

Jürgen Sandkühler

# Schmerzgedächtnis

Entstehung, Vermeidung und Löschung

## Zusammenfassung

Chronische Schmerzen können durch krankhafte Veränderungen der Signalverarbeitung im Nervensystem verursacht oder verstärkt werden. Unzureichend behandelte Schmerzen können Spuren im Zentralnervensystem hinterlassen, die die Empfindlichkeit für Schmerzreize erhöhen und sich klinisch als Hyperalgesie äußern. Offenbar können starke Schmerzreize die synaptische Übertragung von Schmerzinformationen vom peripheren auf das Zentralnervensystem anhaltend potenzieren. Die synaptischen Veränderungen sind denen im Hippocampus ähnlich, die beim Lernen und bei der Bildung eines kognitiven Gedächtnisses beteiligt sind. Im Rückenmark kann die Entstehung der synaptischen Langzeitpotenzierung durch Lokalanästhetika und Analgetika nicht jedoch durch eine Allgemeinnarkose verhindert werden. Eine ähnliche Schutzwirkung kann die körpereigene Schmerzabwehr entfalten. Dagegen ist das Löschen des Schmerzgedächtnisses pharmakolo-

gisch bislang nicht möglich. Oftmals können Gegenirritationsverfahren wie die transkutane elektrische Nervenstimulation oder die (Elektro-)Akupunktur die gesteigerte Empfindlichkeit des nozizeptiven Systems im Rückenmark zumindest zeitweise wieder normalisieren. Neue neurobiologische Konzepte über das Schmerzgedächtnis bieten viel versprechende Ansätze zur Vermeidung und Behandlung chronischer Schmerzen.

**Schlüsselwörter:** Schmerz, Hyperalgesie, Schmerzgedächtnis, zentrale Sensibilisierung, Synapse, Rückenmark

## Summary

**Pain Memory: Development, Prevention and Extinction**

Chronic pain may be caused or aggravated by long-lasting changes of signal transduction in the central nervous system. Strong nociceptive stimuli may induce memory traces in the

spinal cord that lead to an enhanced sensitivity for subsequent painful stimuli. This phenomenon has been termed "central sensitization" and may, at least in part, be due to long-lasting potentiation of synaptic strength between nociceptive primary afferents and second order neurons in spinal dorsal horn. The synaptic plasticity of the spinal cord resembles that in the hippocampus which is considered the cellular substrate for learning and memory formation. In the spinal cord formation of memory traces can be prevented by local anaesthetics and analgetics but not by general anaesthesia. At present pharmacological extinction of memory traces for pain is not possible. Apparently some forms of counter irritation such as transcutaneous electrical nerve stimulation or (electro-) acupuncture may temporarily normalize synaptic strength.

**Key words:** pain, hyperalgesia, learning and memory, central sensitization, synapse, spinal cord

Starke Schmerzreize können bei unzureichender Behandlung Spuren im Nervensystem hinterlassen. Besonders gut untersucht sind solche Veränderungen im Rückenmark. Ähnliche Schmerzspuren entstehen sehr wahrscheinlich aber auch im Gehirn. Solche lang anhaltenden Veränderungen oder Schmerzspuren machen nozizeptive Nervenzellen empfindlicher für Schmerzreize. Dies kann sich klinisch als krankhaft gesteigerte Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie), als Schmerzauslösung durch normalerweise harmlose, nicht schmerzhafte Reize (Allodynie) oder als spontane Schmerzen äußern (13).

Neuere Arbeiten zeigen auffällige Übereinstimmungen zwischen den zellulären Vorgängen, die zu Schmerzspuren im Rückenmark führen und zellulären Mechanismen im Hippocampus, die als Ursachen von kognitivem Lernen und Gedächtnis angesehen werden (9). Die Schmerzspuren im Nervensystem werden daher häufig als „Schmerzgedächtnis“ bezeichnet, auch wenn damit keine kognitiven Gedächtnisinhalte verknüpft sind. Die Sensibilisierung für Schmerzen durch wieder-

holte Schmerzreize ist eher vergleichbar mit motorischem Lernen, wobei ebenfalls wiederholte Reize (Übungen) die Reizantwort (Bewegungsablauf) bahnen.

