 58–61.
 26. Gursoy S. Absence of association of the serotonin transporter gene polymorphism with the mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 194–7.
 27. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Üçeyler N, Sommer C. The Role of Antidepressants in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *CNS Drugs* 2012; 26: 297–307.
 28. Hegerl U, Mergl R, Quail D, Schneider E, Hundemer H-P, Linden M. Does pain improve earlier than mood in depressed patients with painful physical symptoms treated with duloxetine? *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 114–8.
 29. Hensler S, Heinemann D, Becker MT, Ackermann H, Wiesemann A, Abholz HH, Engeser P. Chronic Pain in German General Practice. *Pain Med* 2009; 10: 1408–1415.
 30. Houvenagel E, Forzy G, Leloire O, Gallois P, Hary S, Hautecoeur P, Convain L, Henniaux M, Vincent G, Dhondt JL. [Cerebrospinal fluid monoamines in primary fibromyalgia]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990; 57: 21–3.
 31. Jones CK, Eastwood BJ, Need AB, Shannon HE. Analgesic effects of serotonergic, noradrenergic or dual reuptake inhibitors in the carrageenan test in rats: Evidence for synergism between serotonergic and noradrenergic reuptake inhibition. *Neuropharmacology* 2006; 51: 1172–1180.
 32. Klein R, Bänsch M, Berg PA. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 593–8.
 33. Kupers R, Frokjaer VG, Naert A, Christensen R, Budtz-Joergensen E, Kehlet H, Knudsen GM. A PET [18F]altanserin study of 5-HT_{2A} receptor binding in the human brain and responses to painful heat stimulation. *Neuroimage* 2009; 44: 1001–7.
 34. Legangneux E, Mora JJ, Spreux-Varoquaux O, Thorin I, Herrou M, Alvaro G, Gomeni C. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [3H]imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 290–6.
 35. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527–31.
 36. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet* 1999; 353: 1607–1609.
 37. Lowry C, Lightman S, Nutt D. That warm fuzzy feeling: brain serotonergic neurons and the regulation of emotion. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 392–400.
 38. Magni G, Moreschi C, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. *Pain* 1994; 56: 289–97.
 39. Martikainen IK, Hirvonen J, Kajander J, Hagelberg N, Mansikka H, Nägren K, Hietala J, Pertovaara A. Correlation of human cold pressor pain responses with 5-HT_{1A} receptor binding in the brain. *Brain Res* 2007; 1172: 21–31.
 40. Martin SL, Power A, Boyle Y, Anderson IM, Silverdale MA, Jones AKP. 5-HT modulation of pain perception in humans. *Psychopharmacology* 2017; 234: 2929–2939.
 41. Millan MJ. Serotonin and pain: evidence that activation of 5-HT_{1A} receptors does not elicit antinociception against noxious thermal, mechanical and chemical stimuli in mice. *Pain* 1994; 58: 45–61.
 42. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999; 57: 1–164.
 43. Millan MJ. Serotonin (5-HT) and pain: A reappraisal of its role in the light of receptor multiplicity. *Semin Neurosci* 1995; 7: 409–419.
 44. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355–474.
 45. Mochizucki D. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19 Suppl 1: S15–9.
 46. Moore P, Landolt HP, Seifritz E, Clark C, Bhatti T, Kelsoe J, Rapaport M, Gillin JC. Clinical and physiological consequences of rapid tryptophan depletion. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 601–22.
 47. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2483.
 48. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2482–8.
 49. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120: 3779–3787.
 50. Patetsos E, Horjalas-Araujo E. Treating Chronic Pain with SSRIs: What Do We Know? *Pain Res Manag* 2016; 2016: 1–17.
 51. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 2006; 80: 53–83.
 52. Pickering G, Januel F, Dubray C, Eschallier A. Serotonin and experimental pain in healthy young volunteers. *Clin J Pain* 19: 276–9.
 53. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000; 288: 1769–72.
 54. Rahman W, Bauer CS, Bannister K, Vonsy J-L, Dolphin AC, Dickenson AH. Descending serotonergic facilitation and the antinociceptive effects of pregabalin in a rat model of osteoarthritic pain. *Mol Pain* 2009; 5: 45.
 55. Raspe H. Rückenschmerzen. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut 2012; 53.
 56. Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Hardin TA, Turner EH, Lam GK, Ozaki N, Goldman D. Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 175–7.
 57. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 104–9.
 58. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 550–6.
 59. Sarzi Puttini P, Caruso I. Primary fibromyalgia syndrome and 5-hydroxy-L-tryptophan: a 90-day open study. *J Int Med Res* 1992; 20: 182–9.
 60. Sasaki M, Obata H, Kawahara K, Saito S, Goto F. Peripheral 5-HT_{2A} receptor antagonism attenuates primary thermal hyperalgesia and secondary mechanical allodynia after thermal injury in rats. *Pain* 2006; 122: 130–136.
 61. Seltzer S, Stoch R, Marcus R, Jackson E. Alteration of human pain thresholds by nutritional manipulation and L-tryptophan supplementation. *Pain* 1982; 13: 385–93.
 62. Sommer C. Serotonin in Pain and Pain Control. In: Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin. Müller C, Jacobs B (eds.). New York: Academic Press 2010.
 63. Souvorov S, Nakashima MN, Wada M, Nakashima K. Decrease in serotonin concentration in raphe magnus nucleus and attenuation of morphine analgesia in two mice models of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2004; 484: 217–23.
 64. Stahl S. Neuroscientific basis and practical applications. In: Stahl's essential psychopharmacology. New York: Cambridge University Press 2008, 343–345.
 65. Stahl SM. Fibromyalgia-pathways and neurotransmitters. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24: S11–S17.
 66. Stratz T, Samborski W, Hrycaj P, Pap T, Mackiewicz S, Mennet P, Müller W. [Serotonin concentration in serum of patients with generalized tendomyopathy (fibromyalgia) and chronic polyarthritis]. *Med Klin* 1993; 88: 458–62.
 67. Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH. Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 613–617.
 68. Tander B, Gunes S, Boke O, Alayli G, Kara N, Bagci H, Canturk F. Polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase genes: a study on fibromyalgia susceptibility. *Rheumatol Int* 2008; 28: 685–691.
 69. Tegeer I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H, Ehnert C, Nejim J, Marian C, Scholz J, Wu T, Allchorne A, Diatchenko L, Binshtok AM, Goldman D, Adolph J, Sama S, Atlas SJ, Carlezon WA, Parsegian A, Lötsch J, Fillingim RB, Maixner W, Geisslinger G, Max MB, Woolf CJ. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 2006; 12: 1269–77.
 70. Tracey I, Bushnell MC. How Neuroimaging Studies Have Challenged Us to Rethink: Is Chronic Pain a Disease? *J Pain* 2009; 10: 1113–1120.
 71. Tracey I, Mantyh PW. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 2007; 55: 377–391.

72. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD011735.
73. Wang W, Zhang M, Wang Y, Jin C, Yan B, Ma S. 5-HT modulation of pain in SI and SII revealed by fMRI 2010; 35: 185–93.
74. Werle E, Fischer HP, Müller A, Fiehn W, Eich W. Antibodies against serotonin have no diagnostic relevance in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2001; 28: 595–600.
75. Wittmann M, Peters I, Schaaf T, Wartenberg HC, Wirz S, Nadstawek J, Urban BW, Barann M. The Effects of Morphine on Human 5-HT_{3A} Receptors. *Anesth Analg* 2006; 103: 747–752.
76. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19–28.
77. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 600–610.
78. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765–9.
79. Zaykin D V, Westfall PH, Young SS, Karnoub MA, Wagner MJ, Ehm MG. Testing association of statistically inferred haplotypes with discrete and continuous traits in samples of unrelated individuals. *Hum Hered* 2002; 53: 79–91.
80. Zhang YQ, Gao X, Zhang LM, Wu GC. The release of serotonin in rat spinal dorsal horn and periaqueductal gray following carrageenan inflammation. *Neuroreport* 2000; 11: 3539–43.
81. Zhao Z-Q, Chiechio S, Sun Y-G, Zhang K-H, Zhao C-S, Scott M, Johnson RL, Deneris ES, Renner KJ, Gereau RW, Chen Z-F. Mice lacking central serotonergic neurons show enhanced inflammatory pain and an impaired analgesic response to antidepressant drugs. *J Neurosci* 2007; 27: 6045–53.
82. Zimmermann M. Der Chronische Schmerz. *Der Orthopde* 2004; 33: 508–514.

Zertifizierte Fortbildung

Fragen zum Thema „Serotonerge Modulation der Schmerzwahrnehmung“

1. Wirksamkeit von SSRI bei chronischem Schmerz: Welche Aussage ist richtig?

- Die Symptome der Depression bessern sich bei Patienten mit Fibromyalgie durch SSRI im Vergleich zu Placebo nicht signifikant.
- Bei Fibromyalgie reduzieren SSRI das Schmerzempfinden nur um etwa 10% im Vergleich zu Placebo.
- Bei chronischem Schmerz ist Citalopram das am besten untersuchte SSRI.
- Nozizeptiver Schmerz wird durch SSRI stärker unterdrückt als neuropathischer Schmerz.
- SSRI zeigen bei den meisten Formen chronischen Schmerzes eine höhere Wirksamkeit als klassische trizyklische Antidepressiva.

2. Welche Struktur des Gehirns gehört nicht zum deszendierendem Schmerzmodulationssystem?

- Nucleus dentatus cerebelli
- posterolateraler Hypothalamus
- rostrale ventromediale Medulla oblongata
- anteriores Zingulum
- Substantia grisea centralis

3. Welche Aussage zum Fibromyalgie-Syndrom ist richtig?

- 5-Hydroxytryptophan-Depletion reduziert den Schmerz.
- Die Dopamintransmission im Mittelhirn scheint eine zentrale Rolle zu spielen.
- Es finden sich häufig Antikörper gegen GABA-Rezeptoren.
- Die Konzentrationen von Tryptophan und 5-HIAA im Liquor sind erniedrigt.
- Die Serotoninspiegel im Serum sind erhöht.

