

Auszug aus dem Buch
„Einführung in die wissenschaftliche Akupunktur“
Autor: Prof. mult. h.c. / China Dr. med. Frank R. Bahr
Verlag: Urban & Vogel aus der Reihe Medizin & Wissen

Anhang I (wiss. Originalarbeiten)

Neurophysiologie und Neurochemie

Anerkennung der Akupunkturtherapie

Von Prof. Dr. med. G. PAUSER

Im Dezember des Jahres 1986 wurden Teilaspekte der Akupunkturtherapie vornehmlich im Bereich der Bekämpfung von akuten und chronischen Schmerzzuständen durch den obersten Sanitätsrat in Österreich als schulmedizinische Methodik anerkannt. Laut Beschluß dieser Behörde gibt es folgende Indikationen für die Akupunkturtherapie:

- Chronische Schmerzzustände
- Kopfschmerzen, Migräne
- Schulterarmsyndrom
- Cervicalsyndrom
- Schleudertrauma
- Spondylopathien
- Morbus Scheuermann
- Diskopathien (wenn operatives Vorgehen nicht erforderlich ist)
- Lumbalgien
- Lumboischialgien
- Degenerative Arthrosen
- Chronische Arthritiden
- Weichteilrheumatismus
- Tendinitis und Epicondylitis
- Bursitis

Des weiteren wurden bei dieser Entscheidung folgende übergeordnete Indikationen für die Vornahme der Akupunkturtherapie festgehalten, nämlich:

1. wenn keine organpathologische Veränderung vorliegt, für die eine Kausaltherapie möglich ist,
2. wenn die Anwendung der klassischen Therapieverfahren kontraindiziert ist,
3. wenn die konventionellen Therapien Schädigungen auslösen könnten,
4. wenn ein übermäßiger Medikamentenverbrauch eingeschränkt werden soll.

Gleichzeitig wurden die Kontraindikationen für die Akupunkturtherapie festgehalten:

- Besonders schmerzempfindliche Personen
- Depression (endogene)

- Haemorrhagische Diathesen
- Behandlung mit Antikoagulantien (gilt nur für Körperakupunktur)
- Infektionen im Bereich der Akupunkturpunkte.

Auch die Akupunkturtherapie birgt die Gefahr möglicher unerwünschter Wirkungen bei falscher Anwendung oder fehlerhafter Technik in sich. Diese sind:

- Verschlimmerung der Symptomatik
- Kollaps
- Haematome
- Verletzung anatomischer Strukturen
- Infektionen an der Punktionsstelle
- Herpes-Aktivierung
- Abbrechen von Nadeln (bei heute verwendetem Nadelmaterial keine Gefahr)
- Verbrennung der Haut (nur bei falscher Technik der Moxibustion).

Die Übertragung von viralen Erkrankungen (im besonderen Hepatitis und AIDS) kann nicht in die Liste der unerwünschten Nebenwirkungen aufgenommen werden, da solches durch die strikte Verwendung von Einmalnadeln ausgeschlossen ist. Unerwünschte Wirkungen der Akupunktur lassen sich vermeiden, wenn Ärzte sich ausreichendes Wissen vor der Ausübung der Akupunktur aneignen.

Im folgenden sollen nun jene neurophysiologischen und neurochemischen Untersuchungen dargestellt werden, die auch dazu beigetragen haben, daß die Methode der Akupunkturtherapie für analgetische Zwecke, wie oben festgehalten, in Österreich anerkannt wurde.

Dazu benötigen wir einen kurzen historischen Rückblick. Mit der Öffnung Chinas in den Jahren 1972 und 1973 wurde die Akupunktur-Analgesie als Methode der Schmerzausschaltung bei operativen Eingriffen zu einem Exportartikel Chinas in den Westen. So wurde auch damals eine Gruppe öster-

reichischer Wissenschaftler in die Volksrepublik China eingeladen, um die Wertigkeit dieser neuen Schmerzausschaltungsmethode im Operationssaal kennenzulernen. Es mußte faszinieren, zu sehen, daß man mit Hilfe einiger weniger Nadeln zu operierende Patienten soweit bringen konnte, daß größere abdominalchirurgische Eingriffe, thoraxchirurgische Eingriffe, ja sogar Operationen am offenen Herzen mit Hilfe der Herz-Lungenmaschine am wachen, spontanatmenden Patienten durchgeführt werden konnten, ohne Zuhilfenahme von Analgetika und ohne Einsatz der Technik der Überdruckbeatmung.

Spätestens zu diesem Zeitpunkt stellte sich die Aufgabe, die möglichen Wirkungsmechanismen dieser neuen Analgesieform mit uns bekannten Techniken der Grundlagenforschung abzuklären. Allerdings liefen bereits zu diesem Zeitpunkt parallel sorgfältig erwogene Versuche, die Akupunkturanalgesie auch in den darauffolgenden Jahren bei Patienten mit einer relativen Indikation zur Akupunkturanalgesie (wenn also herkömmliche Anaesthesieverfahren als zu großes Risiko erschienen) bei verschiedenen Operationsarten durchzuführen. Die folgende Tabelle zeigt die Operationsart und die dabei verwendeten Akupunkturpunkte, welche schon damals nicht manuell, sondern elektrisch stimuliert wurden.

Akupunkturpunkte zur klassischen Akupunkturanalgesie

Tonsillektomie	Di 4, Lu 11,
Curettag	Ma 36, MP 6
Sectio caesarea	Ma 36, MP 6, BI 27-31
Laparotomie	Ma 36, MP 6
Appendektomie	Ma 36, MP 7
Hernia inguinalis	Le 3, MP 7
Schrittmacher	Ohr: P 55, P 26a
Strumektomie	1. Ohr: P 55, P 26a, 2. Di 4, KS 6 3. Punctum nervosum (nach Chang)
Sternofissur	KS 6, Lu 7, Ohr (Lunge, Niere, Hals, Herz)

Der Stellenwert der klassischen Akupunkturanalgesie war und ist in der westlichen Welt allerdings nur minimal. Bald stellten sich die limitierenden Faktoren dieser Technik für den westlich orientierten Patienten heraus:

- die inkomplette Analgesie, eine Tatsache, die auch bald durch die neurophysiologische Grundlagenforschung belegt werden konnte.
- die fehlende Muskelentspannung, welche dem Chirurgen bei thorakalen und bei Oberbauch-Eingriffen Schwierigkeiten bereiten kann.
- die Selektion der Patienten nach der Operationsart.
- die chirurgische Technik, die eine sehr sublim sein muß, um die Schmerzschwelle nicht stark zu beanspruchen.
- die Undurchführbarkeit von Noteingriffen, da eine Ausdehnung des Operationsgebietes wegen der Nadeltechnik nicht möglich ist.
- schließlich die relativ geringe Reproduzierbarkeit von 65%. Eigene sorgfältige Nachuntersuchungen (Lit. 1) haben gezeigt, daß nur bei 65% der Patienten die Schmerzausschaltung jenen Grad erreichte, daß von einem vollen Erfolg gesprochen werden konnte. Trotzdem mußte nur bei 2% der in Akupunkturanalgesie operierten Patienten während des Eingriffes auf Vollnarkose umgestiegen werden. Bei den restlichen 33% der Patienten, welche wohl mit Hilfe der Akupunktur schmerzarm gehalten werden konnten, waren die intraoperativen Sensationen dergestalt, daß in den Augen eines westlich geschulten Anästhesisten von einem Mißerfolg der angewendeten Akupunkturanalgesie gesprochen werden mußte.

Die folgenden dargestellten Ergebnisse zur Abklärung der Wirkungsmechanismen der Akupunkturanalgesie beziehen sich ausschließlich auf die Körperakupunktur. Dabei schließen wir uns der Definition von De la Fuye an, die da lautet:

„Die Akupunktur benützt druck- und spontansensible Punkte der Haut zum Einstich von Metallnadeln bei reversiblen, funktionellen Erkrankungen oder Störungen zu therapeutischen und/oder diagnostischen Zwecken.“

An dieser Stelle ist daher die Wertigkeit des Akupunkturpunktes zu diskutieren. In morphologischer Hinsicht gibt es dazu die grundlegende Arbeit von Kellner (Lit. 2), welcher in der Aufarbeitung von ca. 10 000 histologischen Schnitten feststellen konnte, daß

es zu einer unterschiedlichen Verteilung von Endkörperchen an Akupunkturpunkten und sonstiger umgebender Haut kommt (sogenannte Prädilektionsstellen). Nähere Details mögen in der Originalarbeit vom Interessierten eingesehen werden.

Weiters konnte in einer Arbeit von MELZACK (Lit. 3), dem Mitentdecker der Gate-Control-Theorie, 1978 festgestellt werden, daß sich 80% der uns bekannten Triggerpunkte mit Akupunkturpunkten decken (Abb. 1 und 2).