## Nozizeption und Schmerz

Ein drohender oder bestehender Gewebeschaden wird durch spezielle Sinnesfühler für Schmerz, die Nozizeptoren, erkannt. Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen von dünnen afferenten A $\delta$ - oder C-Nervenfaser, die in allen Organen mit Ausnahme des Zentralnervensystems vorkommen. Sie werden unter anderem durch starke physikalische (zum Beispiel hohe Druckreize beziehungsweise durch hohe oder niedrige Temperaturen) oder chemische (zum Beispiel bei Entzündungen oder Traumata) Reize erregt. Die nozizeptiven A $\delta$ - und C-Fasern enden im Hinterhorn des Rückenmarks. Dort schütten sie bei Erregung

den Neurotransmitter Glutamat aus (erster Botenstoff). Glutamat bindet an spezielle Glutamatrezeptoren vom Subtyp der AMPA-Rezeptoren ( $\alpha$ -amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazolepropionsäure-Rezeptoren). Dies führt zur synaptischen Erregung von Hinterhornneuronen, die die Information dann direkt oder über Zwischenneurone unter anderem zum Thalamus und zum Kortex weiterleiten, wodurch schließlich der Sinnesindruck „Schmerz“ entsteht (*Grafik 1*).

## Schmerzspuren im Nervensystem

Bei starken Schmerzreizen wird Glutamat in großen Mengen im Rückenmark freigesetzt und führt dann nicht nur zu einer kurz andauernden Erregung der Hinterhornneurone, sondern kann auch lang anhaltende Veränderungen im Nervensystem induzieren. An diesen durch Glutamat ausgelösten Langzeitveränderungen ist die Aktivierung der Glutamatrezeptoren vom Subtyp der NMDA-Rezeptoren (N-methyl-D-aspartat-Rezeptoren) beteiligt. Die be-

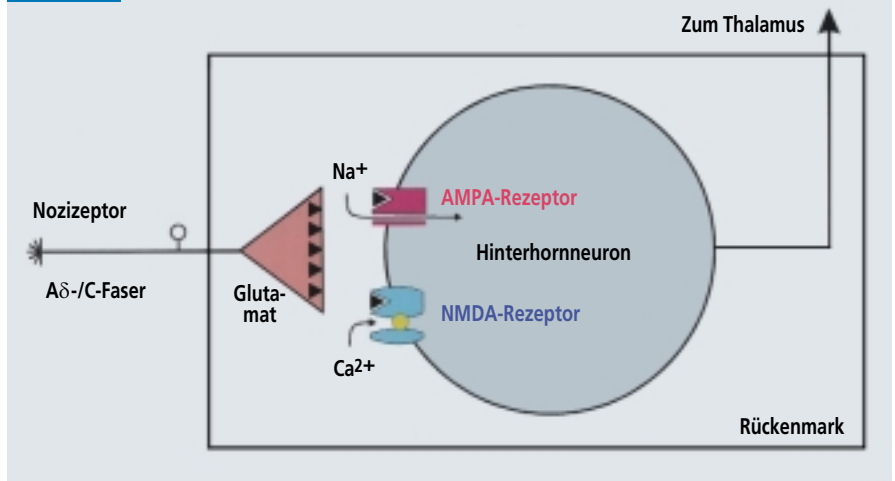
Forschungsschwerpunkt Schmerz der Medizinischen Fakultät (Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hans-Günther Sonntag), Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg

sonderen Eigenschaften des NMDA-Rezeptorkanals sind klinisch sehr bedeutsam (14): Der NMDA-Rezeptorkanal ist ein für Calcium permeabler Ionenkanal. Calcium ist ein wichtiger zweiter Botenstoff, der eine Reihe von Zellfunktionen steuert und auch für die zentrale Sensibilisierung verantwortlich gemacht wird. Calciumionen strömen jedoch nur dann durch NMDA-Rezeptorkanäle in die Hinterhornneurone, wenn zwei Bedingungen gleichzeitig erfüllt sind:

- Glutamat muss an den NMDA-Rezeptorkanal binden und
- die Nervenzelle, in deren Membran sich der NMDA-Rezeptorkanal befindet, muss stark erregt (depolarisiert) sein, um den  $Mg^{2+}$ -Block des Kanals aufzuheben (*Grafiken 1 und 2*).

