

S. Mense

Neurobiologie des Muskelschmerzes

Neurobiology of muscle pain

Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universität Heidelberg

Zusammenfassung

Mechanismen im Muskel: Der periphere Mechanismus für die Druck- und Bewegungsempfindlichkeit des verletzten Muskels besteht in einer Sensibilisierung von Nozizeptoren. Wenn Nozizeptoren eine Ruheaktivität entwickeln, tritt zusätzlich zur Überempfindlichkeit Spontanschmerz auf.

Mechanismen auf Rückenmarksebene: Muskelschmerzen werden oft in andere tiefe Gewebe übertragen und damit subjektiv fehllokalisiert. Die Übertragung der Schmerzen basiert wahrscheinlich auf zentralnervösen Umschaltungen. Diese Veränderungen sind mit einer Erregbarkeitssteigerung der Neurone verbunden, die auch als Hauptursache der Hyperalgesie bei Patienten angesehen wird. Die Ruheaktivität der spinalen nozizeptiven Zellen (und damit der spontane Muskelschmerz) ist stark von der Freisetzung von Stickstoffmonoxid abhängig.

Supraspinale Mechanismen: Sensible Neurone des Rückenmarks, die Muskelschmerz vermitteln, sind einer tonischen deszendierenden Hemmung unterworfen. Eine Fehlfunktion dieses physiologischen Hemmsystems könnte bei der Pathogenese chronischer Muskelschmerzen beteiligt sein.

Schlüsselwörter: Muskelschmerz, Nozizeptor, Rückenmark, Neuroplastizität

Vorbemerkung

Die Neurobiologie beinhaltet Gebiete der Neuroanatomie, Neurophysiologie und Neuropharmakologie. Der folgende Aufsatz behandelt Daten aus diesen Teildisziplinen, wobei das Schwergewicht auf Mechanismen im Muskel und auf Rückenmarksebene liegt.

Lokale Muskelschmerzen

Lokale Muskelschmerzen sind Schmerzen, die durch die Erregung von Nozizeptoren im Muskel ausgelöst und am Ort der Läsion empfunden werden. Wie am Beispiel des übertragenen Schmerzes weiter unten gezeigt wird, sind beide Bedingungen nicht selbstverständlich.

Häufige Ursachen lokaler Muskelschmerzen sind Traumen (Prellung, Zerrung, Krampf). Bei länger anhaltenden schmerzhaften Veränderungen des Muskels (Verspannung, Ischämie, Entzündung, Triggerpunkte) tritt zwar auch eine Erregung von Muskelnozizeptoren auf, die Schmerzen werden jedoch oft in andere tiefe Gewebe übertragen, d.h. sie

Summary

Mechanisms in muscle: The peripheral mechanism underlying the tenderness and pain during movement of a damaged muscle is the sensitization of muscle nociceptors. Spontaneous pain arises in addition to hypersensitivity, if resting activity develops in the nociceptors.

Mechanisms at the spinal level: Muscle pain is often subjectively mislocalized because it is referred to other deep somatic tissues. The referral of muscle pain is assumed to be based on a functional central nervous reorganization. These changes are associated with an overexcitability of neurons and contribute to the hyperalgesia in patients. Resting activity of spinal neurons (and hence spontaneous pain) is strongly dependent on the release of nitric oxide.

Supraspinal mechanisms: Spinal neurons that mediate muscle pain are subject to a strong descending inhibitory influence. A dysfunction of this inhibitory system might be involved in the pathogenesis of chronic muscle pain.

Key words: muscle pain, nociceptor, spinal cord, neuroplasticity

werden (zusätzlich) an Stellen empfunden, in denen keine Nozizeptorerregung vorliegt.

Funktionelle Eigenschaften von Muskelnozizeptoren

Ein Nozizeptor ist eine rezeptive Nervenendigung, die darauf spezialisiert ist, die Einwirkung objektiv gewebsschädlicher, subjektiv schmerzhafter Reize zu registrieren. Muskelnozizeptoren weisen bei Mensch und Tier eine relativ hohe Reizschwelle auf (19, 21). Die Rezeptoren reagieren typischerweise nicht auf natürliche Stimuli, wie sie während der normalen Tätigkeit eines Muskels auftreten. Nozizeptoren des Skelettmuskels können im Tierexperiment sowohl durch schädliche Druckreize (z.B. Kneifen) als auch durch Injektionen von endogenen schmerzauslösenden Substanzen wie Bradykinin (BK), 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) und Kaliumionen in hoher Konzentration aktiviert werden (9, 16). Nozizeptive Nervenendigungen besitzen in ihrer Zellmembran eine Vielzahl von unterschiedlichen Rezeptormolekülen für die verschiedenen Reizsubstanzen (5, 23) und einen besonderen Typ von Na⁺-Kanal, der nicht durch das Neurotoxin Tetrodotoxin (TTX) blockiert werden kann (1).

