Schmerzgedächtnis und Neuraltherapie

Die neurobiologische Grundlagen des Gedächtnisses in Bezug auf die Schmerzempfindung und die Möglichkeiten der Neuraltherapie, das Schmerzgedächtnis zu modifizieren.

Gerasimos Papathanasiou

"…Stellen sie sich vor, dass es im Gedächtnis des Menschen einen Block aus Wachs gibt, der bei allen Menschen verschiedene Größen hat, härter, weicher, von besserer oder geringerer Reinheit, bei jedem Menschen verschieden und bei manchen in durchschnittlicher Qualität. Nehmen wir an, dass dieser Block ein Geschenk des Gedächtnisses ist, der Mutter der Musen, und wenn wir den Wunsch haben, uns an etwas zu erinnern, was wir gesehen, gehört oder gedacht haben, halten wir das Wachs zu den Wahrnehmungen und Gedanken, die sich in das Material einprägen wie das Siegel eines Ringes. Wenn aber das Bild verblasst und nicht mehr wahrgenommen werden kann, dann vergessen wir und erinnern uns nicht mehr."

Plato, Thaetetus, ca. 400 BC

Laut IASP (International Association for the Study of Pain) Definition (1), „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird".

Andererseits wissen wir durch psychologische und anthropologische Studien, dass die Schmerzempfindung keine lineare Funktion der Quantität einer tatsachlichen oder drohenden Gewebsschädigung ist (2). Die Quantität und Qualität unserer Schmerzempfindung hängt wesentlich von unseren vorherigen Schmerzerfahrungen, von unserer Fähigkeit sie abzurufen und von unserem Vermögen, die möglichen Konsequenzen des aktuellen Schmerzes für uns selbst zu evaluieren ab (3). Neben unserer natürlichen Umgebung ist auch das kulturelle Milieu, in dem wir aufwachsen, von Bedeutung für unser Schmerzempfindungspotential. (4, 5, 6,7).

Diese Tatsachen haben eine genauere Formulierung gefunden, als Melzack und Casey (8) in Anlehnung an die Gate Control Theorie (9) eine sensorische, eine affektive und eine kognitive Komponente des Schmerzes postulierten. Das Bemerkenswerte dabei ist, dass alle Schmerzkomponenten primär mit neuronalen Leistungen verbunden sind und Gedächtnis- und Lernmechanismen beinhalten. Die neurobiologische Grundlagen des Gedächtnisses in Bezug auf die Schmerzempfindung und die Möglichkeiten der Neuraltherapie, das Schmerzgedächtnis zu modifizieren, sind Gegenstand dieser Arbeit.

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts war den Neurowissenschaftlern schon bekannt, dass die Anzahl der Neurone im Gehirn des Erwachsenen im Laufe der Zeit nicht signifikant zunimmt. Diese Erkenntnis

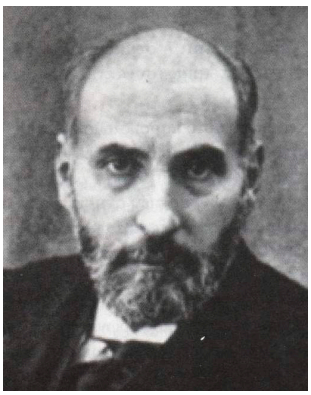


Abb.1: Ramon y Cajal (1852-1934). Anatom und Neurohistologe, Nobelpreisträger

Einer der ersten, die sich damit beschäftigt haben, war der spanische Neuroanatom Ramon y Cajal (Abb.1).

Cajal schlug vor, dass Gedächtnis- und Lernleistungen durch Potenzierung der existierenden Verbindungen zwischen den Neuronen zustande kommen. Einige Jahre später postulierte Donal Hebb, gestützt auf Cajal's Vorstellungen, die Bildung neuer Verbindungen zwischen den Nervenzellen als Grundlage der Potenzierung ihrer Kommunikation (10).

Dabei zeigt sich ein fundamentales Prinzip neuronaler Plastizität, das als Hebb-Regel bezeichnet wird: „Wenn ein Axon des Neurons A nahe genug an einem Neuron B liegt, so dass Zelle B wiederholt oder anhaltend von Neuron A erregt wird, so wird die Effizienz von Neuron A für die Erregung von Neuron B durch einen Wachstumsprozess oder eine Stoffwechseländerung in beiden oder in einem der beiden Neurone erhöht." Eine wesentliche Unter-

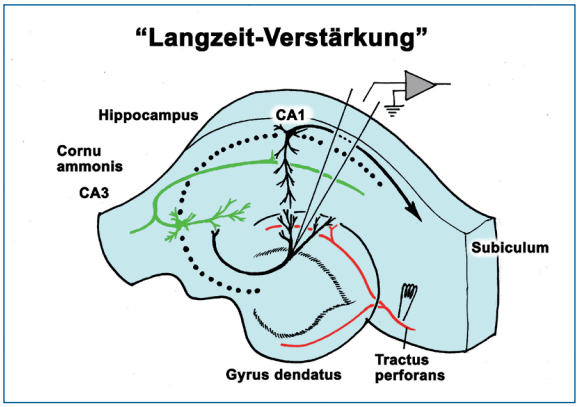


Abb. 2: Hippokampus Formation - LTP. Modifiziert nach Bliss and Lomo, Lit.Verz.11

stützung der Hebb-Regel kam durch die Entdeckung des Phänomens der Langzeitpotenzierung (Long Term Potentiation oder LTP) (11).

LTP wurde zuerst bei glutamatergen Synapsen der Hippokampusformation (Abb.2) bei betäubten Kaninchen beschrieben. Die Untersucher stellten fest, dass ein einzelner Impuls elektrischer Stimulation des Tractus Perforans ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) im Gyrus dentatus hervorrief. Bei einer hochfrequenten Salve von Reizen wird aber ein größeres EPSP als ein einzelner Stimulus produziert. Das ist deutlich in der Abbildung 3 zu sehen. Die Zellen von Tractus Perforans werden durch kurze tetanische Stimulation (15 Reize für 10 s) stimuliert. Die Stimulationszeiten werden durch die schwarzen Pfeile markiert. Jede tetanische Stimulation führte zu einer Erhöhung der Amplitude der EPSP's (rote Kreise), die dann auch für Stunden anhielt. Die blauen Kreise repräsentieren dieselben Zellen ohne tetanische Stimulation und dienten als Kontrollgruppe.