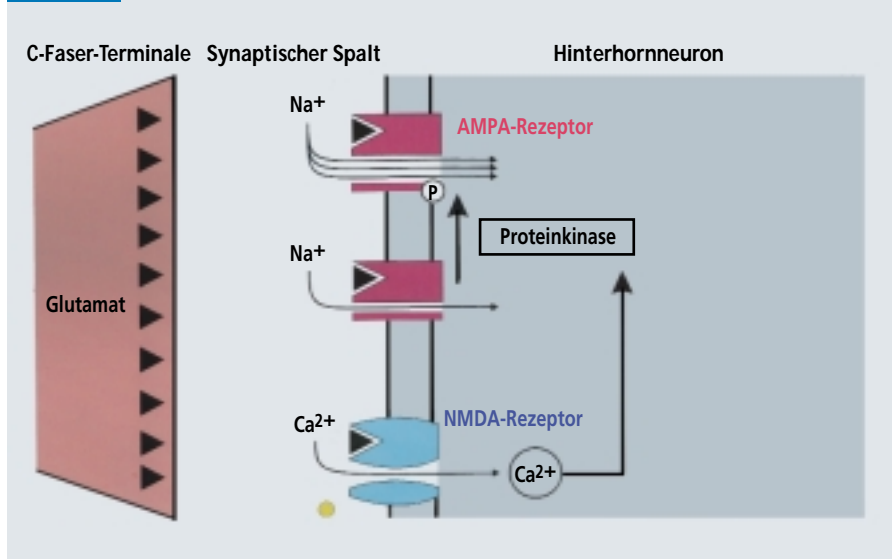
Bei starken Schmerzreizen sind in der Regel beide Bedingungen erfüllt, denn Glutamat wird aus den nozizeptiven Nervenfasern freigesetzt und führt zusammen mit der ebenfalls freigesetzten Substanz P zu einer starken Erregung der Neurone. Dies hat zur Folge, dass es zu einem ausgeprägten Calciumanstieg in den Hinterhornneuronen kommt (*Grafik 2*). Calciumionen können nun eine Reihe von Signaltransduktionswegen aktivieren (2). Unter anderem werden Enzyme aktiviert, die eine Phosphatgruppe auf Proteine übertragen (Phosphorylierung) und so deren Eigenschaften ganz wesentlich beeinflussen. Entsprechend führt ein starker Anstieg von Calciumionen in Hinterhornneuronen zu anhaltenden Veränderungen der Zelleigenschaften. Insbesondere die synaptische Übertragungsstärke zwischen nozizeptiven A $\delta$ - und C-Fasern und Hinterhornneuronen wird lang anhaltend potenziert. Eine der Ursachen für die synaptische Langzeitpotenzierung (long-term potentiation, LTP) ist die Phosphorylierung der Glutamatrezeptoren vom Subtyp der AMPA-Rezeptoren (3) (*Grafik 2*). Als Folge der synaptischen Langzeitpotenzierung im nozizeptiven System können dann bereits schwache Schmerzreize eine starke Erregung der nozizeptiven Hinterhornneurone auslösen. LTP gilt als ein zellulärer Mechanismus der zentralen Sensibilisierung für Schmerzreize (9). ▷

Grafik 1



Übertragung nozizeptiver Informationen von peripheren Nervenfasern auf Neurone des ZNS. Der synaptische Überträgerstoff an allen afferenten A $\delta$ - und C-Fasern ist die erregende Aminosäure Glutamat. Dieser Neurotransmitter aktiviert (öffnet) ligandengesteuerte Ionenkanäle vom Typ der  $\alpha$ -amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionsäure- (AMPA-)Rezeptoren. Dies führt zu einem Einstrom von Natriumionen und damit zur Erregung der postsynaptischen Zelle. Bei nicht oder nur schwach erregten Nervenzellen ist der ebenfalls glutamatgesteuerte N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptorkanal durch  $Mg^{2+}$  blockiert (gelber Kreis) und daher durch den Liganden Glutamat nicht aktivierbar. Nur wenn der  $Mg^{2+}$ -Block durch starke Erregung der Membran aufgehoben wird, kommt es zu einem Einstrom von  $Ca^{2+}$  durch NMDA-Rezeptorkanäle in die Zelle. Der NMDA-Rezeptorkanal ist also sowohl liganden-, als auch spannungsgesteuert.