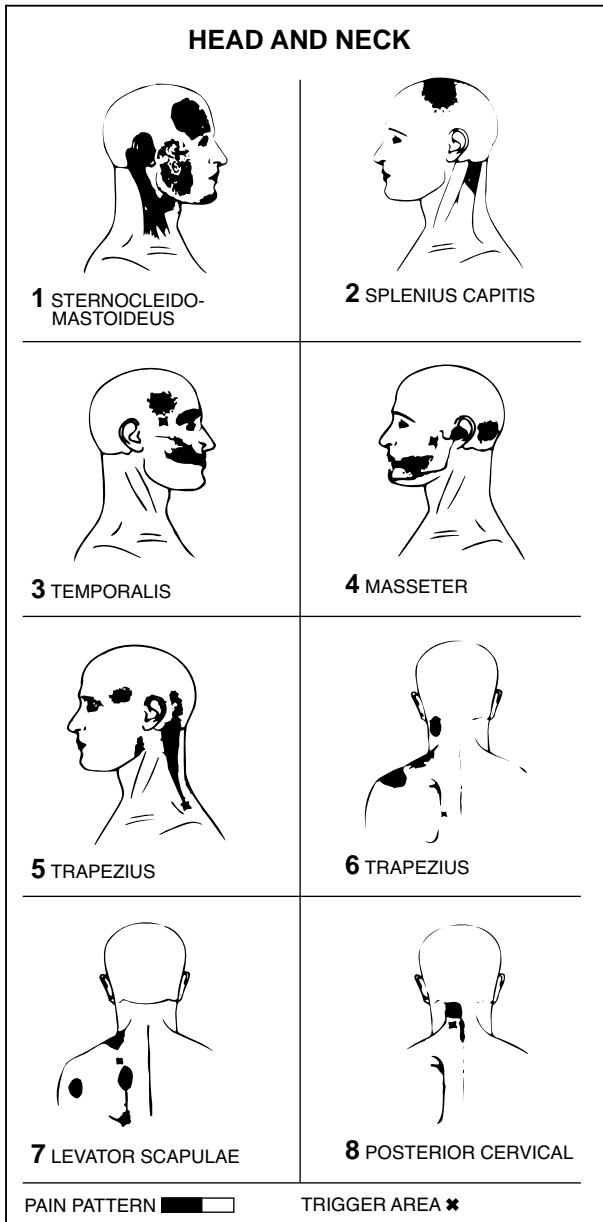


Abb. 1 Sog. „Triggerpunkte“, die bis zu 80% mit Akupunkturpunkten identisch sind (aus Lit. 3).

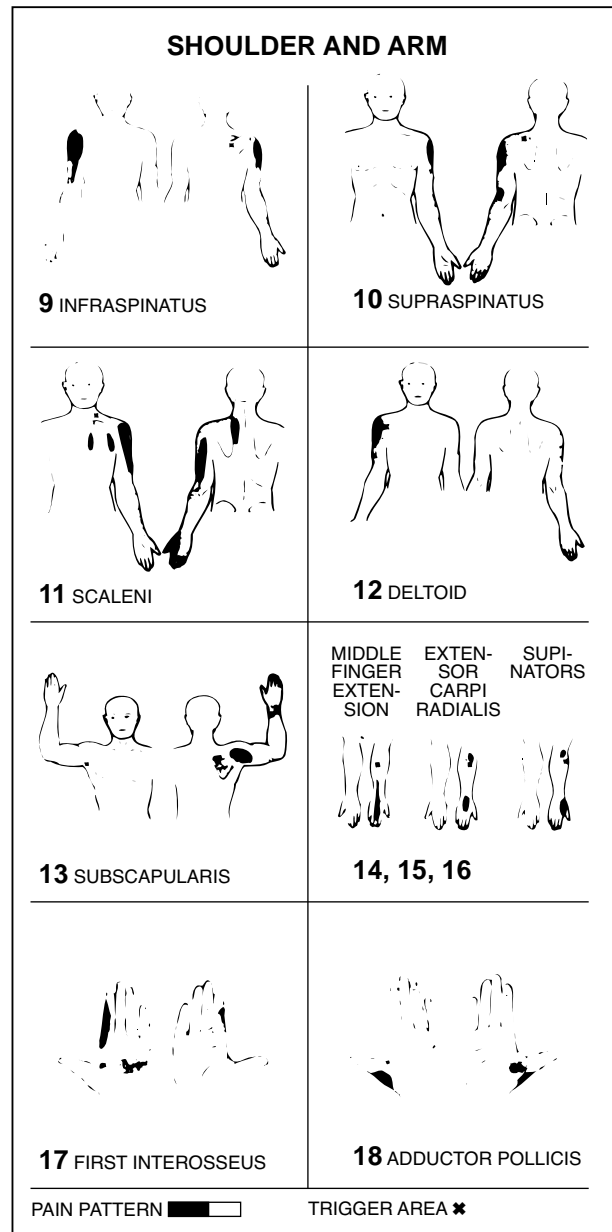


Abb. 2 Sog. „Triggerpunkte“, die bis zu 80% mit Akupunkturpunkten identisch sind (aus Lit. 3).

Triggerpunkte werden als solche Areale definiert, welche bei Vorliegen gewisser Krankheitszustände druckschmerzhaft sind. Von solchen Punkten aus lassen sich bekannterweise auch mit Hilfe anderer Techniken (z.B. Quaddelung) therapeutische Effekte erzielen.

Die Spezifität der Akupunkturpunkte

Zur Feststellung der Spezifität der Akupunkturpunkte haben auch wir schon im Jahre 1975 Untersuchungen über die Beeinflussung der Schmerzempfindung, des Schmerzgefühls und der vegetativen Lage des Organismus unter Akupunkturanalgesie durchgeführt (Lit. 4). Aus dieser Publikation sollen jene Daten genauer zitiert werden, welche die Veränderung der Schmerzempfindung unter der Nadeltechnik zum Inhalt haben.

Folgende detaillierte Fragestellungen wurden untersucht:

1. Ändert sich die „objektive“ Schmerzschwelle unter Akupunktur?
2. Ändert sich die Einstellung zum Schmerz unter Akupunktur?
3. Beruht die Wirksamkeit der Akupunktur etwa auf einer Placebowirkung in dem Sinne, daß kein Unterschied zwischen Verumakupunktur und Placeboakupunktur besteht? (Wir verstehen unter Placeboakupunktur das Stechen und Stimulieren einer Nadel an einer Hautstelle, die keinem klassischen Akupunkturpunkt entspricht).

Methodik

Als Areal, um die Schmerzempfindung zu testen, wählten wir die Halsregion. Für die Akupunktur wurden die Punkte KS 6 und Di 4 und gleichzeitig die Ohrpunkte Nr. 55 gegen Nr. 51, sowie das Lungenareal gegeben, wobei in Richtung Punkt 26a gestochen wurde. Von diesen Punktekombinationen wissen wir aus der Praxis, daß sie für eine Akupunkturanalgesie bei einer Strumektomie geeignet sind (Lit. 5). Die Untersuchungen wurden an 16 gesunden Versuchspersonen im Alter von 20 bis 35 Jahren durchgeführt. Davon waren 8 Personen männlich und 8 weiblich. Keine von ihnen hatte vorher Erfahrungen mit der Akupunktur gemacht.

Zur Erzeugung und Messung des Schmerzes haben wir ein Algesimeter entwickelt, welches im folgenden kurz beschrieben wird. In einem Vorratsbehälter befindet sich Preßluft unter einem Druck von 0,3 Atmosphären. Über ein Magnetventil, dem ein Regler für die Strömungsgeschwindigkeit nachgeschaltet ist, wird der Druckbehälter mit einer

10 ccm-Glasspritze verbunden, deren Kolben einen schmerzauslösenden Stachel trägt. Ein Präzisionsmanometer mißt den Druck in der Spritze, der ein Maß für die Kraft darstellt, mit der die Nadel in die Haut gepreßt wird. Der Durchmesser beträgt 0,2 mm, ein Wert, bei dem ein Penetrieren der Haut vermieden wird, der aber noch eindeutig als Stich empfunden wird. Zur exakten Lokalisation des verwendeten Hautareals wird eine Schablone auf den Hals der Versuchsperson geklebt, in der die Spritze an 5 verschiedenen Stellen aufgesetzt werden kann und die eine Reproduktion der gewählten Lokalisation auf Zehntel Millimeter gestattet.

Damit soll gewährleistet werden, daß stets die gleiche Dichte von Druckrezeptoren vorgefunden wird. Der gesamte Meßzyklus wird vom Probanden selbst gesteuert. Eine Taste erlaubt ihm den Beginn der Bewegung der Nadel zu bestimmen, der Druck der Nadel steigt dann während 5 bis 10 Sekunden linear an, bis ein Wert erreicht ist, den der Proband als schmerzhaft empfindet. Ein nochmaliges Betätigen der Taste läßt die Nadel augenblicklich in die Ausgangsstellung zurückkehren, am Manometer wird der Maximalwert des aufgebrachtten Druckes bis zur nächsten Messung gespeichert, die der Proband nach einer Pause von 3 bis 5 Sekunden selbst wieder auslöst. Pro Punkt werden 20 solcher Messungen wiederholt. Um frei von Einflüssen der Lokalisation zu sein, wird an jeder der 5 Stellen der Schablone gemessen, so daß am Ende 100 Meßwerte zur Verfügung stehen.

Der Versuch selbst bestand aus 3 Teilversuchen mit je 2 Meßdurchgängen und wurde im Doppelblindversuch durchgeführt. Die Versuchsbedingungen wurden systematisch rotiert, und jede Versuchsperson mußte sich allen Versuchsdurchgängen unterziehen.