4. Welche Aussage zur Prävalenz chronischer Schmerzen ist richtig?

- Chronischer Schmerz des muskuloskeletalen Systems steht an erster Stelle der Gründe zur vorzeitigen Berentung wegen verminderter Erwerbsfähigkeit.
- Die Prävalenz des Fibromyalgiesyndroms liegt in der Gesamtbevölkerung etwa bei 0,5%.
- Dauerschmerzen führen bei etwa 8% der erwachsenen Menschen in Deutschland zu Alltagsbeeinträchtigungen.
- Die Prävalenz chronischer Schmerzen liegt bei Menschen in Deutschland zwischen 45% und 60%.

- Etwas 25% aller Patienten in hausärztlicher Praxis klagten über anhaltende Schmerzen mit einer Dauer größer als 6 Monate.

5. Welche Aussage zur Schmerzwahrnehmung im Experiment beim Menschen ist richtig?

- Gesunde Probanden mit homozygoter Ausprägung des GCH1-Gens zeigen eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit für verschiedene Schmerzarten.
- Die 5-HT_{1A}-Rezeptorverfügbarkeit korreliert positiv mit der Intensität der Schmerzwahrnehmung eines Kältereizes bei gesunden Probanden.
- Depletion von Tryptophan führt zu einer Abschwächung der schmerzstillenden Wirkung von Morphin.
- Die Verfügbarkeit von 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Gehirn beeinflusst vor allem die noradrenerge Modulation bei der Wahrnehmung chronischen Schmerzes.
- Akute Tryptophandepletion führt über die Erhöhung der Schmerzschwelle zu einer erweiterten Schmerztoleranz auf Stromreize.

6. Welche Körperregion oder welches Körpersystem wird von Patienten in hausärztlicher Praxis am häufigsten als Lokalisation für Schmerzen angegeben?

- Kopf
- Brust
- Gelenke
- Rücken (unten)
- Bauch

7. Einem Review aus dem Jahre 2016 zufolge wurde die Wirksamkeit von SSRI für eine Vielzahl von chronischen Schmerzarten in Studien untersucht. Für welchen Schmerztyp gibt es demnach keine klinische Studie?

- Nicht kardialer Brustschmerz
- Chronischer Beckenschmerz
- Migräne
- Somatoforme Schmerzstörung
- Chronische Halsschmerzen

8. Welche Neurotransmitter spielen keine relevante Rolle in der Modulation der Schmerzwahrnehmung?

- Serotonin
- Dopamin

CME-Fortbildung online

Die Teilnahme an dieser durch die Ärztekammer Nordrhein zertifizierten CME-Fortbildung ist für 12 Monate ausschließlich online möglich. Zur Anmeldung gehen Sie bitte auf <http://cme.thieme.de>. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Es ist immer nur eine Antwort pro Frage zutreffend. Als Leser der *Nervenheilkunde* nehmen Sie kostenlos am CME-Programm teil. Je nach CME-Fortbildung erhalten Sie bis zu vier Fortbildungspunkte. Weitere Informationen zur Anmeldung und Registrierung finden Sie unter <http://cme.thieme.de>. Sie erhalten bei inhaltlichen und technischen Fragen tutoriellen Support.
VNR 2760512018154652861

- Noradrenalin
- Endorphine
- Cystein

9. Schmerzwahrnehmung im Tierversuch: Welche Aussage ist richtig?

- Bei weitgehend fehlenden 5-HT-Neuronen zeigt sich neben insgesamt erhöhter Reaktivität auf Schmerzreize eine selektive Reduktion der Verarbeitung mechanischer Schmerzreize.
- Die Stimulation des hemmenden 5-HT₇-Rezeptors am Rückenmark führt nach Morphinnapplikation zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit.
- Mäuse werden schmerzempfindlicher durch die systemische Gabe eines 5-HT₇-Rezeptors.
- Bei 5-HT-Knock-out-Mäusen wirken SNRI stärker schmerz mindernd als bei Wildtyp-Mäusen.
- Die serotonerge Modulation des Schmerznetzwerkes wirkt besonders auf chronisch neuropathische Schmerzen.

10. Welche Aussage zu neuropathischem und nozizeptivem Schmerz ist richtig?

- Nozizeption führt immer zu einem bewussten Schmerzempfinden
- Nozizeption wird sowohl über A-delta Fasern als auch über C-Fasern übertragen
- Neuropathischer Schmerz wird spezifisch durch thermische Reize ausgelöst
- Nozizeptiver Schmerz entsteht unter anderem durch Schädigung sensorischer Fasern
- Neuropathischer Schmerz wird in der Regel unbewusst vermittelt