Grafik 2



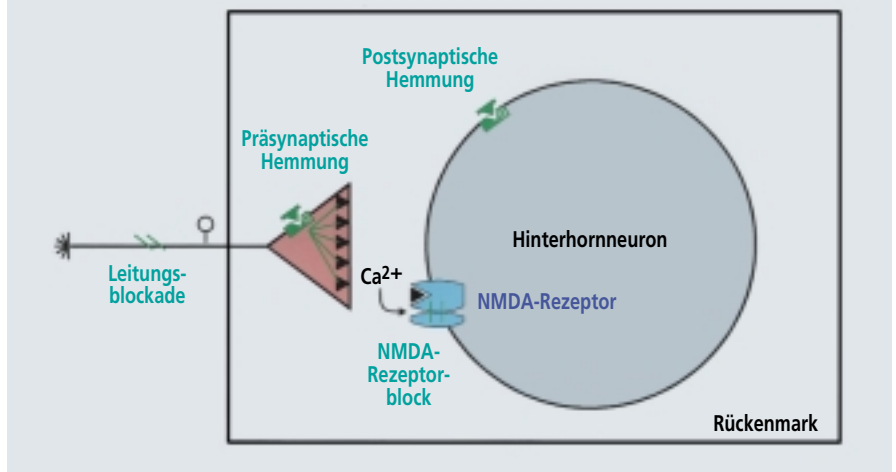
Entstehung des Schmerzgedächtnisses durch synaptische Langzeitpotenzierung. Der wichtigste erregende Neurotransmitter im Nervensystem ist die Aminosäure Glutamat. Die postsynaptische Empfängerzelle (hier das Hinterhornneuron) besitzt eine Reihe von Rezeptoren für Glutamat wie die AMPA-Rezeptoren und für Calcium permeable NMDA-Rezeptoren. Bei Bindung von Glutamat und gleichzeitiger starker Erregung der Empfängerzelle öffnen die NMDA-Rezeptorkanäle, und Calcium diffundiert schnell in die Zelle. Calcium aktiviert eine Vielzahl von Signaltransduktionswegen, unter anderem werden calciumabhängige Proteinkinasen aktiviert. Diese Enzyme wie die calciumabhängige Proteinkinase C und die Calcium-Calmodulin-abhängige Proteinkinase II phosphorylieren unter anderem die AMPA-Rezeptorkanäle. Dadurch erhöht sich deren Öffnungswahrscheinlichkeit und Leitfähigkeit, sodass bei Bindung von Glutamat eine stärkere Erregung der Empfängerzelle resultiert (synaptische Langzeitpotenzierung, LTP). Dies ist hier für die synaptische Übertragung von nozizeptiven C-Fasern auf Neurone im Rückenmark gezeigt.

Ein Calciumanstieg in den nozizeptiven Neuronen des Rückenmarks führt darüber hinaus auch zur Phosphorylierung und damit zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie CREB (cAMP responsive element binding protein). CREB steuert die Ablesung von zahlreichen Genen und kontrolliert somit den Phänotyp von nozizeptiven Hinterhornneuronen. Inzwischen wurden eine Reihe von Genen identifiziert, deren Transkription und/oder Translation durch Schmerzreize angestoßen wird. Dazu zählen Gene aus der großen Familie der IEG (immediate early genes), deren Genprodukte bereits wenige Minuten nach einem Schmerzreiz in Neuronen des Hinterhorns nachweisbar sind (12). Bislang ist die Bedeutung der phänotypischen Veränderungen von nozizeptiven Neuronen nach Schmerzreizen nicht aufgeklärt. Möglicherweise tragen sie zur zentralen Sensibilisierung bei. Sie könnten aber auch sinnvolle Anpassungsmaßnahmen an eine vermehrte neuronale Aktivität darstellen.