Bei der Langzeitpotenzierung wird eine kurze, über Minuten bis Stunden anhaltende proteinsynthetisch-unabhängige Phase (Early LTP) und eine lange, über Tage bis Wochen anhaltende proteinsynthetisch-abhängige Phase (Late LTP) unterschieden (12,13).

Die NMDA-Rezeptoren spielen dabei eine prominente Rolle. NMDA-Rezeptoren weisen eine relativ hohe Leitfähigkeit für Ca-Ionen auf, aber der Ca-Einstrom ist von einer starken Membrandepolarisation abhängig, bedingt durch den Block des NMDA-Kanals durch ein Mg-Ion (14,15). NMDA-Rezeptoren befinden sich neben AMPA-Rezeptoren in der postsynaptischen Zellmembran. Bei einer niederfrequenten Stimulierung aus der Peripherie wirkt das freigesetzte Glutamat aus der präsynaptischen Membran auf die AMPA-Rezeptoren, aber nicht auf die NMDA-Rezeptoren, die durch das Mg-Ion blockiert sind.

Bei einer hochfrequenten Stimulation (starke Depolarisation) werden die Mg-Ionen aus dem NMDA-Kanal entfernt, so dass Na-, aber hauptsächlich Ca-Ionen in die postsynaptische Zelle einströmen. Der schnelle Anstieg der Ca-Ionen-Konzentration löst die erste Phase der Langzeitpotenzierung aus. Dadurch aktivieren sich primär die Ca-abhängige Proteinkinase und die Proteinkinase C (PKC).

Die Aktivierung dieser Kinasen führt über ein second-messenger System (vermutlich CO und NO, leicht diffundierbare Gase) zu einer weiteren erhöhten Freisetzung von Glutamat aus der präsynaptischen Membran und zu einer verstärkten Aktivierung von AMPA-Rezeptoren. Gleichzeitig werden auch neue AMPA-Rezeptoren (die sich im Zytoplasma befinden – keine de novo Proteinsynthese) in die postsynaptische Membran transportiert. Dadurch wird die synaptische Effizienz weiter erhöht (Abb.4).

Late LTP setzt Transkription und Proteinsynthese in der postsynaptischen Zelle voraus. Die aktivierten Kinasen (CaMKII, PKC, PKA, cAMPdPK) aktivieren darauffolgend bestimmte Transkriptionsfaktoren wie z.B. den CREB-1 Faktor (cAMP response element binding protein-1). Transkriptionsfaktoren sind be-

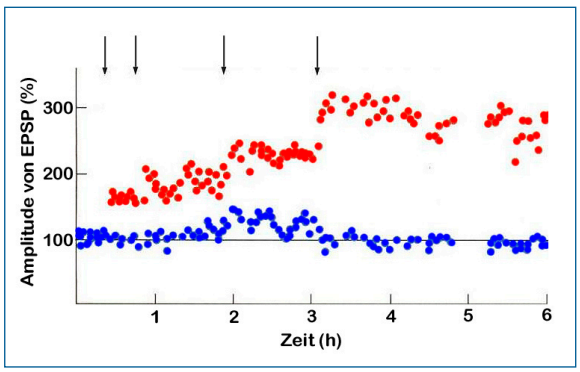


Abb. 3: Kurze tetanische Stimulation des Tractus perforans. Die schwarzen Pfeile markieren die Stimulationszeiten. Modifiziert nach Bliss and Lomo, Lit.Verz. 11

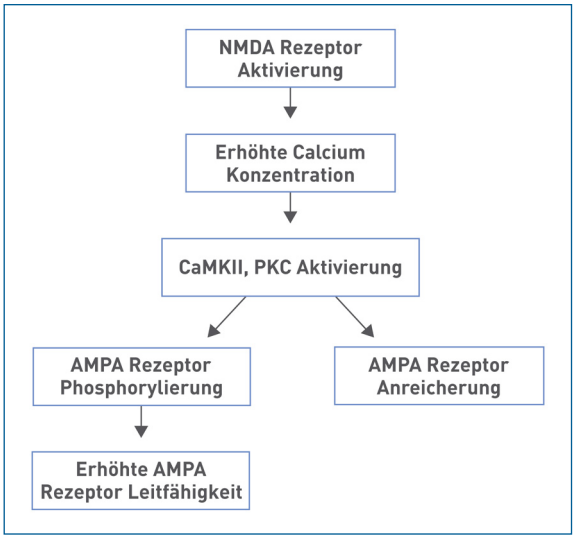


Abb. 4: Early LTP

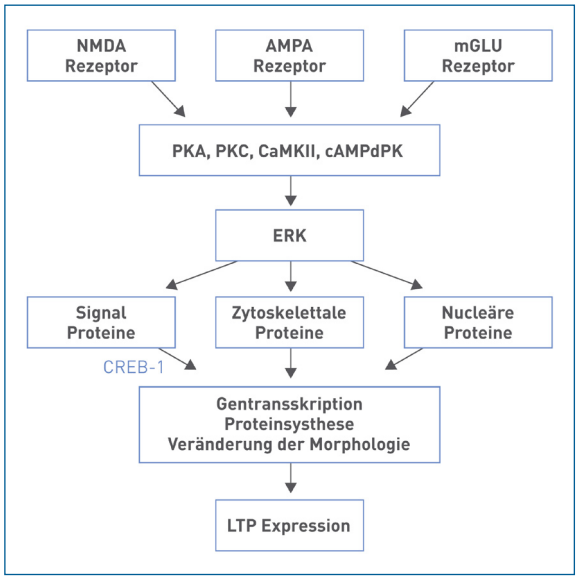


Abb. 5: Late LTP. Neben den ionotropen Glutamatrezeptoren spielen auch die metabotropen Glutamatrezeptoren eine wesentliche Rolle. Modifiziert nach Jia, et al., Lit.Verz. 15a

stimmte Kernproteine, die sich an spezielle Nukleotidsequenzen der DNA binden können (Promoter) und als molekulare Schalter für die Genaktivierung und die Proteinsynthese gelten. Dadurch wird die Synthese von strukturellen Bausteinen für die Synapsen, die Bildung neuer synaptischer Verbindungen und die Erhöhung der synaptischen Effizienz ermöglicht (Abb.5).