1. Die erste Versuchsanordnung beinhaltete die Erfassung der Ausgangswerte mit Hilfe des Algesimeters (= „objektive Schmerzschwelle“), deren Ergebnisse wir im folgenden als „Kontrolle“ bezeichnen. Darüber hinaus werden jeweils 20 Schmerzreize pro Loch subjektiv skaliert und geben somit Auskunft über das subjektive Schmerzgefühl. Zu dessen Erfassung wurde eine 9stufige Skala verwendet, wobei 1 eine eben merkliche Schmerzempfindung und 9 einen beinahe unerträglichen Schmerz bedeute-

te. Mit Hilfe dieser direkten Skalierungsmethode gibt die Versuchsperson über das Ausmaß ihrer Reaktion in Form von quantitativen Urteilen Auskunft. Man erhält also unmittelbar einen numerischen Wert für das Ausmaß der Reaktion. Nach der Erhebung der Ausgangswerte aller 5 Stellen der Schablone blieb die Versuchsperson 20 Minuten ruhig liegen. Dann wurde mit der zweiten Messung begonnen, die auf dieselbe Weise wie die erste Messung ablief und deren Ergebnisse als „Leerwerte“ bezeichnet werden.

2. In der zweiten Versuchsanordnung wurden die Probanden der Akupunktur unterzogen. Hierbei verlief die erste Messung wie unter der ersten Versuchsbedingung, dann wurden die vorgesehenen klassischen Akupunkturpunkte gestochen und die Nadeln elektrisch stimuliert. Die Stimulation erfolgte mit einem aus China mitgebrachten Spannungsgenerator, der folgende Stromparameter liefert: 1 bis 10mA, 1 bis 20 Volt, 1 bis 25 Hertz bis 0,4m/Sek. Impulsdauer. Während des Versuchs verwendeten wir eine Stimulationsfrequenz von 3 Hz und eine von der individuellen Toleranz abhängige Stromstärke. Sowohl die Nadelung als auch die anschließende elektrische Stimulation wurden von den Versuchspersonen skaliert. Nach 20 Min. Stimulation wurde mit der zweiten Messung begonnen. Die Ergebnisse dieser zweiten Messung werden im folgenden als „Akupunktur“ bezeichnet.
3. Die dritte Versuchsbedingung beinhaltete die Placeboakupunktur. Nach Aufnahme der Kontrollwerte, wie in den beiden vorangegangenen Versuchen, wurden Punkte gestochen, die für die Akupunktur unbedeutend sind. Um der Versuchsperson keinerlei Hinweise über die Versuchsbedingung zu geben, wurden Punkte gewählt, die örtlich nahe den betreffenden zugehörigen klassischen Akupunkturpunkten gelegen waren. Hierauf wurde elektrisch stimuliert und wiederum sowohl die Nadelung selbst wie die Elektrostimulation von der Versuchsperson skaliert. Nach 20 Min. Ruhe erfolgte der zweite Versuchsdurchgang, der im folgenden als „Placeboakupunktur“ bezeichnet wird.

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch Vergleich der Kontrollwerte mit den bei jeder Versuchsbedingung erhobenen Versuchswerten. Es

wurden also der Kontrollwert mit dem Leerwert verglichen, der Kontrollwert mit der Akupunktur und der Kontrollwert mit der Placeboakupunktur. Als statistische Methode wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Die Pulsfrequenz wurde bei jedem Versuchsabschnitt (Kontrolle, Leerwert, Placeboakupunktur und Verumakupunktur) jeweils dreimal gemessen: einmal am Beginn, das zweite Mal in der Mitte und das dritte Mal am Ende des genannten Versuchsabschnittes.

Ergebnisse

1. Es zeigte sich, daß die Nadelung mit elektrischer Stimulation einen Einfluß auf die Schmerzschwelle hat. Die Schmerzschwelle, gemessen mit dem Algesimeter, ist unter Nadelung relativ zum entsprechenden Leerwert - geringgradig - jedoch statistisch signifikant höher. Es wurde aber kein Unterschied zwischen Akupunktur und Placeboakupunktur gefunden (Abb. 3).

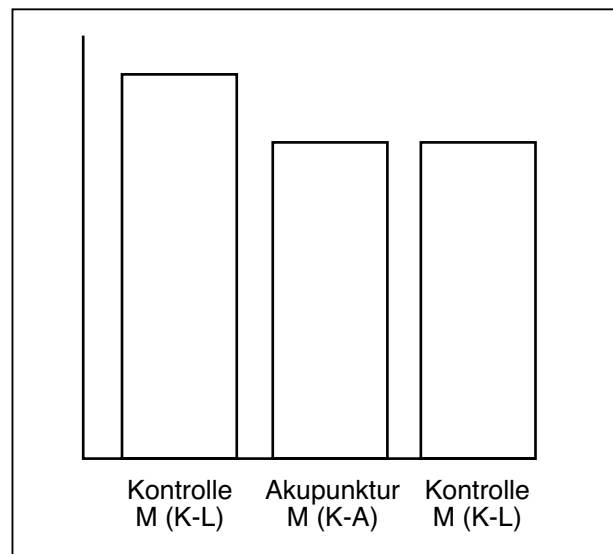


Abb. 3 Differenzen der Maßzahlen der beiden Versuchsdurchgänge:

Relative Änderung der Schmerzschwelle, gemessen mit dem Algesimeter, M ... Mittelwerte der Rangordnung, K ... Kontrolle, L ... Leerwerte, A ... Akupunktur, PA ... Placeboakupunktur

Die Erklärung dafür ist, daß jeder Nadelstich, noch dazu im gleichen Segment, im Sinne einer Gegeirritation zu einer Veränderung der Schmerzempfindung führt.

2. Die subjektive Schmerzbewertung jedoch, nach Nadelung mit elektrischer Stimulation, ist signifikant geringer als beim entsprechenden Leerwert. Bei dieser subjektiven Bewertung besteht darüber hinaus ein zusätzlicher signifikanter Unterschied zwischen Akupunktur und Placeboakupunktur. Die Schmerzbewertung unter Verum-Akupunktur ist weiter herabgesetzt als unter Placeboakupunktur (Abb. 4).

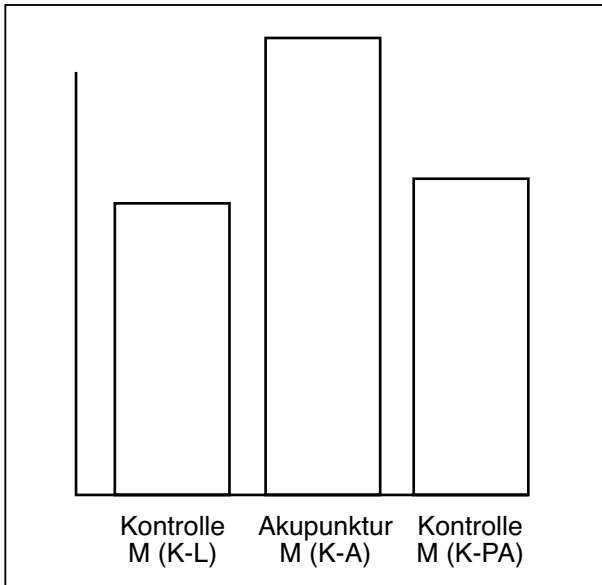


Abb. 4 Differenzen der Maßzahlen der beiden Versuchsdurchgänge:
Relative Änderung der Schmerzbewertung mit Hilfe der neunstufigen Rating-Skala bei subjektiver Skalierung (M, L, A, K, PA wie in Abb. 3)

Diskussion

1. Eine wichtige Beobachtung war, daß bereits die Nadelung mit elektrischer Stimulation eines Punktes, unabhängig davon, ob es sich um einen klassischen Akupunkturpunkt oder einen Placeboakupunkturpunkt handelt, zur Hebung der Schmerzschwelle führt (Gegenirritation im Segment).
2. Die subjektive Schmerzbewertung, welche die Komplexität des Schmerzes umfassender beurteilt, läßt jedoch den Schluß zu, daß nach Punction eines klassischen Akupunkturpunktes eine günstigere Beeinflussung des Schmerzerlebnisses zu erzielen ist.

3. Warum die Nadelung eines Placeboakupunkturpunktes subjektiv unangenehmer bewertet wird als die Nadelung eines Akupunkturpunktes, muß offengelassen werden.
4. Eine für die klinische Anwendung der Akupunkturanalgesie interessante Tatsache ergab die Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen. Denn die Personen, bei denen die Akupunktur gut wirkte, waren durch eine niedrigere subjektive und objektive Schmerzschwelle, durch eine niedrige Pulsfrequenz und durch eine hohe Ängstlichkeit gekennzeichnet.

Fassen wir zusammen: Die eben ausführlich dargestellten Ergebnisse mit dem Algesimeter und gleichzeitiger subjektiver Skalierung belegen zumindest indirekt die Spezifität des Akupunkturpunktes. Die Untersuchung von WALL über die 80%ige Korrelanz von Triggerpunkten und Akupunkturpunkten sind ein weiterer Hinweis auf die Existenz spezifischer Punkte. Der Akupunkturpunkt ist darüber hinaus eine Realität, indem er morphologisch belegbar ist. Dies zeigten die histologischen Untersuchungen von KELLNER. Über die veränderte Impedanz an Akupunkturpunkten zur umgebenden Haut gibt es zahlreiche Hinweise in der Literatur, darauf braucht im Rahmen dieser Publikation nicht eingegangen zu werden.