Morphologie und Neuropeptidgehalt von Muskelnozizeptoren

Morphologisch sind Nozizeptoren freie Nervenendigungen, die über marklose Gruppe IV- (oder C-) und dünne markhaltige Gruppe III- (oder A δ -) Fasern mit dem ZNS verbunden sind. Diese Muskelafferenzen enthalten Neuropeptide (z.B. Substanz P (SP), Calcitonin gene-related peptide (CGRP) und Somatostatin (SOM), die innerhalb der Endigung gespeichert sind (24). Die Peptide werden bei Erregung des Nozizeptors freigesetzt und verändern so das chemische Milieu in ihrer Umgebung, besonders über eine Beeinflussung der lokalen Durchblutung (Abb. 1).

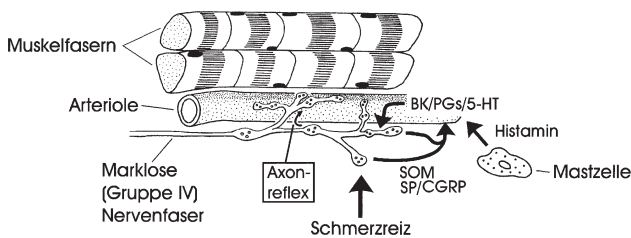


Abbildung 1: Vorgänge in der Umgebung eines Nozizeptors während der Einwirkung eines (mechanischen) Schmerzreizes. In der Adventitia einer Arteriole ist eine freie Nervenendigung dargestellt, die von einer marklosen (Gruppe IV- oder C-) Faser gebildet wird. Die Nervenendigung enthält die Neuropeptide Somatostatin (SOM), Substanz P (SP) und calcitonin gene-related peptide (CGRP), die bei Erregung der Endigung ausgeschüttet werden. Gleichzeitig setzt der Schmerzreiz aus dem Gewebe Bradykinin (BK), Prostaglandine (PGs) und Serotonin (5-HT) frei. Vom Nozizeptor gebildete Aktionspotentiale können auch in primär nicht-erregte Äste derselben Endigung eindringen (Axonreflex) und hier ebenfalls Neuropeptide ausschütten.

Substanz P kommt in nozizeptiven Nervenendigungen besonders häufig vor und kann Schmerzempfindungen verstärken (17). Das Peptid wird durch Impulsaktivität in der Nervenfasern freigesetzt, und zwar sowohl aus den Endverzweigungen im ZNS als auch aus den rezeptiven Endigungen in der Peripherie. Generell steigert SP die Effektivität der synaptischen Übertragung im ZNS.

Prostaglandin E2 (PG E2) und 5-HT verstärken die Wirkung von BK auf freie Nervenendigungen, d.h. PG E2 und 5-HT sensibilisieren die Endigung gegenüber BK (20). Diese Wechselwirkungen sind von klinischer Relevanz, da die Substanzen in geschädigten Geweben praktisch immer gemeinsam freigesetzt werden.

Sensibilisierung der Nozizeptoren als periphere neurophysiologische Grundlage für Druckdolenz und Hyperalgesie

Endogene chemische Substanzen wie PG E2 können die Rezeptoren nicht nur gegenüber anderen chemischen Substanzen sensibilisieren, sondern auch die mechanische Empfindlichkeit steigern, so dass die Nozizeptoren nun durch schwache Reize erregt werden. Leichter Druck wird unter diesen Umständen als Schmerz empfunden. Die Sensibilisierung der Muskelnozizeptoren ist der hauptsächlich periphere Mechanismus, der der lokalen Druckschmerzhaftigkeit und den Bewegungsschmerzen eines verletzten Muskels zugrunde liegt.

Die sensibilisierende und erregende Wirkung der endogenen Substanzen BK, PG E2, 5-HT und Adenosin wird über spezifische Membranrezeptoren vermittelt, die über die intrazelluläre cAMP-Kaskade die Effektivität der Na⁺-Kanäle steigern und damit die Depolarisation der Endigung fördern (cAMP=cyclisches Adenosin-Monophosphat). Da PG E2 bei der BK-induzierten Aktivierung der Muskelnozizeptoren mitbeteiligt ist, ist es möglich, die Entladungen durch Blockierung der PG-Synthese mittels nichtsteroidaler Antirheumatika zu vermindern.