Eine ganz wichtige Rolle spielt dabei die ERK (Extracellular Signal Regulated Kinase). Viele Signalwege scheinen auf die ERK zu konvergieren (16), und es gibt beachtliche Evidenz dafür, dass die ERK einen molekularen Schalter zwischen Early LTP und late LTP darstellt (17,18,19,20,21).

Die ERK-Aktivität ist also ein ganz wichtiger Faktor für den Übergang von der early LTP zur late LTP. Gerade hier liegt aber ein Ansatzpunkt für die Neuraltherapie, weil es Evidenz dafür gibt, dass die Lokalanästhetika die Aktivität der ERK direkt modifizieren können (22). Wir kommen später darauf zurück.

Vor ca. 25 Jahren entdeckte man eine andere Form der synaptischen Plastizität, diesmal im Rückenmark (23). Dabei wurde zum ersten Mal der Begriff „zentrale Sensibilisierung" geprägt.

Zentrale Sensibilisierung (central sensitization) bezieht sich auf eine aktivitätsabhängige Erhöhung der Erregbarkeit nozizeptiver Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks nach einer kurzen nozizeptiven Stimulierung, die länger dauert als die Stimulierung selbst. Die zentrale Sensibilisierung ist ein ganz wichtiger Begriff für die Entstehung von chronischen und neuropathischen Schmerzen (24). Neuere Arbeiten haben aber auch gezeigt, dass die zentrale Sensibilisierung nicht nur im Rückenmark zu finden

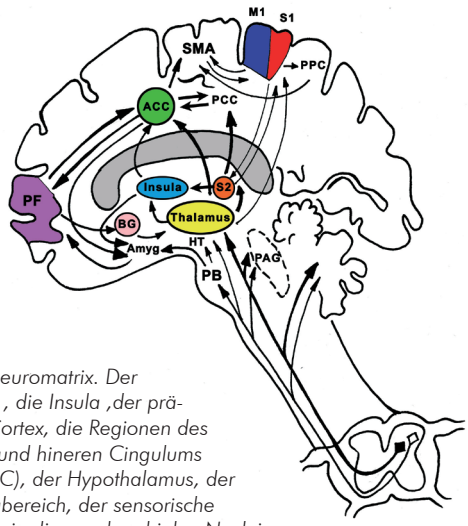


Abb. 6: Neuromatrix. Der Thalamus , die Insula ,der präfrontale Cortex, die Regionen des vorderen und hineren Cingulums (ACC, PCC), der Hypothalamus, der Amygdalabereich, der sensorische Cortex sowie die parabrachialen Nuclei sind wichtige Teile eines Netzwerks das charakteristische Muster neuronaler Aktivität für die Empfindung Schmerz produziert. Modifiziert nach Apkarian et al. 2005

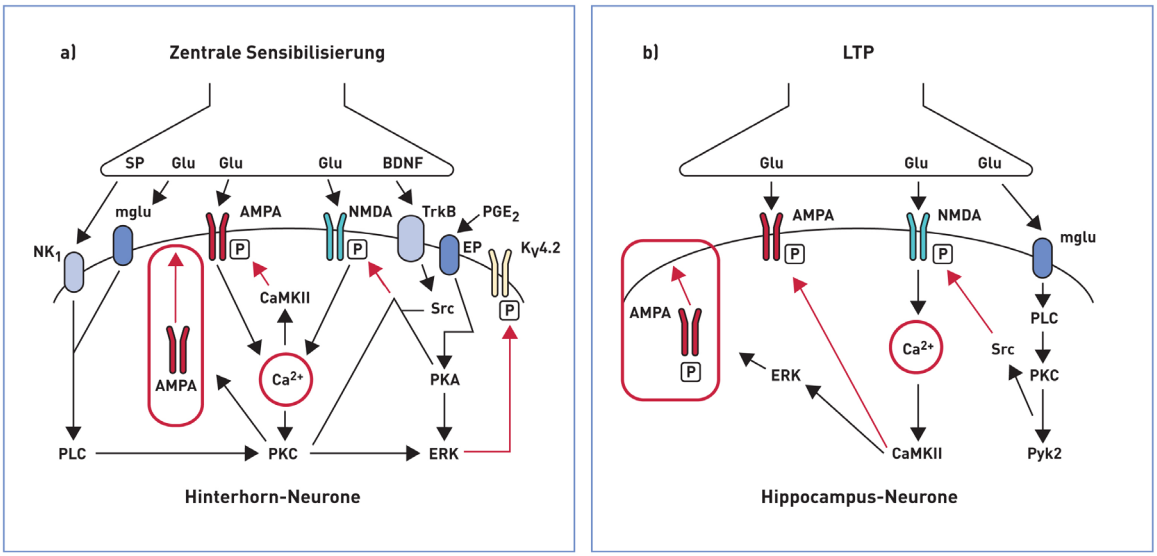


Abb. 7: Induzierung der zentralen Sensibilisierung und Early LTP.
(a): Zentrale Sensibilisierung in Hinterhornneurone. Die zentralen Endigungen der peripheren Nozizeptoren setzen die Neurotransmitter Glutamat (Glu) und die Neuromodulatoren Substanz P (SP) und die brain-derived neurotrophic factor (BDNF) frei. Glutamat bindet sich sowohl an die ionotrope AMPA und NMDA Rezeptoren als auch an die metabotrope Glutamat Rezeptoren (mglu). SP bindet sich an den G-Protein gekoppelten Neurokinin 1 (NK1) Rezeptor, und BDNF an den Tyrosinkinase Rezeptor (trkB). Diese Rezeptoren gehören der postsynaptischen Membran an. Die Erhöhung der intrazellularen Ca Konzentration ist der Haupttrigger für die Aktivierung von Serinen/Threoninen Proteinkinasen, wie auch für die cAMP-abhängige Proteinkinase (PKA), Ca-phospholipid abhängige Proteinkinase (PKC), und Ca-calmodulin abhängige Proteinkinase II (CaMKII). Diese Kinasen phosphorylieren die NMDA und AMPA Rezeptoren und führen zu einer erhöhten Sensibilisierung. Die extracellular signal regulated kinase (ERK) phosphoryliert den Kv4.2 Kanal. PKC induziert die Rekrutierung neuer AMPA Rezeptoren in die postsynaptische Membran.
(b): LTP im Hippocampus CA! Region. Aktivierung von CaMKII via NMDA Rezeptoren induzierter Ca-Influx fuhrt zu der Phosphorylierung von AMPA Rezeptoren und zu der Transportierung AMPA Rezeptoren aus dem Zytoplasma in die postsynaptische Membran.
Modifiziert nach Ji et al. Lit.Verz. 27.

ist, sondern auch in anderen wichtigen Teilen des ZNS, die mit Schmerzperzeption und Schmerzverarbeitung zu tun haben (24a,24b,24c).