Geht man von der Überlegung aus, daß das „Akupunktursystem“ kein zusätzliches „viertes System“ neben dem Gefäß-, Nerven- und Lymphsystem im Organismus darstellt, dann ist zu prüfen, ob neurobiologische Mechanismen zur Erklärung der Akupunkturhypalgesie herangezogen werden können. Anknüpfend an neurophysiologische Untersuchungen zur Abklärung der Hinterstrangstimulation (dorsal column stimulation = DCS) (Lit. 6) und der Stimulation des Nucleus raphe, welche in den grundlegenden Arbeiten von OLIVERAS und Mitarbeitern (Lit. 7) dargestellt sind, stellte sich die Aufgabe, die Mechanismen der Nervenstimulationsanalgesie zu erforschen. Bis in die frühen siebziger Jahre, als HUGHES und Mitarbeiter (Lit. 8) und COX und Mitarbeiter (Lit. 9) erstmals die Funktion bestimmter Polypeptide als übergeordnete Neuromodulatoren beim Schmerzgeschehen entdeckten, fußten alle Auffassungen über Schmerzmechanismen auf den

Daten bekannten neurophysiologischen und neuroanatomischen Wissens. Ab diesem Zeitpunkt erhielt der Komplex „Nociception“ jedoch eine neue biochemische Dimension. Davor wurde schon die Beteiligung aminergener Mechanismen (5-HT, Noradrenalin) am Schmerzanalgesiegeschehen vermutet (Lit. 10).

Schmerzmodell

Im weiteren soll nun, um vom anthropomorphen Begriff „Schmerz“ wegzukommen, vornehmlich von „Nociception“ gesprochen werden, schon deswegen, weil die meisten Untersuchungen zu dieser Fragestellung aus ethischen Gründen nicht am Menschen durchgeführt werden können. Experimentelle Erhebungen der Schmerzschwelle am Menschen unterliegen zudem mannigfaltigen Einflüssen und Unsicherheiten.

Schon BEECHER (Lit. 11) gibt in seiner Übersichtsarbeit zahlreiche Variablen an, welche nach dem Setzen eines definierten experimentellen Schmerzreizes in der subjektiven Skalierung durch den Probanden die Schmerzschwelle beeinflussen. Hierbei spielen Rasse, Geschlecht und Alter, die Biorhythmen sowie physische Einflüsse während der experimentellen Anordnung (Müdigkeit, Angst, Furcht, Schwindel, CO₂-Partialdruck im Blut) eine entscheidende Rolle.

Soll diesen geschilderten Schwierigkeiten bei der Schmerzmessung aus dem Weg gegangen werden, muß man sich eines tierexperimentellen Modells bedienen, an welchem in irgendeiner Form objektiv „Schmerz“ als Nociception, gemessen werden kann. Aus diesen und anderen im späteren Abschnitt „Physiologie des Schmerzes“ noch zu besprechenden Gründen hat sich allgemein die von HARDY und Mitarbeitern (Lit. 12) angegebene Methode durchgesetzt, definierte und reproduzierbare Schmerzreize in Form von Hitzereizen zu applizieren. Im Akutexperiment werden die Untersuchungen am narkotisierten bzw. spinalisierten Tier zur Abklärung nociceptiver Mechanismen durchgeführt.

In Anlehnung an neurophysiologische Arbeitsgruppen in Edinburgh (Iggo) und Heidelberg (Zimmermann) verwenden auch wir als Versuchstier die Katze. Dabei sei festgehalten, daß die verwendete experimentelle Anordnung, strenggenommen nur neurophysiologische Aufschlüsse über experimen-

tell gesetzte Schmerzreize, also den Akutschmerz, geben kann; Rückschlüsse auf chronische Schmerzmechanismen sind nur bedingt zulässig.

Physiologie des Schmerzes

Die um die Jahrhundertwende ausgetragene Fehde zwischen V. FREY und GOLDSCHNEIDER (Lit. 13, 14, 15), ob Schmerz ein Spezifitäts- oder Intensitätsproblem sei, ist heute längst zugunsten der Spezifität entschieden. Wir wissen, daß es in der Peripherie eigene Rezeptoren gibt, die den Schmerzreiz aufnehmen und diesen über das Rückenmark und dann weiter über die Medulla bis zum Mittelhirn weiterleiten. Im Rückenmark unterliegt die Schmerzinformation bereits einer vielfältigen Modulation, so daß quasi nur mehr ein „wohl-

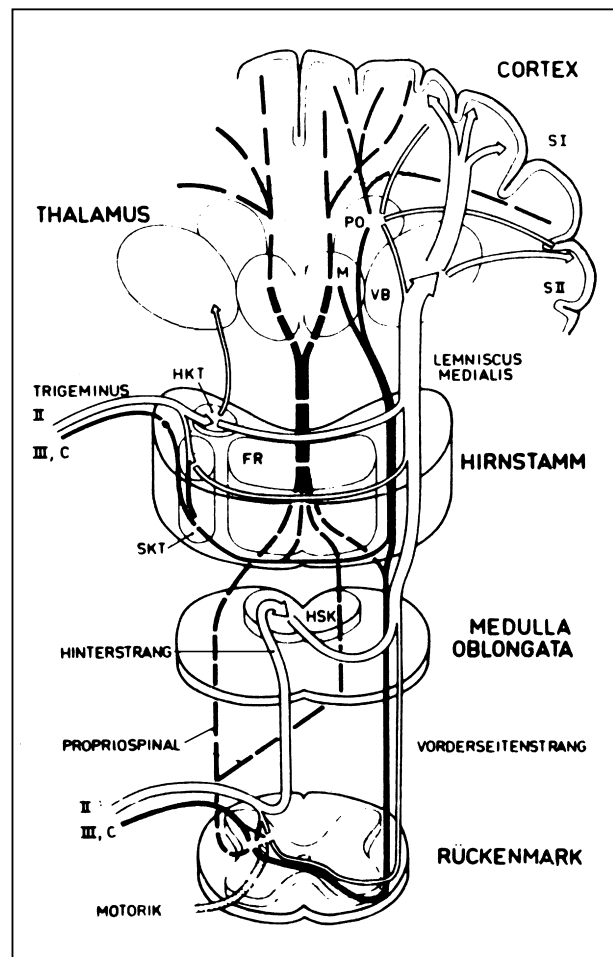


Abb. 5 Schema der Schmerzbahnen (nach ZIMMERMANN)

gesiebtetes Impulsmuster“ im Mittelhirn ankommt. Über die letzte Transmissionsstrecke vom Mittelhirn zum Kortex wissen wir heute nur sehr wenig; es kann nur angenommen werden, daß es so etwas wie eine Schmerzrepräsentation, dem motorischen oder sensorischen Homunkulus ähnelnd, an der Hirnrinde nicht gibt (Lit. 6) (Abb. 5).

Im Hinblick auf das dieser Arbeit zugrundeliegende Schmerzmodell sollen folgende Aspekte der Physiologie der Nociception erörtert werden; periphere Mechanismen, spinale Mechanismen, supraspinale Mechanismen sowie humorale Einflüsse, welche auf allen drei vorgenannten Ebenen eine modulierende Rolle spielen.

Periphere Mechanismen

Schon HARDY und Mitarbeiter konnten zeigen, daß die Schmerzempfindung des Menschen bei Erhitzen der Haut einen definierten Schwellenwert hat, welcher etwa bei 43 Grad Celsius liegt (Lit. 12). Die einfachste Erklärung für diesen Befund ist die Annahme, daß in der Haut spezifische Rezeptoren (Nociceptoren) vorhanden sind, welche den Schmerzreiz zu kodieren vermögen. Diese Nociceptoren sind hochschwellige Rezeptoren und sprechen auf solche mechanischen, thermischen und/oder chemischen Reize an, die potentiell eine Schädigung (Noxe) des Organismus bewirken können. Morphologisch handelt es sich um freie Nervenendigungen, die der Präparation und damit einer direkten Ableittechnik nicht zugänglich sind (die vom Rezeptor ausgehende afferente Faser ist jedoch schon erfäßbar). Nach IGGO (Lit. 16) gibt es mindestens drei größere Unterklassen:

1. mechanosensitive Nociceptoren
2. Hitzenoceptoren und
3. polymodale Nociceptoren.

Mechanosensitive Nociceptoren können z.B. durch Nadelstiche oder Kneifen mit einer Pinzette erregt werden, nicht aber durch Hitze oder Abkühlung der Haut. Sie besitzen dünne oder nicht myelinisierte Axone (III- oder C-Afferenzen).

Die polymodalen Nociceptoren werden durch Hauttemperaturen ab 43 Grad Celsius, wie auch durch starke mechanische Reize, erregt. Ihre Af-

ferenzen gehören der A- und C-Fasergruppe an. Für unsere Experimente ist wichtig, daß Strahlungshitze selektiv die kutanen Hitzenoceptoren und die polymodalen Nociceptoren erregt (Lit. 17). Leitet man Aktionspotentiale von diesen Hitzerezeptoren ab, sieht man, daß mit dem Ende des Hitzereizes die Entladung sistiert. Es gibt bei den nociceptiven Afferenzen also keine sogenannte Nachentladung, wie man sie auf spinaler Ebene antrifft (Abb. 6).