Muskelkater

Besonders wirksam i.B. auf die Auslösung von Muskelkater sind exzentrische Kontraktionen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass der Muskel während der Kontraktion gedehnt wird. Ein Beispiel ist das Bergabgehen, wo z.B. der M. quadriceps femoris als Strecker der Beugung im Kniegelenk entgegenarbeiten muss. Der Muskelkater beginnt 8-24 Stunden nach der Belastung, erreicht nach 1-2 Tagen seinen Gipfel und vergeht nach 5-7 Tagen (6). Das früher als Auslöser der Schmerzen angesehene Blutlaktat hat sich nach Belastungen, die zu Muskelkater führten, als unverändert herausgestellt (26). Dies gilt auch für die anderen bisher untersuchten Blutchemiewerte, die nur vorübergehende Anstiege zeigten und sich vor dem Beginn der Muskelkater-Schmerzen wieder normalisierten (Übersicht bei 28).

Histologische Untersuchungen von Muskelbiopsie-Material ergaben im Elektronenmikroskop Läsionen an den Z-Scheiben und Desmin-Filamenten, die für den mechanischen Zusammenhalt der Sarkomere von Bedeutung sind (10). Diese beiden Veränderungen hatten einen Zeitverlauf, der mit dem der Muskelkater-Beschwerden gut übereinstimmte. Ein Muskelspasmus liegt sicher nicht vor, da während dieser Zeit keine erhöhte EMG-Aktivität nachweisbar ist. Die Ursache für den Muskelkater scheint somit in mechanisch bedingten Mikrotraumen der Sarkomere zu liegen, deren Beseitigung unter dem Bild einer sterilen Entzündung abläuft. Im Rahmen dieser Entzündung werden schmerzauslösende endogene Substanzen freigesetzt, die Muskelnozizeptoren sensibilisieren und somit die subjektiven Beschwerden des Muskelkaters verursachen.

Chronische Veränderungen an Nozizeptoren

Muskelentzündungen von 12 Tagen Dauer führen im Tierexperiment zu einer Erhöhung der Innervationsdichte mit SP-haltigen Nervenendigungen (25). Da viele der SP-haltigen Endigungen Nozizeptoren darstellen, wird ein Schmerzreiz in einem Muskel mit erhöhter Innervationsdichte mehr nozizeptive Endigungen erregen und daher stärkere Schmerzen auslösen. Die Zunahme der Innervationsdichte kommt daher als möglicher peripherer Mechanismus für die Entstehung einer chronischen Muskelhyperalgesie in Frage.

Sensibilisierung von Neuronen des Rückenmarks durch eine Läsion des Muskelgewebes

Eine Reizung von Muskelnozizeptoren steigert die Erregbarkeit der sensiblen Neurone des Rückenmarks über die Dauer

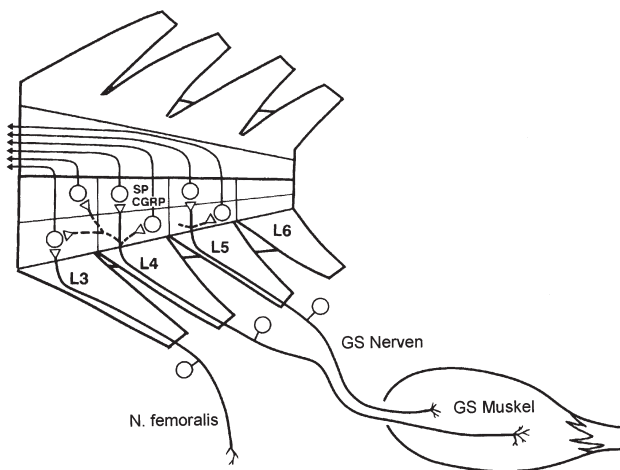


Abbildung 2: Hypothetische Erklärung für die Ausdehnung des spinalen Einflussgebiets eines Muskels während einer Myositis, wie im Text dargestellt. Die Hypothese basiert auf der Annahme, dass im ZNS zwei Typen von funktionellen neuronalen Verbindungen vorhanden sind, nämlich 1. Verbindungen mit hoher synaptischer Effektivität, die praktisch immer im nachgeschalteten Neuron zu deutlichen Effekten führen (durchgezogene Linien). 2. Verbindungen geringer synaptischer Effektivität, die normalerweise nicht durchgeschaltet sind (gestrichelte Linien). Wenn der Muskel entzündet ist, werden die ursprünglich ineffektiven Verbindungen durchgeschaltet, und der Impulseinstrom vom GS-Muskel kann zusätzliche Zellen erregen (z.B. im Segment L3). Die verbesserte Durchschaltung wird u.a. von SP und CGRP bewirkt, die von Muskelafferenzen freigesetzt werden (22).