Es ist wohl anzunehmen, dass ähnliche Mechanismen in allen Teile der Neuromatrix (25), die für die Qualität Schmerz kodieren, zu finden sind (Abb.6). Zwischen diesen beiden Phänomenen Langzeitpotenzierung und zentrale Sensibilisierung gibt es auf molekularbiologischer Ebene Übereinstimmungen, die nicht zu übersehen sind (26,27). Die Ähnlichkeiten zwischen Early LTP und zentraler Sensibilisierung sind in der Abbildung 7 zu sehen. In beiden Fällen gibt es einen Anstieg von intrazellularem Ca, eine Phosphorylierung verschiedener Rezeptoren und die Mobilisierung und der Einbau von AMPA-Rezeptoren in der postsynaptischen Membran.

Genau wie die Konsolidierung des Gedächtnisses im Cortex, setzt die zentrale Sensibilisierung im Rückenmark eine Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und eine Proteinbiosynthese voraus. Das soll die Abbildung 8 veranschaulichen.

Neuraltherapie und Modifizierung des Schmerzgedächtnisses

Die Neuraltherapie bietet verschiedene Möglichkeiten, das Schmerzgedächtnis zu modifizieren und eventuell mit der Wiederholung der Injektionen auch zu löschen. Bekanntlich finden die meisten neuraltherapeutische Eingriffe in der Peripherie statt, da wo das pathologische Geschehen und die Schmerzen anfangen.

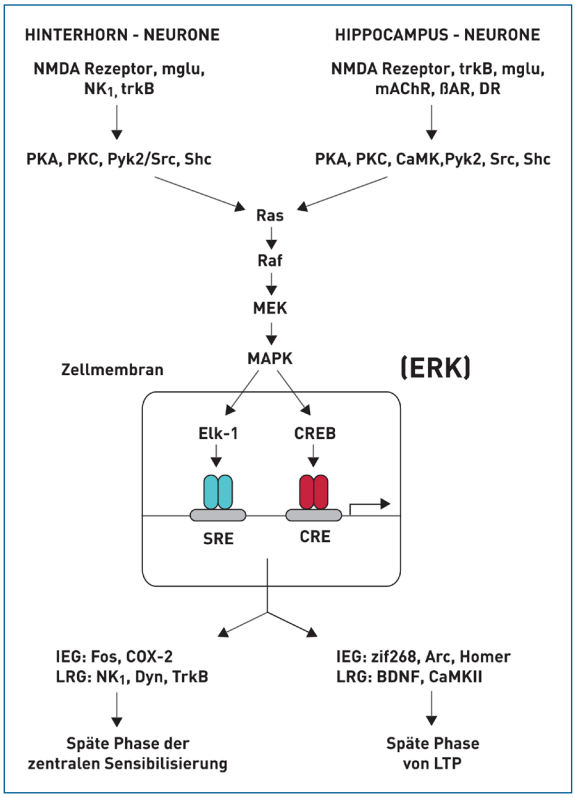


Abb.8: Late LTP und zentrale Sensibilisierung.
Die mitogen activated protein kinase (MAPK)-Kaskade ist sowohl bei den Hinterhorn- als auch bei den Hippocampus-Neuronen aktiviert. ERK (Mitglied von MAPK Familie) wird in den Nukleus transloziert und aktiviert die Transkriptionsfaktoren CREB und ELK-1, die sich an bestimmte DNA Sequenzen binden. Das ist gleichzeitig der Trigger für die Transkription von immediate early genes (IEG) und late response genes (LRG).
ßAR, ßAdrenorezeptor; DR, Dopaminrezeptor; Pyn, Pynorphin; mAchR, muskarinischer Ach Rezeptor; TrkB, Tropomyosin related kinase B; SRE serum response elements promoter region; CRE, cAMP response elements promoter region. Mod. nach (27)

Die Nozizeption beginnt mit der Aktivierung der polymodalen Nervenendigungen der Aδ- und C-Fasern durch Trauma oder Entzündung. Wenn die nozizeptiven Inputs lange genug bestehen, kann es zu dauernden plastischen Veränderungen im ZNS kommen (28,29).

Die neuraltherapeutische Injektion vermag diese protrahierenden Impulse gleich auf der peripheren Ebene auszuschalten (vorausgesetzt wird ein rechtzeitiger Therapiebeginn). Andererseits befinden sich die polymodalen Rezeptoren in einer ständigen Kommunikation („cross talk") mit einer Vielzahl von zellularen, nervalen und humoralen Elementen, wie die Abbildung 9 veranschaulicht.

Eine sehr wichtige Rolle dabei spielen Zellen, die als Reaktion auf eine periphere Entzündung oder ein Trauma proinflammatorische Zytokine produzieren. In der ersten Linie sind es die Makrophagen (30, 31), aber auch andere wichtige Zellen des Grundregulationssystems wie die Fibroblasten (32) und die Mastzellen (33). Die Zytokine sensibilisieren weiters die Nozizeptoren und weisen eine zentrale Wirkung auf, die über deszendierende Signale zu Hyperalgesie führt (34).

Die Unterdrückung der Zytokinproduktion mit Hilfe der neuraltherapeutischen Injektion erfolgt durch die stabilisierende Wirkung des Lokalanästhetikums auf die Zellmembranen der zytokinproduzierenden Zellen der Peripherie. Es ist aber durchaus denkbar, dass zumindest ein Teil der systemischen Wirkung der Lokalanästhetika auf Schmerz (35,36, 37,38) zurückzuführen ist.