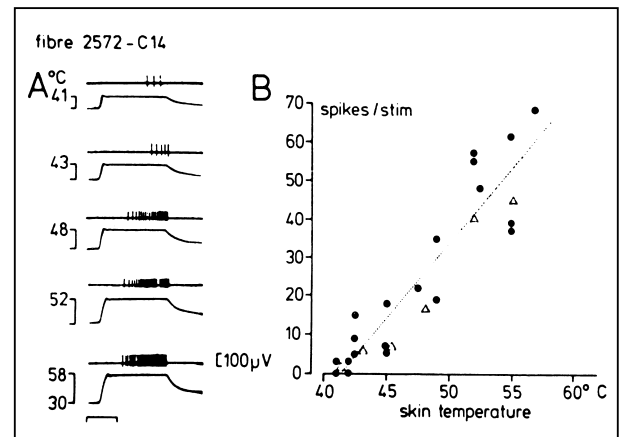


Abb. 6 Entladung eines Hitzenoceptors, Schwelle bei 43°C, mit Ende des Hitzereizes sistiert die Entladung (aus Lit. 19)

Nun gibt es bereits bei der peripheren Nociception eine Reihe von Modulationsmöglichkeiten. So kann man bei langdauernden Reizen von Hitzenoceptoren eine Sensibilisierung beobachten (Abfallen der Schwelle und Erhöhung der Entladungsrate (Lit. 17). Als biochemische Modulatoren sind verschiedene Substanzen bekannt (Bradykinin, 5-Hydroxytryptamin, Histamin, Prostaglandine).

Untersuchungen von BECK und HANDWERKER haben gezeigt, daß z.B. Bradykinin die Sensibilität von Nociceptoren dergestalt verändert, daß sie durch nichtnociceptive Reize erregt werden können. Weiters zeigten Untersuchungen von HANDWERKER (Lit. 18), daß Prostaglandin E2 die Wirkung von Bradykinin verstärkt.

Letztlich gibt es auch eine pathologische Modulation der peripheren Schmerzmechanismen, wie z.B.: a) erhöhte Sensibilität von regenerierenden Nerven nach distaler Durchtrennung derselben (wobei Hinterwurzelganglienneurone selbsttätig feuern können) und

b) Kausalgien, wo Neurome die Nervenendigung zu einer erhöhten Entladungsfrequenz veranlassen (Lit. 19).

Die eben besprochenen Mechanismen bezogen sich auf kutane Nociceptoren. Auch innere Organe besitzen Nociceptoren (Enterorezeptoren), wie z.B. Herz- und Skelettmuskulatur. Der adäquate Reiz für beide ist die Ischämie, welche zusammen mit Muskelarbeit Schmerz auslöst. Der adäquate Reiz für die glatte Muskulatur der Hohlorgane ist eine starke Dehnung (Lit. 19).

Spinale Mechanismen

Zunächst kann festgehalten werden, daß die synaptische Umschaltung der Schmerzinformation im Hinterhorn des Rückenmarkgraus vollzogen wird. Seit den Untersuchungen von Rexed wird die graue Substanz in Schichten eingeteilt (Lit. 20); den Neuronen werden, je nach Zugehörigkeit zu verschiedenen Schichten (Laminae), unterschiedliche Funktionen zugeordnet (Lit. 19, 21), (Abb. 7).

Von den Neuronen der Laminae I, VII und VIII nimmt der Vorderseitenstrang seinen Ausgang und zieht kontralateral weiter zentralaufwärts; von den Neuronen der Lamina IV entspringt der ebenfalls im Schmerzgeschehen involvierte Spinozervikaltrakt (Lit. 22). Schließlich gibt es noch kurzfasrige, mutisynaptische Leitungssysteme (Lit. 23). Daher bringen Durchtrennungen der jeweiligen langfasrigen Bahnen keine völlige Unterbrechung der Nociception, wie Untersuchungen von BASBAUM an der Ratte gezeigt haben (Lit. 23).

Bereits im Hinterhorn unterliegen die nociceptiven Potentiale segmentalen und absteigenden Modulationen, welche physiologische, pathophysiologische, aber auch pharmakologische Ursachen haben. Bei Tierversuchen können solche Modulationen durch die chirurgische Präparation sowie die Narkosetechnik ausgelöst werden. Genaueste Kontrolle und Aufrechterhaltung der Normwerte (besonders der Perfusion, des Stoffwechsels und der respiratorischen Parameter) beim Versuchstier sind Voraussetzungen für reproduzierbare Ergebnisse.

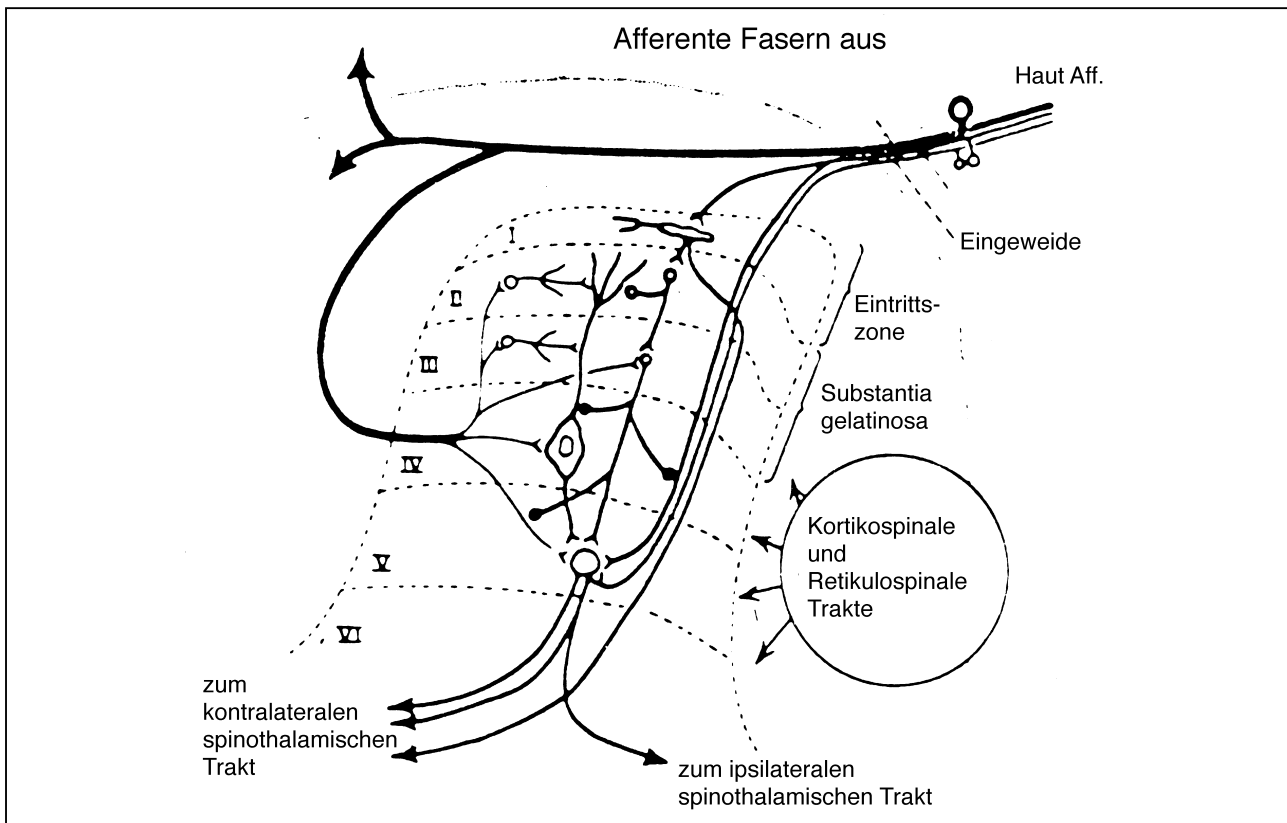


Abb. 7 Schichten des Hinterhorn nach REXED (aus Lit. 20)

Die funktionelle Charakterisierung von Hinterhornneuronen ist von vielen Gruppen detailliert beschrieben worden (Lit. 24, 25, 26, 27, 28, 29). Im folgenden soll die funktionelle Einteilung von Hinterhornneuronen (HHN) nach IGGO angegeben werden (Lit. 16). Er unterscheidet:

Class-1-Neurone, welche Afferenzen von kutanen Mechanorezeptoren erhalten (Berührung, leichter Druck); Class-2-Neurone, die darüber hinaus auch durch Nociceptoren erregt werden (z.B. schmerzhafte Hitzestrahlung); Class-3-Neurone, welche ausschließlich Afferenzen von Hitze- und mechanischen Nociceptoren besitzen und Class-4-Neurone, welche Afferenzen von Thermorezeptoren erhalten.

Die Afferenzen dieser Zellen können nun monosynaptisch und/oder polysynaptisch sein; die Neurone selbst unterliegen Einflüssen von Interneuronen inhibierender oder exzitatorischer Art. Unklar bleibt, wie der Organismus bei dieser enormen Konvergenz von afferenten mechanosensitiven und nociceptiven Reizen und deszendierenden supraspinalen Impulsen die entsprechende Verarbeitung zu realisieren imstande ist, um etwa einen nociceptiven Reiz als solchen an einer bestimmten Stelle des Körpers und in seiner Intensität zu erkennen.