der Reizung hinaus (12). Die Erregbarkeitsteigerung der Neurone ist mit einer Steigerung der Effektivität synaptischer Verbindungen im Rückenmark verbunden (2). Im Endeffekt findet eine sogenannte funktionelle Reorganisation des Rückenmarks statt. Eines der Anzeichen einer solchen Reorganisation ist die Vergrößerung der Neuronenpopulation, die durch Aktionspotentiale aus dem Gebiet der Läsion aktiviert werden kann. Praktisch bedeutet dies, dass sich der Einflussbereich eines Muskelnerven im Rückenmark ausbreitet, sobald der von dem Nerven versorgte Muskel schmerzhaft verändert ist.

Falls ähnliche Veränderungen auch bei Schmerzpatienten vorkommen, könnten sie die Ausbreitung und Übertragung von Muskelschmerzen erklären. Ein hypothetischer Mechanismus für eine solche Erregungsausbreitung im Rückenmark, die durch eine Entzündung des *M. gastrocnemius* ausgelöst wird, ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Impulse von den Nozizeptoren des Muskels erreichen über die Segmente L4 und L5 das Rückenmark und lösen über diesen Weg lokale Schmerzen in dem betroffenen Muskel aus. Im Lauf der Entzündung breitet sich die Erregung im Rückenmark aus und erreicht Nervenzellen im Segment L3, die normalerweise Schmerzen aus dem Innervationsbereich des *N. femoralis*, also im ventralen Oberschenkel vermitteln. Durch die Erregung der L3-Neurone über Aktionspotentiale aus dem entzündeten Muskel kommt es zu Schmerzen, die subjektiv im Versorgungsgebiet des *N. femoralis* empfunden werden. Die Schmer-

zen werden auf diese Weise vom *M. gastrocnemius* in den Oberschenkel übertragen. Die Übertragung von Schmerzen ist daher eine Fehllokalisierung der Schmerzen, bedingt durch eine läsions-induzierte Umschaltung der Schmerzinformation im ZNS. Die neuronale Grundlage für die Umschaltung ist eine zentrale Sensibilisierung, d.h. eine Übererregbarkeit der Hinterhornneurone, die durch den nozizeptiven Impulseinstrom aus dem Muskel bedingt ist. Die zentrale Sensibilisierung ist wahrscheinlich ein wesentlicher Faktor für die Entstehung der Hyperalgesie bei Patienten. Die Abbildung 3 zeigt ein klinisches Beispiel der Übertragung von Triggerpunktschmerzen aus dem *M. soleus* in das Sakroiliakgelenk

Mögliche Mechanismen für die zentrale Sensibilisierung

Die Verbesserung der synaptischen Übertragung - und damit die neuronale Übererregbarkeit - im Verlauf einer Myositis wird wahrscheinlich durch solche Substanzen bewirkt, die aus den Endigungen der Muskelafferenzen im Rückenmark freigesetzt werden. Zu diesen Substanzen gehören neben Glutamat auch SP und CGRP, wobei SP über die Aktivierung der NK 1-Rezeptoren und Glutamat mit seiner Wirkung auf NMDA-Rezeptoren an der Entstehung der Myositis-bedingten Übererregbarkeit beteiligt ist (Abb. 4; 2, 4, 8).

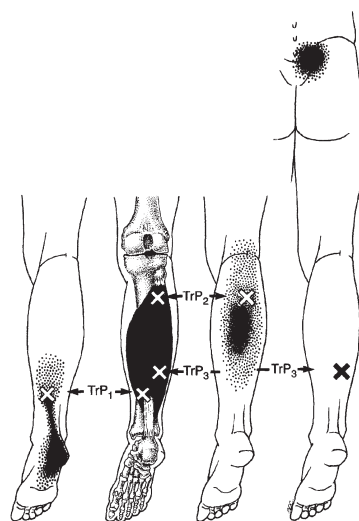


Abbildung 3: Übertragungsmuster von Schmerzen, die von Triggerpunkten im *M. soleus* ausgehen. Der Triggerpunkt 3 (TrP 3) verursacht subjektive Schmerzen am Ort des TrP im Sinne von lokalen Schmerzen und zusätzlich übertragene Schmerzen im Gebiet des Sakroiliakgelenks. Eine möglicher Mechanismus für die Schmerzübertragung besteht darin, dass sich die zentralnervöse Erregung, die vom TrP 3 ausgeht, im Rückenmark ausbreitet und Nervenzellen erreicht, die das Sakroiliakgelenk sensibel versorgen. Die Erregung der letzteren Neurone führt subjektiv zu Schmerzen im Sakroiliakgelenk, auch wenn in diesem Fall die Nozizeptoren des Gelenks nicht erregt sind (aus 29).