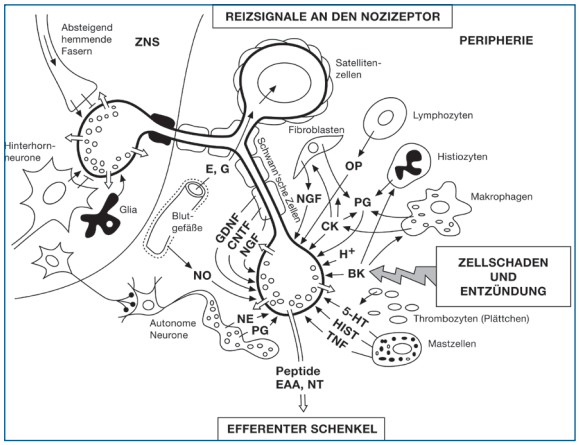


Abb.9: Afferente Signale gelangen von der abgebildeten Zellen (Grundregulationsystem!) zur polymodalen Nervenendigungen und entfalten ihre Wirkung durch die membranständigen Rezeptoren. Andererseits wird die Funktion dieser Zellen durch die efferente Ausschüttung von exzitatorischen Aminosäuren (EAA) und Neurotransmittern (NT) von den Neuronen beeinflusst.
Eine Schlüsselrolle wird dabei den Zytokinen zugeschrieben. Systemische Hormone wie Östrogene (E), oder Glucocortikoide (G) regulieren neuronale Funktionen via zytoplasmatischer Rezeptoren. Im ZNS bestehen auch komplexe Verhältnisse zwischen Neuronen-Gliazellen und deszendierender Systemen.
Modifiziert nach Byers and Bonica, 3rd Edition 2001

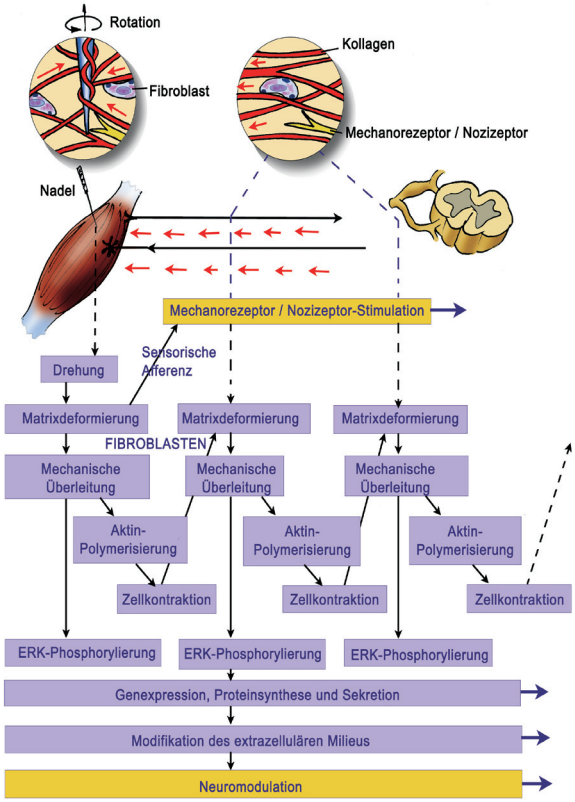


Abb.10: Der Stich mit der Nadel und die Deponierung eines Lokalanästhetikums in der Peripherie stellen primär einen unspezifischen Reiz im interstitiellen Bindegewebe dar. Die darauffolgende Matrixdeformierung führt über eine Veränderung der ERK Aktivität zu Genexpression, Proteinsynthese, Modifizierung des extrazellulären Milieus und schließlich zu einer Neuromodulation. Modidiziwer nach Langevin, et al.Lit.Verz. 39

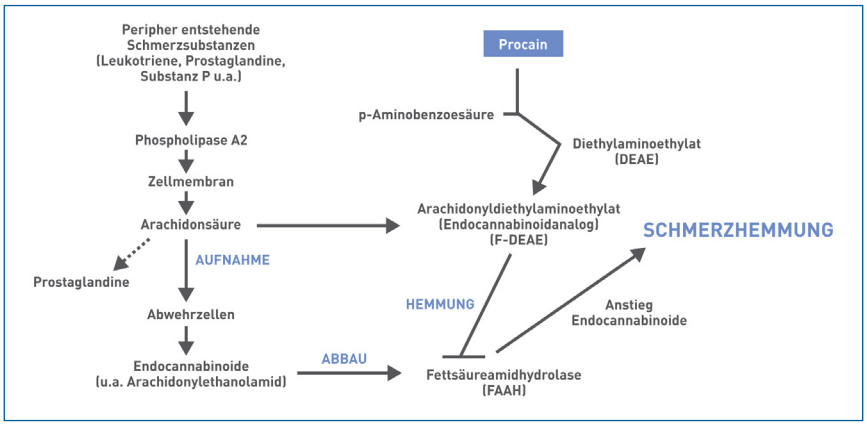
Eine weitere Möglichkeit, das Schmerzgedächtnis aus der Peripherie mittels Neuraltherapie zu beeinflussen, beruht auf der mechanischen Reizung des Bindegewebes (39).

Der Stich mit der Nadel und die Deponierung des Lokalanästhetikums stellt unter anderem auch einen wesentlichen mechanischen Reiz dar (z.B. Quaddeltherapie!). Dieser Reiz führt dann zu einer Deformierung der extrazellularen Matrix (reine unspezifische Wirkung). Die dadurch entstehende Mechanotransduktion führt zu einer Veränderung der ERK-Aktivität, die – wie schon besprochen – eine Schlüsselposition zwischen early LTP und late LTP hat (Abb.10). Dazu kommt noch die spezifische Wirkung des Lokalanästhetikums auf die ERK Aktivität (22). Auf diesem Gebiet gibt es zweifellos noch einen großen Forschungsbedarf.

Einen anderen Weg, mittels Neuraltherapie den nozizeptiven Input aus der Peripherie zu hemmen, bietet die Interaktion der Lokalanästhetika und speziell des Procains, mit dem peripheren Endocannabinoidsystem. Die CB2 Cannabinoidrezeptoren finden sich hauptsachlich in der Peripherie und insbesondere bei lymphatischem Gewebe und bei verschiedenen Zellen des Immunsystems wie Makrophagen, Monozyten, B-Lymphozyten u.a. (40). Die Aktivierung des peripheren Endocannabinoidsystems führt zu einer Unterdrückung der Schmerzsignale aus der Peripherie (41).