Der weitere Verlauf der Schmerzbahn ist in Form des Tractus spinothalamicus, des spinozervikalen Trakts, sowie der multisynaptischen, kurzfasrigen Leitungsbahnen bereits erwähnt worden. Im Grau des Hinterhorns existieren noch sogenannte intrakornuale oder kurze, mehrfach umgeschaltete propriospinale Leitungsbahnen (Lit. 30), welche möglicherweise dafür verantwortlich sind, daß bei Durchschneidung der klassischen Schmerzbahn (Chordotomie) klinische Schmerzzustände bestehen bleiben können (Lit. 23). Die HHN unterliegen neben der unten näher ausgeführten, supraspinalen absteigenden Hemmung auch einer segmentalen Hemmung. Eine solche Hemmung durch Afferenzen von kutanen Mechanorezeptoren wurde für Class-2-Neurone von HANDWERKER und Mitarbeitern beschrieben; allerdings hielt die Hemmung in diesen Untersuchungen nur für die Zeitdauer der Reizung der Afferenzen an (Lit. 21).

Supraspinale Mechanismen

Die bekannt gewordenen Erfolge der Stimulation supraspinaler Strukturen (PAG, Nucleus raphe

magnus und anderer Hirnstammregionen), welche eine komplette Analgesie des Organismus auslösen, zeigen die Bedeutung der absteigenden Hemmung für die Schmerzmodulation auf (Lit. 31). Von den genannten Strukturen nehmen absteigende Bahnen ihren Ausgang, welche modulierend an der HHN angreifen und bereits auf dieser Ebene den Schmerzstrom beeinflussen. In diesem deszendierenden System spielen jetzt neurohumorale Aspekte eine bedeutende Rolle. Neben den bislang bekannten Transmittern, wie Serotonin (welches in die Opiatanalgesie involviert ist), Dopamin, Glycin, Noradrenalin, Substanz P und anderen, sind die natürlichen Liganden des Opiatsystems, die Endorphine bzw. deren kurzzeitige Bruchstücke, die Enkephaline, ins Zentrum moderner Ansichten über das Wesen der neurohumoralen Schmerzmodulation gerückt (Lit. 32, 9, 8), (Abb. 8).

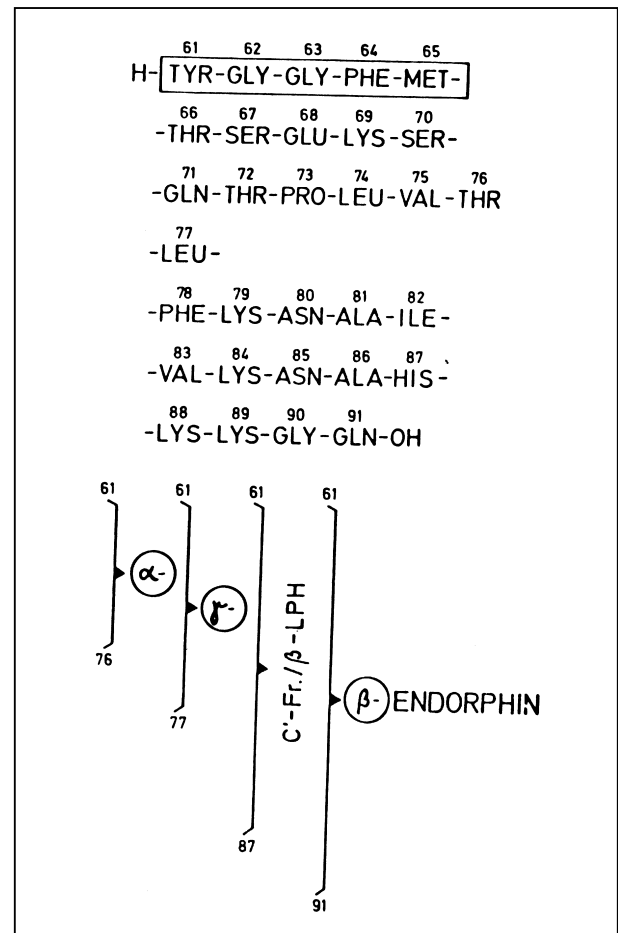


Abb. 8 Aminosäuresequenzen der Enkephaline bzw. des Beta-Endorphins

So haben MAYER und PRICE postuliert, daß die elektrische Stimulation im periaquäduktalen Grau und im Nucleus raphe magnus Analgesie durch direkte Aktivierung von Enkephalinneuronen bewirkt (Lit. 31).

Diese Analgesie kann durch den Morphinantagonisten Naloxon teilweise aufgehoben werden. Für die Annahme, daß humorale Faktoren für die Aufrechterhaltung der Analgesie eine Rolle spielen, spricht auch die Tatsache, daß die Analgesie die Stimulationsdauer überdauert. Unterbrechung der von Nucleus raphe magnus ausgehenden serotoninergen, deszendierenden hemmenden Bahnen führt zu einer Reduzierung sowohl der Opiatanalgesie wie der Stimulationsanalgesie (Lit. 31).

Manche Autoren gehen heute so weit, zu sagen, daß der analgetische Effekt des Lachgases als Basisnarkotikum in einer Tonisierung des enkephalineren Systems besteht (Lit. 33, 34). Ein weiterer Hinweis für die Modulation des afferenten Einstroms auf spinaler Ebene ist der Umstand, daß etwa 2 Vol% des Inhalationsanästhetikums Halothan jegliche Aktivität in der Lamina VII des Hinterhorns zum Erliegen bringt (Lit. 35, 36).

ARNDT und FREYE wiederum konnten durch Untersuchungen am Hund zeigen, daß Naloxon - in den vierten Ventrikel appliziert - die Halothananalgesie aufzuheben imstande war (Lit. 37).

Die nächste Umschaltung in der Schmerzbahn erfolgt im Bereich der Thalamuskern. Im Mittelpunkt des Interesses steht hier der Komplex: Centrum medianum - Nucleus parafascicularis.

Es besteht hier eine enorme Konvergenz nociceptiver Neurone mit solchen nichtnociceptiven Ursprungs, wenngleich es auch selektiv nociceptive Neurone auf dieser Ebene gibt (Lit. 19). Auffallend ist auch, daß diese Neurone große rezeptive Felder haben, was offenbar durch starke Konvergenz im aufsteigenden extralemniskalen System bei sukzessiven synaptischen Umschaltungen zustande kommt.

Zuletzt sei festgehalten, daß es eine nociceptive Repräsentation am Kortex nicht gibt, wenngleich dieser bei der Schmerzwahrnehmung vermutlich eine Rolle hinsichtlich der Lokalisierbarkeit von Schmerzreizen spielt. Jedoch kann angenommen werden, daß der Kortex über deszendierende Einflüsse den afferenten Einstrom kontrolliert, wenn-

gleich auch bis heute noch keine Untersuchungen über nociceptive kortikothalamische Interaktionen vorliegen (Lit. 6).

Die Untersuchungen zur Abklärung der neurophysiologischen Mechanismen der Modellakupunktur wurden an 37 Katzen beiderlei Geschlechts (Gewicht: 2,6 bis 4,5 kg) durchgeführt.

Die Versuchsdurchführung: Narkoseeinteilung zur Präparation: 50 mg Nembutal/kg intraperitoneal. Venae sectio an einer der Vorderpfoten für Infusion und intravenösen Injektionen, Karotiskanülierung zur blutigen Blutdruckmessung und Tracheotomie. Nach Relaxation mit 0,4 mg/kg Pancuroniumbromid kontrollierte Beatmung mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch (2:1), unter Zusatz von Halothan bis maximal 0,6 Vol% (in Abhängigkeit vom Blutdruck: zwischen 100 und 120 Torr systolisch), um eine ausreichende Narkosetiefe für die weitere Präparation zu erhalten (Lit. 38); Repetitionsdosen von Pancuroniumbromid in gleicher Höhe in Abständen von 40 bis 60 min. Dauerregistrierung von EKG und Blutdruck. Serumkalium und arterielle Blutgase wurden in 1stündigen Abständen, die Körpertemperatur laufend (rektale Thermosonde) kontrolliert. Abweichungen von der Norm wurden durch Pufferung, Gabe von 1 molarer KCl-Lösung, Erhöhung der Wassertemperatur in der Heizmatte bzw. Veränderungen der Respirationsparameter korrigiert. Bei Blutdruckabfällen unter 100 Torr wurden über die Venenkanüle Ringer-Lösung und/oder 5%ige Dextrose oder Dextran (Macrodex^R) in Einzeldosen von 1 bis 3 ml gegeben.

Durch Laminektomie von L1 bis L7 wurde das Rückenmark freigelegt, an der linken Hinterpfote der Nervus tibialis posterior (PT) und der Nervus peroneus superficialis (SP) freigelegt und an beiden Nerven bipolare Elektroden zum Zweck der Suchstimulation angelegt.

Nach Auffindung eines entsprechenden HHNS wurden dieselben Elektroden für die periphere Nervenstimulation im Sinne einer „Modellakupunktur“ verwendet. Rückenmark und freipräparierte Hinterbeinnerven wurden mit warmen Paraffinöl beschichtet, dessen Temperatur konstant auf 37°C gehalten wurde. Reizparameter: Rechteckimpulse von 0,2 ms Dauer, Suchfrequenz von 0,5 Hz, Stimulationsfrequenz bei peripherer Nervenstimulation bei 50 oder

100 Hz, Spannung 2 Volt. Zur Differenzierung, ob das Neuron auch über afferente C-Fasern erregt werden konnte, wurden Reizimpulse von 1 ms Impulsdauer und 20 Volt verwendet (Abb. 9).