Die Rolle von Stickstoffmonoxid bei der Modulation der Aktivität der Hinterhornneurone

Im Gegensatz zur Erregbarkeit der Nervenzellen, die unter pathologischen Bedingungen von der Freisetzung von SP und der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren bestimmt ist, steht die Ruheaktivität der Neurone stark unter dem Einfluss von Stickstoffmonoxid (NO). Stickstoffmonoxid wird u.a. in Neuronen des Rückenmarks synthetisiert und kann

im Gegensatz zu allen bisher bekannten Neurotransmittern durch biologische Membranen diffundieren. Eine pharmakologische Blockierung der spinalen Stickstoffmonoxid-Synthase führt im Tierexperiment zu einem starken Anstieg der Ruheaktivität, beeinflusst jedoch die Übererregbarkeit derselben Neurone nicht (Abb. 4; 13). Offenbar besteht im Hinterhorn normalerweise eine tonische Freisetzung von NO, das dort einen inhibitorischen Effekt auf die Ruheaktivität ausübt.

Schmerzen durch Muskelverspannungen

Definition und Mechanismen von Muskelverspannungen

Unter Muskelverspannungen oder Spasmen werden länger anhaltende, unwillkürliche Kontraktionen eines Muskels verstanden. Sie sind mit EMG-Aktivität verbunden und können schmerzhaft oder schmerzlos sein. Den durch Muskelverspannungen verursachten Schmerzen liegt als Hauptursache wahrscheinlich eine Muskelischämie mit Freisetzung schmerzauslösender endogener Substanzen (bes. BK) zugrunde. Eine Ischämie kann entstehen, wenn sich ein Muskel mit mehr als 5-30% (je nach Muskel) seiner maximalen Kraft tonisch kontrahiert, da er dann die eigenen Blutgefäße komprimiert (14).

Unter einem Muskelkrampf werden kurzdauernde unwillkürliche Muskelkontraktionen verstanden, die immer schmerzhaft sind (18). Die Krampfschmerzen kommen wahrscheinlich dadurch zustande, dass sich nur ein Teil des Muskels kontrahiert und Nozizeptoren durch die im Muskel entstehenden Scherkräfte erregt werden. Als mögliche Krampfursache wird u.a. eine verminderte Hemmung der Motoneurone diskutiert. Zu der letzteren Hypothese passt die Beobachtung, dass ein Krampf am leichtesten auslösbar ist, wenn Ursprung und Ansatz des Muskels stark angenähert sind und dann der Muskel kontrahiert wird. Unter diesen Bedingungen baut sich nur wenig Spannung im Muskel auf, und die Golgi-Sehnen-Organen werden nur geringgradig erregt, die normalerweise die homonymen α -Motoneurone hemmen.

Das Schmerz-Spasmus-Schmerz Fehlkonzept

Eine weitverbreitete Hypothese besagt, dass Muskelschmerzen Spasmen im schmerzenden Muskel auslösen, die ihrerseits die Schmerzen weiter verstärken, da sie über eine Gefäßkompression zur Ischämie führen. Der Muskel muss sich dann unter ischämischen Bedingungen kontrahieren, was Schmerz erzeugt. Dieser Teufelskreis soll hauptsächlich in einer Aktivierung der α -Motoneurone durch die Nozizeptoren des homonymen Muskels bestehen. Nach den verfügbaren experimentellen Daten hat das Schmerz-Spasmus-Schmerz Konzept keine solide Grundlage. Triftige Gegenargumente bestehen darin, dass der schmerzhaft verspannte Muskel häufig keine erhöhte EMG-Aktivität aufweist, was bei Aktivierung der α -Motoneurone der Fall sein müsste. Ferner zeigen die den schmerzhaften Muskel versorgenden Motoneu-

rone oft eine Hemmung statt einer Aktivierung (15). Die große Mehrzahl der verfügbaren Daten spricht dafür, dass im Fall einer primären muskulären Schmerzquelle der betroffene Muskel eher ruhiggestellt als verspannt wird.