Aus der Literatur lassen sich Hinweise erbringen, dass Procain zu einem Anstieg der peripheren Endocannabinoide fuhrt (42). Das Procainspaltprodukt Diethylaminoethylat (DEAE) verbindet sich mit langkettigen, ungesättigten Fettsauren (F) aus dem Zellmembranstoffwechsel zu Endocannabinoidanaloga (F-DEAE). F-DEAE hemmt die Fettsäureamidhydrolase (FAAH), wodurch es reaktiv zu einem Anstieg der von Abwehrzellen produzierten Endocannabinoide kommt (Abb.11).

Abb.11: Hypothetischer Wirkmechanismus der NT mit Procain. Mod. nach Heine, Lit.Verz. 42



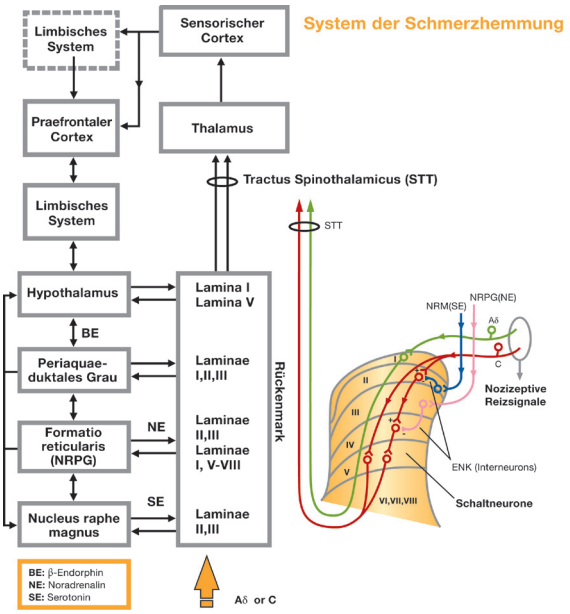


Abb.12: Deszendierende Hemmsysteme. Modifiziert nach Cho, Wong, Fallon: Neuro-Acupuncture. Q-Puncture Inc. 2001

Die Neuraltherapie ist aber auch (genauso wie Akupunktur) ein Gegenirritationsverfahren, welches das schmerzinhibitorische System (endogenes antinociceptives System) aktivieren kann (Abb.12). Die Injektion stellt am Anfang einen akuten Stressreiz dar, der imstande ist, durch bestimmte Mechanismen eine Schmerzlinderung zu bringen. Zum einen haben wir eine stressinduzierte Analgesie (43,44), zum anderen eine Aktivierung von DNIC Mechanismen zu verzeichnen (45).

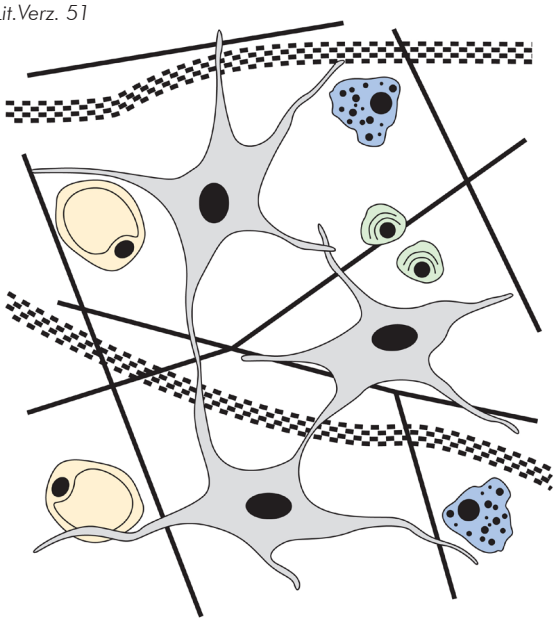
Die Aktivierung der deszendierenden schmerzinhibitorischen Systeme hat aber auch eine ganz wichtige Konsequenz: Sie unterdrückt die Induktion der LTP auf Rückenmarksebene (26,46,47,48,49) und beeinflusst damit das Schmerzgedächtnis. Es gibt heute beachtliche Evidenz, dass das lockere Bindegewebe und schließlich die gesamte extrazellulare Matrix nicht einfach nur da ist, um Lücken zu füllen (50). Vielmehr geht man heute davon aus, dass sich die Fibroblasten untereinander binden und ein Netzwerk formieren (Abb.13). Dies wird durch die Exprimierung von Connexin 43 an Zellkontaktpunkte möglich (51).

Alle Hinweise deuten darauf hin, dass die Fibrozyten wichtige integrative Funktionen auf peripherer Ebene haben können, und dass das Grundregulationssystem die Rolle eines peripheren Gehirns spielen könnte. Im ZNS übernehmen die Astrozyten die Funktion der Fibrozyten (52). Es ist interessant, dass auch bei den Astrozyten die Exprimierung von Connexin 43 die Grundlage für die Ausbreitung von Ca-Wellen von Astrozyt zu Astrozyt bildet (53).

Wenn man auch die Überlegung über die gemeinsame Herkunft und die Kontinuität der extrazellularen Matrix weiterführt, kann es durchaus sein, dass jeder therapeutische Eingriff mittels Neuraltherapie in der Peripherie eine Matrixreaktion auch im ZNS hervorruft. So etwas wäre von immenser Bedeutung, weil es dem Therapeuten die Möglichkeit anbietet, die Astrozytenaktivität direkt zu beeinflussen.

Warum das so wichtig ist, belegen eine Reihe von Studien (54,55,56,57,58), die klarstellen, dass die Astrozyten die Neuronenaktivität modulieren. Abbildung 14 zeigt einige Möglichkeiten der Modulierung der neuronalen Aktivität durch die Astrozyten: Glutamat Freisetzung aus dem präsynaptischen Neuron aktiviert die Gliarezeptoren {1} mit der Folge der Steigerung des intrazellularen Ca {2} und die Ausschüttung von Glutamat durch den Astrozyt. Die Glutamataktivierung von präsynaptischen