Eine exzessive Erhöhung der Calciumionenkonzentration kann in Neuronen den programmierten Zelltod (Apoptose) oder den nekrotischen Zelltod auslösen. Offenbar sind hemmende, antinozizeptive Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks besonders vulnerabel für den transsynaptisch ausgelösten Zelltod, denn nach peripheren Nervenläsionen oder nach Traumata peripherer Gewebe geht die Zahl der Neurone, die den hemmenden Neurotransmitter  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) verwenden, zurück (4). Ein Verlust der GABAergen Hemmung im Rückenmark führt zu schweren Formen der Hyperalgesie und Allodynie und zu spontanen Schmerzen.

Die funktionellen Veränderungen der synaptischen Übertragungsstärke können sich spontan nach unterschiedlich langen Zeiträumen (Stunden bis Jahre) wieder zurückbilden. Dagegen sind Apoptose und nekrotischer Zelltod irreversibel. Inwieweit jedoch kompensatorische Effekte wie zum Beispiel die Zunahme der Rezeptorsensitivität für GABA den Verlust an hemmenden Interneuronen ausgleichen kann, wurde bislang nicht un-

Grafik 3



Angriffspunkte der präventiven Analgesie. Der Calciumeinstrom durch NMDA-Rezeptorkanäle in nozizeptive Neurone des Rückenmarks kann auf verschiedene Weise unterbunden oder reduziert werden.

tersucht. Bei wiederholten oder andauernden (Schmerz) Reizen können die funktionellen synaptischen Veränderungen auch bis an das Lebensende bestehen bleiben. Es ist daher klinisch äußerst bedeutsam, die Entstehung eines Schmerzgedächtnisses im Nervensystem zu verhindern.

### Prävention

Die synaptische Langzeitpotenzierung und die damit einhergehende zentrale Sensibilisierung für Schmerzen werden durch den Calciumeinstrom in die nozizeptiven Neurone des Hinterhorns, insbesondere durch Glutamatrezeptoren vom Subtyp der NMDA-Rezeptoren, ausgelöst. Daraus ergeben sich eine Reihe von Möglichkeiten zur Prävention (9) (Grafik 3):

- Verminderung oder Vermeidung der Glutamatfreisetzung aus nozizeptiven A $\delta$ - und C-Fasern im Rückenmark durch periphere Nervenblockaden (Infiltrations-, Leitungs- oder Plexusanästhesien), durch Hemmung der unphysiologischen Erregbarkeit von afferenten Nervenfasern bei peripheren Neuropathien oder durch präsynaptische Hemmung der Transmitterfreisetzung (bei der Spinalanalgesie mit Opioiden, die an präsynaptische Opioidrezeptoren binden).
- Verminderung oder Vermeidung der Glutamatwirkung am NMDA-Re-

zeptorkanal durch direkte pharmakologische Blockade der NMDA-Rezeptoren (zum Beispiel mit Ketamin oder Memantine) oder durch postsynaptische Hemmung der nozizeptiven Hinterhornneurone. Dadurch wird die Erregung der Neurone verringert und NMDA-Rezeptorkanäle können wegen des Mg<sup>2+</sup>-Blocks nicht mehr für Calciumionen öffnen, selbst wenn Glutamat an den Rezeptorkanal bindet (bei der Spinalanalgesie mit Opioiden, die an postsynaptische Opioidrezeptoren binden).

Dagegen kann die Entstehung eines Schmerzgedächtnisses selbst durch eine chirurgisch tiefe Allgemeinanästhesie nicht verhindert werden. Ebenso wenig können Sedativa einen Schutz vor Sensibilisierung bieten. Ursache für die fehlende Schutzwirkung ist die ungenügende Wirksamkeit dieser Pharmaka auf der Rückenmarksebene.

Der Mensch verfügt über eine sehr wirksame körpereigene Schmerzabwehr, deren Ursprung im Hirnstamm liegt (1). Über lange absteigende Bahnen werden im Rückenmark nozizeptive Neurone prä- und postsynaptisch gehemmt, indem körpereigene Opiode, Monoamine und hemmende Aminosäuren ausgeschüttet werden. Diese Hemmmechanismen können ebenfalls den Calciumeinstrom durch NMDA-Rezeptorkanäle verhindern und stellen normalerweise einen

Schutz vor der zentralen Sensibilisierung dar. Die körpereigene Schmerzabwehr ist dauernd aktiv und kann zum Beispiel durch akuten Stress oder durch Schmerzreize zusätzlich aktiviert werden. Bei einer insuffizienten körpereigenen Schmerzabwehr ist die Schmerzempfindlichkeit gesteigert und die Entstehung des Schmerzgedächtnisses wird wesentlich erleichtert (11). Die inter- und intraindividuellen Schwankungen in der Wirksamkeit der körpereigenen Schmerzabwehr sind vermutlich eine der Ursachen für unterschiedliche Neigung zur Schmerzchronifizierung bei offenbar ähnlichen Grunderkrankungen und Schmerzbelastungen.