Eine Möglichkeit für die Auslösung von Muskelverspannungen besteht offensichtlich in der schmerzhaften Reizung eines anderen Muskels (11) oder eines benachbarten Gelenks. Die Ursachen für Muskelspasmen liegen daher in den meisten Fällen wahrscheinlich außerhalb des verspannten Muskels.

Myofasziale Triggerpunkte

Myofasziale Triggerpunkte (TrPs) sind punktförmige Verhärtungen des Muskelgewebes, die bei Palpation schmerzhaft sind (28, 29). Subjektiv verursacht ein TrP neben lokalen oft übertragene Schmerzen in anderen Muskeln oder tiefen Geweben.

Derzeit steht die sog. Endplatten-Hypothese als Erklärung für die Bildung von TrPs im Vordergrund der Diskussion (27). Die Hypothese postuliert, dass durch einen muskulären Ge-

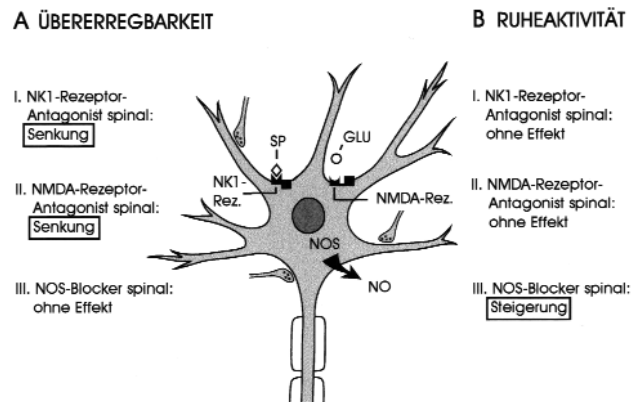


Abbildung 4: Effekte von Antagonisten auf die durch eine periphere Myositis induzierte Übererregbarkeit (A) und die Ruheaktivität (B) von sensiblen Neuronen des Rückenmarks. Die Applikation der Antagonisten erfolgte topisch durch ständige Superfusion des lumbalen Rückenmarks mit der Antagonisten-Lösung. NK1- Rezeptormoleküle vermitteln die Effekte des Neuropeptids SP, NMDA-Rezeptoren die Effekte von Glutamat. NK1- und NMDA-Rezeptorantagonisten verhinderten die Myositis-induzierte Übererregbarkeit der Neurone, hatten aber keinen Einfluss auf die Ruheaktivität. Demgegenüber führte die Blockierung der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) zu einer starken Steigerung der Ruheaktivität, ohne die Erregbarkeit zu beeinflussen.

websschaden die neuromuskuläre Endplatte so geschädigt wird, dass sie überschießend Acetylcholin ausschüttet. Das Ergebnis ist eine lokale Kontraktur in einem kleinen Teil der betroffenen Muskelzelle unterhalb der Endplatte in Form eines sog. Kontraktionsknotens. Der palpable TrP besteht aus einer Ansammlung solcher Kontraktionsknoten. Die Kontraktionsknoten komprimieren benachbarte Kapillaren und steigern so die Ischämie. Die Ischämie wiederum setzt BK und andere sensibilisierende Substanzen frei - was die Druckschmerzhaftigkeit des TrP erklärt - und verstärkt die Dysfunktion der Endplatte.

Hypothesen zum Übergang des akuten in den chronischen Schmerz

Neuroplastizität

Unter neuroplastischen Veränderungen werden langdauernde Abweichungen von der normalen Funktion von Nervenzellen verstanden, die von einem Impulseinstrom aus der Körperperipherie oder anderen Gebieten des ZNS ausgelöst werden (7). Es wird allgemein angenommen, dass neuroplastische Veränderungen als funktionelle Änderungen beginnen (z.B. als Erregbarkeitssteigerung), die später in Form von strukturellen Umbauprozessen (z.B. in Form von axonalen Sprossungen, Umbau von Synapsen) dauerhaft fixiert werden.

Für die Steigerung der Erregbarkeit spielt der Einstrom von Kalzium-Ionen (z.B. durch NMDA-Kanäle) eine entscheidende Rolle. Diese primär funktionellen Veränderungen werden relativ schnell in Form von strukturellen Veränderungen fixiert, z.B. durch eine Zunahme der Größe und Zahl der synaptischen Kontakte. Eine Synapse mit vergrößerter Kontaktfläche übermittelt Informationen effizienter, d.h. das postsynaptische Neuron wird stärker erregt.