Abb.13: Fibroblastennetzwerk. Modifiziert nach Langevin et al., Lit.Verz. 51



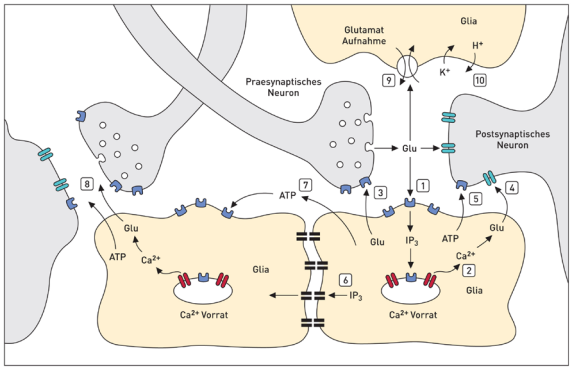


Abb.14: Die dreiteilige Synapse. Modulierung der neuronalen Aktivität durch die Astrozyten. Mod. nach Newman, Lit.Verz. 54

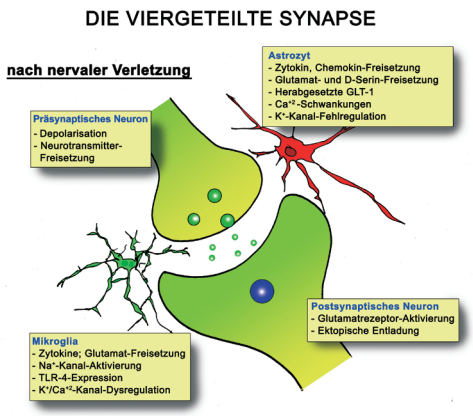


Abb.15: Model der vierteiligen Synapse. Dazu gehört das prä- und postsynaptische Neuron, eine Mikrogliazelle und ein Astrozyt. Modifiziert nach De Leo, Lit.Verz. 60

Rezeptoren {3) reguliert die Freisetzung von Transmittern als Feedbackfunktion, während die Aktivierung von postsynaptischen Rezeptoren am Neuron {4} eine direkte depolarisierende Wirkung hat. Die Astrozytenaktivierung bewirkt auch eine Freisetzung von ATP mit der Folge der Inhibierung der Aktivität des postsynaptischen Neurons {5}. Die Aktivierung von Astrozyten kann auch eine interzellulare Ca-Welle auslösen, die sich von Astrozyt zu Astrozyt verbreitet durch die Diffusion von IP3 über die gap-junctions {6} und der Freisetzung von ATP{7} mit der Folge der Modulation entfernter Synapsen {8}.

Weitere Möglichkeiten der synaptischen Modulation durch die Astrozyten sind die Wiederaufnahme von Glutamat {9} und die Regulation der extrazellulären K+ und H+ Werte. Astrozyten sind auch in der Lage, D-Serine zu produzieren, einen ganz wichtigen Co-Transmitter von Glutamat.

Alle diese neuen Erkenntnisse haben die Vorstellung der Synapse radikal und für immer geändert. Heute ist man von dem Model der zweiteiligen Synapse abgegangen und zum Modell der dreiteiligen (59), bzw. vierteiligen Synapse (Abb.15) übergegangen (60). Hoffentlich werden diese neuen Kenntnisse das Interesse auch stringenter Schulmediziner für die Neuraltherapie wecken. Das geschieht dann sicherlich zugunsten des Patienten.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. dent. Gerasimos Papathanasiou
Perikleous str. 11, 15561 Athen – Griechenland
info@neuraltherapy.gr

Literatur

1. IASP Subcommittee on Taxonomy: Pain Terms: A List with definitions and notes on usage. Pain 1979, 6:249-252
2. Melzack, R. and Wall, P.D.: The challenge of pain. Updated 2nd Edition1996, Penguin Books London
3. Chapman, C.R. and Turner, J.A.: Psychological Aspects of Pain. In Bonica's Management of Pain, 3rd Edition 2001, Lippincot Williams and Wilkins
4. Sternbach, R.A. and Tursky, B.: Ethnic differences among housewives in psychophysical and skin potential responses to electric schock.: Psychophysiology 1965, 1:241-246
5. Clark, W.E. and Clark, S.B.: Pain responses in Nepalese porters. Science 1980, 209:410-412
6. Weber, S.E.: Cultural aspects of pain in childbearing women. Jn: Obstet.Gynecol.Neonatal Nurs. 1996, 25(1):67-72
7. Sakauye, K.: Cultural influences on pain management in the elderly. Compr. Ther. 2005, 31 (1): 78-82
8. Melzack, R. and Casey, K.L.: Sensory, motivational and central control determinants of pain. In: Kenshalo, D.R. ed. The skin senses. Springfield IL, Charles C Thomas Publisher 1968, 423-429
9. Melzack,R. and Wall, P.D.: Pain Mechanisms: a new theory. Science, 1965, 150:971
10. Hebb, D.O.: The organization of behavior: a neuropsychological theory. New York 1949, Willey
11. Bliss, T.V. and Lomo,T.: Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J.Physiol. 1973,