Ableitungen von HHN des Rückenmarks wurden mit Glasmikroelektroden, welche mit 3molarer KCl-Lösung gefüllt waren, durchgeführt (Spitzendurchmesser: zirka 1 Mikrometer, Impedanz: zwischen 5 und 30 M). Die Impedanz der Elektroden wurde während des Versuchs laufend überprüft.

Die Mikroelektrode wurde im Winkel von 15 Grad zur Medianen mittels eines Steppingmotors in 4 Mikrometer-Schritten, wobei zur exakten Positionierung am Neuron auch 0,5-Mikrometer-Schritte möglich waren, in das linke Rückenmark vorgeschoben. Auf diese Weise konnten in einer Tiefe von 800 bis 2500 Mikrometer (Abb. 10) extrazelluläre und quasi-intrazelluläre Aktionspotentiale von HHN abgeleitet werden.

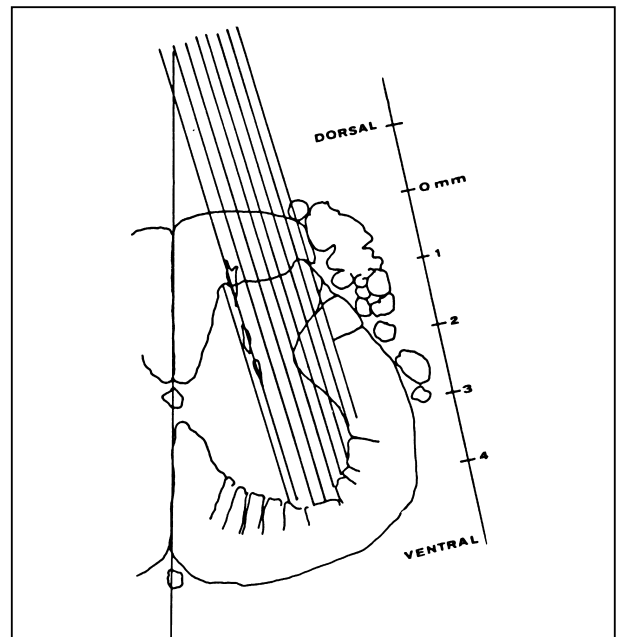


Abb. 10 Querschnitt durch ein Katzenrückenmark; schematische Darstellung der Elektrodentracks unter ca. 15 Grad zur Medianen

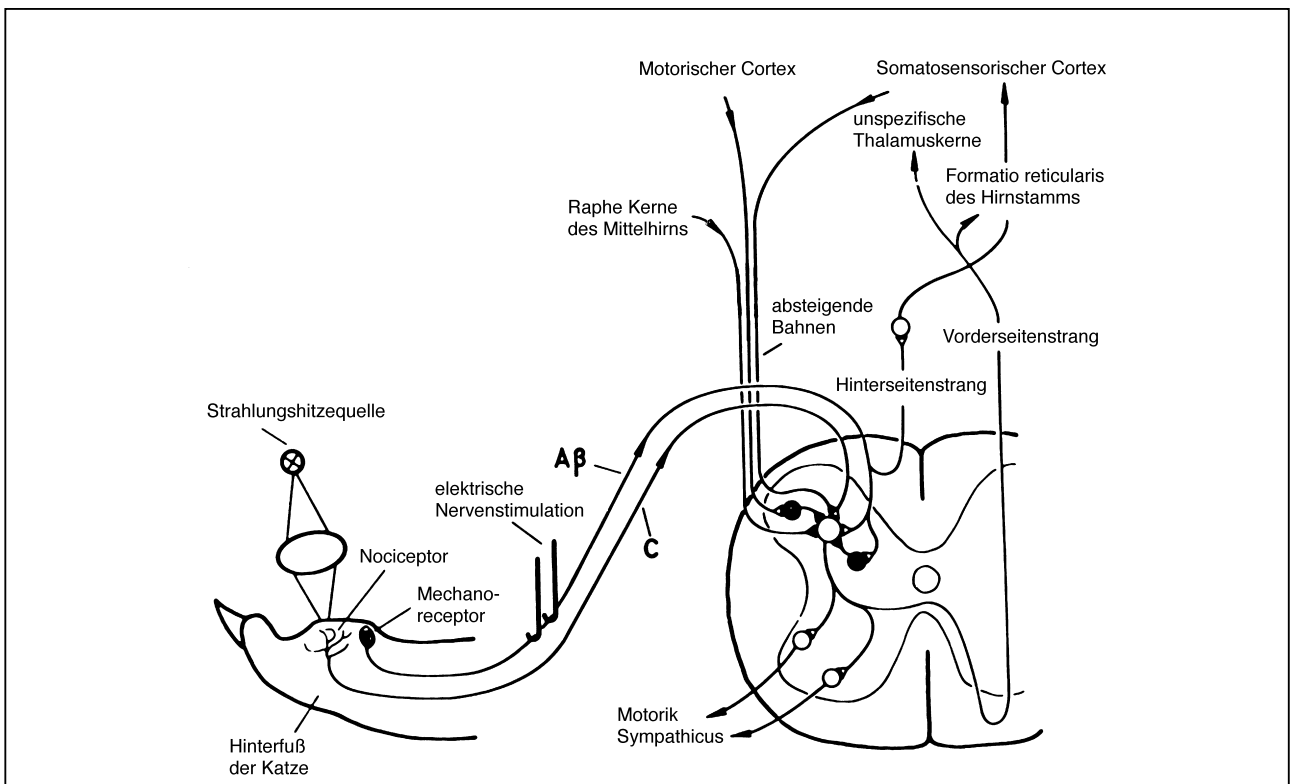


Abb. 9 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung, Lage der Elektroden an peripheren Nerven zur Vornahme der Suchstimulation und der peripheren Nervenstimulation (Modellakupunktur) (aus Lit. 39)

Durch Potentialableitung von der Rückenmarksoberfläche mit einer verschiebbaren Elektrode wurden die Kerne für die Nerven PT und SP festgestellt und so der Ort für die Mikroelektrodenableitung festgestellt.

Die hierbei abgeleiteten Oberflächensummenpotentiale zeigten als sogenannte „N-waves“ (die „N-wave“ ist eine Superposition von postsynaptischen Potentialen und nahegelegener HHN) Ausschläge bis zu 1,6 mV.

Aufgrund der Verhaltensweise auf periphere elektrische Reize wurden die HHN nach IGGO klassifiziert. Für die weiteren Untersuchungen wurden von den in 37 Versuchen gefundenen 353 HHN lediglich jene 257 (= 71%) Neurone herangezogen, die nociceptive Afferenzen besaßen. Ihre rezeptiven Felder waren auf der Fußsohlenhaut der linken Hinterpfote durch leichten Druck oder Berührung zu lokalisieren (Abb. 11).

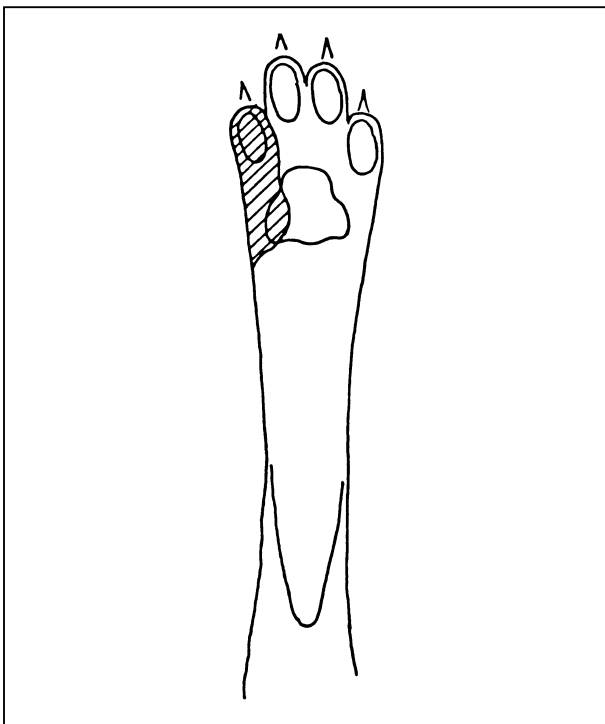


Abb. 11 Beispiel eines rezeptiven Feldes der Fußsohlenhaut an der linken Hinterpfote

Die nociceptive Reizung des rezeptiven Feldes erfolgte mittels einer durch Thermoelement regelbaren Halogenlampe. Auf der Oberfläche der Haut konnten damit Temperaturen bis zu 56°C erzielt

werden. Als selektiver Reiz der Hitznociceptoren wurde in der Regel ein 50°C-Hitzestimulus über eine Dauer von 10 s mit möglichst schneller, hoher Anstiegssteilheit gewählt (Abb. 12).