Störungen des deszendierenden antinozizeptiven Systems

Spinale sensible Neurone, die Informationen von Nozizeptoren der tiefen Gewebe verarbeiten, sind einem starken inhibitorischen Einfluss unterworfen, der seinen Ursprung in supraspinalen Zentren hat (sog. deszendierendes antinozizeptives System; 3, 30). Das System ist normalerweise ständig aktiv und dämpft so tonisch die Ruheaktivität und die Erregbarkeit von Hinterhornneuronen, die Tiefenschmerz vermitteln. Es ist denkbar, dass eine Fehlfunktion dieses Systems zu chronischen und generalisierten Schmerzempfindungen in tiefen Geweben führen kann, ohne dass dort eine Läsion vorhanden ist. Solche generalisierten Muskelschmerzen sind das Hauptsymptom bei Fibromyalgie-Patienten. Eine Fehlfunktion des antinozizeptiven Systems wird daher als eine der möglichen Ursachen der Schmerzen bei Fibromyalgie diskutiert.

Schlussfolgerung für die Praxis

Die Druck- und Bewegungsempfindlichkeit eines verletzten Muskels beruht hauptsächlich auf einer Sensibilisierung der muskulären Nozizeptoren durch im Muskel freigesetzte Substanzen wie Bradykinin, Serotonin und Prostaglandine. Entgegen einer weitverbreiteten Meinung spielt Laktat für die Entstehung von Muskelkater höchstwahrscheinlich keine Rolle. Prostaglandine sind ebenfalls nicht wesentlich beteiligt; zumindest können Azetylsalicylsäure und andere Zyklooxygenase-Hemmer den Muskelkater nicht beseitigen. Wenn Nozizeptoren eine Ruheaktivität entwickeln, tritt zusätzlich zur Überempfindlichkeit Spontanschmerz auf.

Länger anhaltende Muskelschmerzen führen über den ständigen nozizeptiven Impulseinstrom von muskulären Nozizeptoren zu einer Übererregbarkeit von sensiblen Rücken-

marksneuronen, die Schmerz vermitteln (zentralnervöse Sensibilisierung). Dies kann eine Ausbreitung der Schmerzen oder übersteigerte Schmerzen (Hyperalgesie) bewirken. Eine möglichst frühzeitige und vollständige Beseitigung der peripheren Schmerzursache ist für die Verhinderung solcher zentralnervöser Komplikationen wichtig.

Muskelschmerzen werden oft in andere tiefe Gewebe übertragen und damit subjektiv fehllokalisiert. Die Übertragung der Schmerzen basiert wahrscheinlich auf zentralnervösen Umschaltungen. Diese Veränderungen sind ebenfalls ein Ausdruck der durch die periphere Läsion verursachten Erregbarkeitssteigerung der Rückenmarksneurone. Die Behandlung von Muskelschmerzen darf sich daher nicht von vornherein auf den schmerzenden Muskel konzentrieren; zunächst muss sichergestellt werden, dass es sich nicht um übertragene Schmerzen handelt. Dies bedeutet, dass der Therapeut in der Umgebung der subjektiv schmerzhaften Stelle nach der Existenz einer anderen – der primären – Schmerzquelle suchen muss.

Sensible Neurone des Rückenmarks, die Muskelschmerz vermitteln, sind einer tonischen deszendierenden Hemmung unterworfen. Langanhaltende sportliche Tätigkeiten (z.B. Langlauf) können diese deszendierende Schmerzhemmung verstärken. Die Folge ist ein Zustand reduzierter Schmerzempfindlichkeit, der verhindert, dass vorhandene Verletzungen (z.B. Ermüdungsbrüche) bemerkt werden. Umgekehrt könnte eine dauernde Unterfunktion dieses physiologischen Schmerzhemmungssystems bei der Pathogenese von chronischen Muskelschmerzen beteiligt sein.