Der klinische Nutzen der präventiven Analgesie (sprachlich falsch auch als „prä-emptiv“ bezeichnet, abgeleitet vom englischen pre-emptive), wird zurzeit noch sehr unterschiedlich beurteilt (7). Die widersprüchlichen Ergebnisse der einschlägigen Studien beruhen vermutlich unter anderem darauf, dass die körpereigene Schmerzabwehr bei einem Teil der untersuchten Patienten einen ausreichenden Schutz vor der Entstehung des Schmerzgedächtnisses und der zentralen Sensibilisierung geboten hat, sodass eine zusätzliche präventive Analgesie weder notwendig noch wirksam war. Ferner blieben bei vielen Studien die postoperativen Schmerzen als weitere wichtige Ursache für die Bildung eines Schmerzgedächtnisses unberücksichtigt. Schließlich ist ein Anstieg der Calciumionkonzentration bei Nervenzellen auch auf anderem Wege als durch Aktivierung von NMDA-Rezeptoren möglich. Hier sind weitere Studien erforderlich, die die neuen neurobiologischen Erkenntnisse miteinbeziehen.

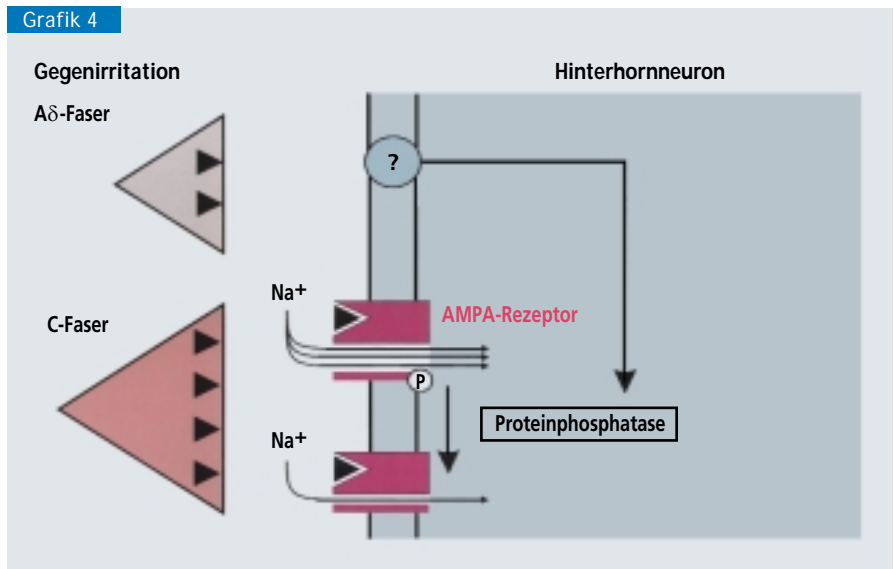
## Löschen des Schmerzgedächtnisses

Die Möglichkeit zur präventiven Analgesie, also zur Vermeidung eines Schmerzgedächtnisses, besteht in der Regel nur bei voraussehbaren Schmerzereignissen. Häufig kommen Patienten zur Behandlung, bei denen sich ein Schmerzgedächtnis bereits manifestiert hat und die deshalb an chroni-

schmerzen leiden. Dies kann erhebliche therapeutische Schwierigkeiten bereiten, denn keines der heute zugelassenen Analgetika ist in der Lage, ein bereits entstandenes Schmerzgedächtnis wieder zu löschen. Auch die zentral angreifenden Analgetika aus der Gruppe der Opioide, die sich zur Prävention eignen, können das Schmerzgedächtnis vermutlich nicht wieder löschen. Die zellulären Signaltransduktionswege, die der zentralen

punktur. Einige Gegenirritationsverfahren hemmen Schmerzen über die Dauer der eigentlichen Stimulation hinaus für Stunden oder einige Tage (5). Neuere in vivo und in vitro durchgeführte Arbeiten belegen, dass bei geeigneter Wahl der Stimulationsparameter die synaptische Übertragungsstärke zwischen nozizeptiven A $\delta$ - und C-Fasern und Neuronen im Rückenmark anhaltend gehemmt wird (synaptische Langzeithemmung)