232:331-356
12. Birbaumer , N. and Scmidt, R.F.: Lernen und Gedächtnis. In: Physiologie des Menschen, Eds. Schmidt-Lang-Thews, 29. Auflage 2005, Springer Verlag
13. Reymann, K.G., Frey, J.U.: The late maintenance of hippocampal LTP: requirements, phases, synaptic tagging, late associativity and implications. Neuropharmacology, 2007, 52(1):24-40
14. Terman, G.W. and Bonica J.J.: Spinal mechanisms and their modulation. In Bonica's Management of Pain, 3rd Edition 2001, Lippincot Williams and Wilkins
15. Greenstein, B. and Greenstein, A.: Color Atlas of Neuroscience, 2000, Georg Thieme Verlag
16. Lynch, M.A.: Long Term Potentiation and Memory. Physiol. Rev. 2004, 84(1):87-136
17. Impey, S. et al.: Cross talk between ERK and PKA is required for fast Ca Stimulation of CREB- dependent transcription and ERK nuclear translocation. Neuron 1998, 21(4):869-83
18. Winder, D.G. et al.: ERK plays a regulatory role in induction of LTP by theta frequency stimulation and its modulation by beta-adrenergic receptors. Neuron 1999, 24(3):715-726
19. Davis, S. et al.: The MAPK/ERK cascade targets both Elk-1 and cAMP Response Element Binding Protein to control Long-Term-Potentiation-Dependent Gene Expression in the Dentate Gyrus in vivo. J. Neuroscience 2000, 20(12):4563-4572
20. Kelleher, R.J. et al.: Translational regulatory mechanisms in persistent form of synaptic plasticity. Neuron 2004, 44(1):59-73
21. Xin, W.J. et al.: Role of phosphorylation of ERK in induction and maintainance of LTP of the C-fiber evoked field potentials in spinal dorasal horn. J. Neurosc. Res. 2006 , 84(5):934-43
22. Tan, Z. et al.: Local Anesthetics inhibit Muscarinic Receptor-mediated Activation of Extracellular Signal Regulated Kinases in Rat Pheochromocytoma PC12 Cells. Anesthesiology 1999, 91:1014-24
23. Woolf, C.J.: Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature 1983, 306:686-688
24. Campbell, J.N. and Meyer, R.A.: Mechanisms of Neuropathic Pain. Neuron 2006, 52(1):77-92
24a. Neugebauer, V. et al.: Synaptic pasticity in the amygdala in a model of arthritic pain: differential roles of metabotropic glutamate receptors 1 and 5. J. Neurosc. 2003, 23:52-63
24b. Porreca, F. et al.: Chronic pain and medullary descending facilitation. Trends in Neurosciences 2002, 25:319-325
24c. Wei, F. et al.: Potentiation of sensory responses in the anterior cingulate cortex following digit amputation in the anesthetized rat. J. Physiol.,2001, 532:823-833
25. Papathanasiou, G.: Neuraltherapie: Von der Gate Control Theorie zur Neuromatrix. Ganzheitsmedizin 2006, 3:5-10
26. Sandkühler, J.: Learning and memory in pain pathways. Pain 2000, 88:113-118
27. Ji, R.R. et al.: Central Sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? Trends in Neurosciences 2003, 26 (12): 696-705
28. Kumazawa, T.: Primitivism and plasticity of pain – implication of polymodal receptors. Neuroscience Res. 1998, 32:9-31
29. Dubner, R. and Ruda, M.A.: Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. Trends in Neurosciences, 1992, 15 (3):96-103
30. Nathan, C.F.: Secretory products of macrophages. J.Clin. Invest. 1987, 79:319-326
31. Decker, K.: Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer Cells) Eur. J. Biochem., 1990, 192:245-261
32. Watkins, L.R. et al.: Immune activation :the role of pro-inflammatory cytokines in inflammatory, illness responses, and pathological pain states. Pain, 1990, 63:289-302
33. Moller,A. et al.: Mast cells and their mediators in immediate und delayed immune reactions. Skin Pharmacol. 1991, 4 Suppl. :56-63
34. Maier, S.F.: Bi-directional immune – brain communication: Implications or understanding stress, pain and cognition. Brain, Behavior ad Immnity, 2003, 17:69-85
35. Woolf, C.J et al.: The systemic administration of local anesthetics produces a selective depression of C-afferent fiber evoked activity in the spinal cord. Pain,1985, 23:361-374
36. Devor,M. , Wall, P.D. et al.: Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. Pain, 1992, 48:261-268
37. Koppert, W. et al.: Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. Pain,2000, 85:217-24
38. Zhang, J.M. et al.: Decreasing sympathetic sprouting in pathologic sensory ganglia: a new mechanism for treating neuropathic pain using lidocaine. Pain,2004,109:143-149
39. Langevin, H.M. et al.: Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the theapeutic effect of acupuncture. FASEB J.,2001,25:2275-2282
40. Rice, A.S.C et al.: Endocannabinoids and pain: spinal and peripheral analgesia in inflammation and neuropathy. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids ,2002, 66(2&3):243-256
41. Pertwee, R.G.: Cannabinoid receptors and pain. Progr. in Neurobiol.,2001, 6:569-611
42. Heine, H.: Wirkt Neuraltherapie nach Huneke über das periphere Endocannabinoidsystem ? Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren, 2003, 44:212-220
43. Terman G.W. et al.: Two opioid forms of sress analgesia: studies of tolerance and cross tolerance. Brain Res.

1986,368(1):101-106
44. Akil, H. et al.: Endogenous opioids: Biology and function. Annu. Rev. Neuosci.,1984, 7:223-255
45. Villanueva, L. and Le Bars, D.: The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. Biol. Res.,1995, 28:113-125
46. Sandkühler, J. and Liu, X.: Induction of long term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. Eur. J. Neuoscience, 1998, 816:487-492
47. Svendsen, F. et al.: Long term potentiation of single WDR neurons in spinalized rats. Brain Res. 1999, 816:487-492
48. Gjerstad, A. et al.: Induction of long term potentiation of single wide dynamic range neurons in the dorsal horn is inhibited by descending pathways. Pain 2001, 91:263-268
49. Ryg, L.J. et al.: Long term potentiation in spinal nociceptive systems-how acute pain may become chronic. Psychoendocrinology, 2005, 30(10): 959-964
50. Langevin, H.M.: Connective tissue: A body wide signaling network? Medical Hypotheses, 2006, 66: 104-107
51. Langevin, H.M. et al.: Fibroblasts form a body-wide cellular network. Histochem. Cell Biol., 2004, 122:7-15
52. Heine, H.: Grundregulation – Eine Synthese medizinischen Denkens. Dt. Ztschr f.. Akup., 2004, 47:6-19
53. Stout, C.E. et al.: Intercellular calcium signaling in astrocytes via ATP release through connexin hemichannels. J.Biol.Chem., 2002, 277(12):1042-8
54. Newman, E.A.: New roles for astrocytes: Regulation of synaptic transmission. Trends in Neurosciences 26(10):536-542
55. Slezak, M. et al.: Synaptic plasticity, astrocytes and morphological homeostasis. Journal of Physiol. Paris 2006, 99:84-91
56. Allen, N.J. and Barres, B.A.: Signaling between glia and neurons: focus on synaptic plasticity. Curr. Op. Neurobiol., 2005, 15:542-548
57. Yang, Y. et al.: Contribution of astrocytes to hippocampal long term potentiation through release of D-serine. Proc.Nat. Acad.Sc. 2003, 100(25):15194-15199
58. Schipke, C.G. and Kettenmann, H.: Astrocyte Responses to Neuronal Activity. Glia 2004,47:226-232
59. Araque, A. et al.: Tripartite synapses: Glia the unacknowledged partner. Trends in Neurosciences , 1999, 22(5):208-215
60. De Leo, J.A. et al.: The tetrapartite synapse: Path to CNS sensitization and chronic pain. Pain 2006, 122:17-21