Literatur

1. Akopian AN, Sivilotti L, Wood JN: A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 379 (1996) 257–262
2. Baranauskas G, Nistri A: Sensitization of pain pathways in the spinal cord: Cellular mechanisms. *Prog Neurobiol* 54 (1996) 349–365
3. Basbaum AI, Fields HL: Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci* 7 (1984) 309–338
4. Bettler B, Mülle C: Review: neurotransmitter receptors. II. AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology* 34 (1995) 123–139
5. Cesare P, McNaughton P: Peripheral pain mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 7 (1997) 493–499
6. Clarkson PM, Tremblay L: Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in humans. *J Appl Physiol* 65 (1988) 1–6
- 7.Coderre TL, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain. *Pain* 52 (1993) 259–285
8. Dougherty PM, Willis WD: Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined microiontophoretic application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P. *Pain* 47 (1991) 85–93
9. Franz M, Mense S: Muscle receptors with group IV afferent fibres responding to application of bradykinin. *Brain Res* 92 (1975) 369–383
10. Fridén J, Kjörrell U, Thornell L-E: Delayed muscle soreness and cytoskeletal alterations: an immunocytological study in man. *Int J Sports Med* 5 (1984) 15–18
11. Headley BJ: EMG and myofascial pain. *Clin Managem* 10 (1990) 43–46
12. Hoheisel U, Mense S, Simons DG, Yu X-M: Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? *Neurosci Lett* 153 (1993) 9–12
13. Hoheisel U, Sander B, Mense S: Myositis-induced functional reorganization of the rat dorsal horn: effects of spinal superfusion with antagonists to neurokinin- and glutamate receptors. *Pain* 69 (1997) 219–230

14. *Järvholm U, Styf J, Suurkula M, Herberts P*: Intramuscular pressure and muscle blood flow in supraspinatus. *Eur J Appl Physiol* 58 (1988) 219–224
15. *Kniffki K-D, Schomburg ED, Steffens H*: Synaptic effects from chemically activated fine muscle afferents upon α -motoneurons in decerebrate and spinal cats. *Brain Res* 206 (1981) 361–370
16. *Kumazawa T, Mizumura K*: Thin-fibre receptors responding to mechanical, chemical, and thermal stimulation in the skeletal muscle of the dog. *J Physiol* 273 (1977) 179–194
17. *Lawson SN, Crepps BA, Perl ER*: Relationship of substance P to afferent characteristics of dorsal root ganglion neurones in guinea-pig. *J Physiol* 505 (1997) 177–191
18. *Layzer RB*: Neuromuscular manifestations of systemic disease. Davis, Philadelphia, PA 1985
19. *Marchettini P, Simone DA, Caputi G, Ochoa JL*: Pain from excitation of identified muscle nociceptors in humans. *Brain Res* 740 (1996) 109–116
20. *Mense S*: Sensitization of group IV muscle receptors to bradykinin by 5-hydroxytryptamine and prostaglandin E₂. *Brain Res* 225 (1981) 95–105
21. *Mense S, Meyer H*: Different types of slowly conducting afferent units in cat skeletal muscle and tendon. *J Physiol* 363 (1985) 403–417
22. *Mense S*: Pathophysiologic basis of muscle pain syndromes. *Phys Med Rehab Clin North Am* 8 (1997) 23–53
23. *Mizumura K, Minagawa M, Tsujii Y, Kumazawa T*: The effects of bradykinin agonists on visceral polymodal receptor activities. *Pain* 40 (1990) 221–227
24. *Molander C, Ygge J, Dalsgaard C-J*: Substance P-, somatostatin- and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity and fluoride resistant acid phosphatase-activity in relation to retrogradely labeled cutaneous, muscular and visceral primary sensory neurons in the rat. *Neurosci Lett* 74 (1987) 37–42
25. *Reinert A, Kaske A, Mense S*: Inflammation-induced increase in the density of neuropeptide-immunoreactive nerve endings in rat skeletal muscle. *Exp Brain Res* 121 (1998) 174–180.
26. *Schwane JA, Watrous BG, Johnson SR*: Is lactic acid related to delayed-onset muscle soreness? *Phys Sportsmed* 11 (1983) 124–
27. *Simons DG*: Clinical and etiological update of myofascial pain from trigger points. *J Musculoskel Pain* 4 1/2 (1996) 93–121
28. *Travell JG, Simons DG*: Myofascial pain and dysfunction. Simons LS: The Trigger Point Manual Vol.1, Upper half of body. Williams and Wilkins, Baltimore, London, 1999
29. *Travell JG, Simons DG*: Myofascial pain and dysfunction. The Trigger Point Manual, Vol. 2. The lower extremities. Williams and Wilkins, Baltimore, London 1992
30. *Yu X-M, Mense S*: Response properties and descending control of rat dorsal horn neurons with deep receptive fields. *Neuroscience* 39 (1990) 823–831

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. S. Mense
Institut für Anatomie und Zellbiologie
Im Neuenheimer Feld 307
D-69120 Heidelberg
Tel.: 06221-544193
Fax: 06221-546071