Grafik 4



Löschen des Schmerzgedächtnisses. Die Normalisierung der synaptischen Übertragungsstärke ist mit den verfügbaren Analgetika nicht möglich. Jedoch können Gegenirritationsverfahren, wie die therapeutische Stimulation von A $\delta$ -Fasern mit niedrigen Reizfrequenzen (1–3 Hz) für circa 15–30 min, zu einer synaptischen Langzeithemmung und zur Depotenzierung im Rückenmark führen. Hierdurch werden Enzyme aktiviert, die die Phosphorylierung von synaptischen Proteinen wieder rückgängig machen. War die Phosphorylierung synaptischer Proteine Ursache für die Ausbildung des Schmerzgedächtnisses, wird das Schmerzgedächtnis mit der Dephosphorylierung wieder gelöscht. Hier ist dies für ein Hinterhornneuron mit konvergentem Zustrom aus A $\delta$ - und C-Fasern gezeigt.

Sensibilisierung zugrunde liegen, lassen sich durch Aktivierung von Opioidrezeptoren offenbar nicht mehr umkehren.

Ein Eingriff in die Signaltransduktionswege und Umkehr der Sensibilisierung kann jedoch unter Umständen durch den Einsatz von so genannten Gegenirritationsverfahren erreicht werden (Grafik 4). Hierbei werden sensible Nervenfasern therapeutisch erregt, zum Beispiel durch die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), mit physikalischen Formen der Schmerztherapie (Wärme oder Kälteanwendungen) oder mit bestimmten Formen der (Elektro-)Aku-

und eine Langzeitpotenzierung der synaptischen Übertragung im Rückenmark wieder rückgängig gemacht werden kann (6). Dazu ist es erforderlich, dass Nervenfasern vom Typ der A $\delta$ -Fasern erregt werden. Die hierzu notwendigen Reizintensitäten werden bei der TENS oder der (Elektro-)Akupunktur vom Patienten als leicht schmerzhaft empfunden. Daher werden meist nur niedrige Reizfrequenzen (1 bis 3 Hz) eingesetzt. Durch diesen Vorgang werden offenbar Signaltransduktionswege in den Neuronen des Rückenmarks aktiviert, die die Sensibilisierung zumindest zeitweise wieder rückgängig machen (Grafik 4).

Geringere Reizintensitäten, die nur niederschwellige A $\beta$ -Fasern erregen und vom Patienten als nicht schmerzhafte Parästhesien empfunden werden, erzeugen keine Langzeiteffekte. Die Erregung aller afferenten Nervenfasern einschließlich der hochschwelligeren C-Fasern, wäre für den Patienten sehr schmerzhaft und ist für eine maximale Wirksamkeit auch nicht erforderlich. Dies stimmt mit der klinischen Beobachtung überein, wonach eine lang anhaltende Analgesie durch TENS oder Akupunktur erreicht wird, wenn leicht schmerzhafte Reizintensitäten verwendet werden.

TENS wird auch mit niedriger, nicht schmerzhafter Intensität und hoher Frequenz erfolgreich zur Schmerzbehandlung eingesetzt. Dabei wird eine Analgesie allerdings meist nur für die Dauer der Stimulation erreicht. Hier sind patientenkontrollierte Geräte im Einsatz, die bei Bedarf eine Dauerstimulation erlauben. Diese Form der Hemmung wird durch die in der „Gate-Control-Theorie“ beschriebenen Mechanismen gut erklärt (8). Danach erregen die niederschwelligen A $\beta$ -Faserafferenzen antinozizeptive Zwischenneurone im Rückenmark, die durch Ausschüttung von GABA nozizeptive Neurone hemmen.

Die lang anhaltende Hemmung durch TENS oder andere Gegenirrita-

tionsverfahren mit höherer Stimulationsintensität (Reizung von A $\delta$ -Faserafferenzen) beruht dagegen offenbar auf dem Mechanismus der synaptischen Langzeithemmung (10).

## Resümee

Schmerzreize lösen synaptische und zelluläre Veränderungen im Rückenmark aus, die den elementaren Mechanismen beim kognitiven Lernen und bei der Gedächtnisbildung im Hippocampus in wichtigen Teilen entsprechen. Die modernen neurobiologischen Konzepte über das Schmerzgedächtnis können eine Reihe von klinisch bedeutsamen Phänomenen besser erklären als die herkömmliche Vorstellungen und bieten die wissenschaftliche Basis für eine bessere Vorbeugung und eine gezielte Behandlung von chronischen Schmerzen.

■ Zitierweise dieses Beitrags:  
Dt Ärztebl 2001; 98: A 2725–2730 [Heft 41]

## Literatur

1. Basbaum AI, Fields HL: Endogenous pain control systems: brainstem, spinal pathways and endorphin circuitry. *Neuroscience* 1984; 7: 309–338.
2. Berridge MJ: Neuronal calcium signaling. *Neuron* 1998; 21: 13–26.
3. Bliss TVP, Collingridge GL: A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31–39.

4. Castro-Lopes JM, Tavares I, Coimbra A: GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy. *Brain Res* 1993; 620: 287–291.
5. Johnson MI, Ashton CH, Thompson JW: An in-depth study of long-term users of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Implications for clinical use of TENS. *Pain* 1991; 44: 221–229.
6. Liu XG, Morton CR, Azkue JJ et al.: Long-term depression of C-fibre-evoked spinal field potentials by stimulation of primary afferent A $\delta$ -fibres in the adult rat. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 3069–3075.
7. McQuay HJ: Pre-emptive analgesia: a systematic review of clinical studies. *Ann Med* 1995; 27: 249–256.
8. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971–979.
9. Sandkühler J: Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000; 88: 113–118.
10. Sandkühler J: Long-lasting analgesia following TENS and acupuncture: Spinal mechanisms beyond gate control. In: *Proceedings of the 9th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, Vol.16*. Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z, eds.: Seattle: IASP Press 2000; 359–369.
11. Sandkühler J, Liu XG: Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 2476–2480.
12. Woolf CJ, Costigan M: Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1999; 96: 7723–7730.
13. Woolf CJ, Salter MW: Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765–1769.
14. Yamakura T, Shimoji K: Subunit- and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel. *Prog Neurobiol* 1999; 59: 279–298.

Anschrift des Verfassers:

Forschungsschwerpunkt Schmerz der Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 326, 69120 Heidelberg  
E-Mail: sandkuhler@urz.uni-heidelberg.de

Referiert

## Langzeitergebnisse der operativen Behandlung der Refluxkrankheit

Bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit handelt es sich um ein chronisches Krankheitsbild, das zu Komplikationen wie einer peptischen Strikture oder einem Adenokarzinom der Speiseröhre führen kann.

Die Autoren berichten über eine Langzeitstudie an 239 Patienten, die im Durchschnitt zehn Jahre nachbeobachtet werden konnten. Dabei standen 92 Prozent der konservativ behandelten Patienten und 62 Prozent der operierten Patienten immer noch un-

ter einer Antirefluxmedikation. Überraschend war, dass die Überlebensrate der operierten Patienten signifikant niedriger lag als die der konservativ behandelten Refluxkranken, nämlich um 58 Prozent. Das Risiko, ein Adenokarzinom der Speiseröhre bei Barrett-Ösophagus zu entwickeln, lag bei 0,4 Prozent jährlich, ohne Barrett-Mukosa bei nur 0,07 Prozent.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Antirefluxoperation nicht unter dem Aspekt empfohlen

werden sollte, dass der Patient künftig keine Medikamente mehr nehmen müsse oder dass durch die Operation das Auftreten eines Ösophaguskarzinoms verhindert werden könne. w

Spechler SJ, Lee E, Ahnen D et al.: Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease. Follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331–2338.

Stuart Jon Spechler, MD, Division of Gastroenterology (111B1), Department of Veterans Affairs Medical Center 4500 S. Lancaster Rd., Dallas, TX 75216 USA. E-Mail: sjspechler@aol.com