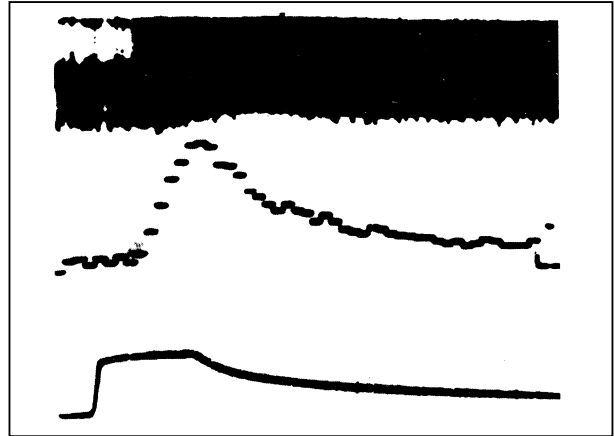


Abb. 12 Antwort eines Hinterhornneurons (HHN) nach nociceptivem Hitzereiz auf ein rezeptives Feld der Fußsohlenhaut. 1. Spur: Spikes eines HHN, 2. Spur: Frequenzhistogramm, verarbeitet aus den Spikes des HHN, 3. Spur: Hitzereiz

Für eine pharmakologische Beeinflussung nociceptiver Mechanismen wurden folgende Substanzen intravenös injiziert:

1. Metenkephalinamid (0,15 bis 0,3 mg/kg, Fa. Beckman);
2. der Opiatantagonist Naloxon (0,3 bis 1,0 mg/kg, was einem mittleren Bereich der von DUGGAN und Mitarbeitern getesteten Dosen von 0,12 bis 1,6 mg/kg entspricht (Lit. 40, 41).

Neben den 257 Neuronen mit nociceptiven Afferenzen wurden auch drei Neuronen gefunden, welche (vermutlich) Afferenzen von langsam adaptierenden Mechanorezeptoren mit A-Beta-Fasern besaßen („slowly adapting receptor“ = SA-Rezeptor).

Die technische Auswertung erfolgte mit Hilfe einer mikroprozessorgesteuerten adressierbaren Speichereinheit in Form von Frequenzhistogrammen (Peri-Stimulus-Zeit-Histogramm).

Ergebnisse

Es wurde von HHN abgeleitet, wo A-Beta bzw. A-Delta und C-Afferenzen auf Hautnerven konvergieren. Eine solche Konvergenz wird in zirka 50 bis 70% aller

HHN gefunden (Lit. 42); die HHN erhalten also Informationen sowohl von niederschweligen Mechanorezeptoren als auch von Nociceptoren. In unserer experimentellen Anordnung waren die rezeptiven Felder auf der Fußsohlenhaut gelegen. Diese Neurone sind mit kurzer Latenz erregbar und liegen in einer Tiefe von 800 bis 2 500 Mikrometer (entsprechend der Laminae I bis VI). Auf nociceptive Hitze (über 45°C) sind sie selektiv erregbar. In Abb. 12 ist das Frequenzhistogramm eines HHNs auf nociceptive Hitzereizung der Pfote von 50°C zu sehen. Man erkennt, daß mit einer Verzögerung von zirka 2 s die Entladungsfrequenz des Neurons stark ansteigt. Es schließt sich eine lange Nachentladung an, obgleich die Hauttemperatur bereits auf Werte unterhalb der nociceptiven Schwelle abgefallen ist. Diese oft bis zu 100 s anhaltende Nachentladung gilt als neurophysiologisches Korrelat der Nachempfindung (Lit. 43, 39).

In Abb. 13 wird der zeitliche Verlauf der Hemmung einer HHN-Entladung durch elektrische Stimulation der Nerven PT und SP gezeigt. Auffallend ist der relativ rasche Wirkungseintritt der Hemmung innerhalb der ersten 20 min. Der Effekt verflacht dann allmählich bis zur Erreichung eines Minimums nach zirka 50 min. Nach Stimulationsende nimmt die Entladungsfrequenz nur langsam zu. Der Unterschied in der Dauer dieses Hemmeffekts gegenüber anderen Hemm-Mechanismen ist bedeutsam. Verglichen mit Hemmungszeitverläufen der neuro-physiologischen Literatur, ist dies ein extrem langsamer. Ein solcher Wirkungseintritt ist bisher nie beschrieben worden und auf der Basis des bisherigen neurophysiologischen Wissens nicht schlüssig erklärbar. Insgesamt wurden 6 Neurone, die auf diese Weise hemmbar waren, ausgewertet. Die erreichte Hemmung der Gesamtentladung betrug durchschnittlich 9,8% (minimal 14%), jene der Maximalfrequenz mindestens 25,2% (im Mittel 22,1%) des Kontrollwerts.

In einer separaten Experimentalserie wurde der Einfluß des supraspinalen Nervensystems auf die HHN unter den Bedingungen unserer experimentellen Situation geprüft. Es wurden die auf- und absteigenden Bahnen des Rückenmarks in Höhe L1/L2 durch Abkühlung reversibel blockiert. Eine 15 mm lange Thermode, welche in engem Kontakt zur dorsalen Hälfte des Rückenmarks stand, wurde mit 0°C kaltem Methanol durchspült. Auf diese Weise konnte die Temperatur des Rückenmarks lokal abgesenkt und

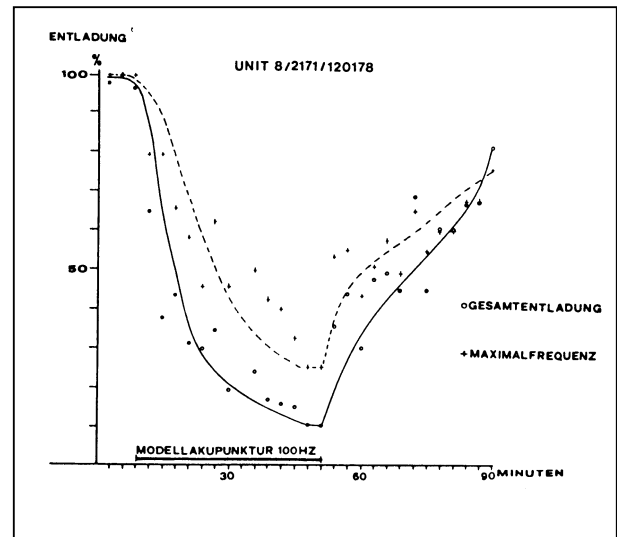


Abb. 13 Gesamtverlauf der Hemmung eines HHN auf Modellakupunktur mit 100 Hz, 0,2 ms, 2 Volt

die axonale Leitungsfähigkeit reversibel blockiert werden. Das Ausmaß des spinalen Blocks wurde durch Messung der „N-wave“ auf Stimulation der Hinterstränge rostral der Thermode festgestellt (Lit. 21).

Der Effekt des Blocks ist in Abb. 14 dargestellt. Die Entladungsfrequenz geht nach spinaler Kälteblockierung stark in die Höhe - und zwar sowohl die spontane, wie auch die hitzeinduzierte Entladung (Teil A der Abb. 14).

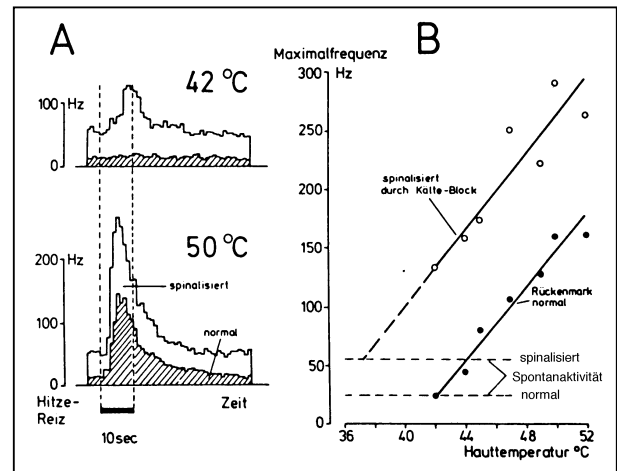


Abb. 14 Modulation der Hitzereizantworten spinaler Neurone durch Blockierung deszendierender Bahnen. Schraffierte Histogramme bzw. volle Kreise = intaktes Rückenmark, nichtschraffierte Histogramme bzw. offene Kreise = kältegeblocktes Rückenmark

Bemerkenswert ist, daß man bereits bei 42°C (wo normalerweise keine Entladung zu erwarten ist) eine Entladung des Neurons bekommt. Wie Teil B der Abb. 14 zeigt, kommt es unter der Kälteblockierung zu einer Kennlinienverschiebung im Sinn einer deutlichen Abnahme der Schwelle, so daß bereits bei einer Temperatur von 37°C eine Entladung auftritt.

In der Annahme, daß Enkephaline die nociceptive Entladungsantwort hemmen, wurde dem Versuchstier ein synthetisches Metenkephalinamid verabfolgt. Abb. 15 zeigt das Ergebnis des ersten Versuchs einer intra-venösen Applikation von Metenkephalinamid (in allen weiteren Experimenten wurde stets 0,3 mg/kg gegeben). Dosisabhängig kommt es zu einer kurzdauernden abrupten Entladungshemmung. Etwa 25 min. nach der Injektion wird auf deutlich subnormalem Niveau eine Art „Plateau“ erreicht.

Insgesamt 8 Neurone, die auf Metenkephalinamid mit einer Hemmung reagierten, konnten untersucht werden. Die (schnelle) Hemmung der Gesamtentladung betrug im Mittel 29% (Bereich: 54 bis 25%), die Hemmung im „Plateau“-Bereich betrug durchschnittlich 60% (Bereich: 77,4 bis 47,5%) des Ausgangswertes. Auf Naloxongabe (siehe Abb. 15) kommt es zu einer schlagartigen Zunahme der Entladung, die sogar den Ausgangswert übersteigt.

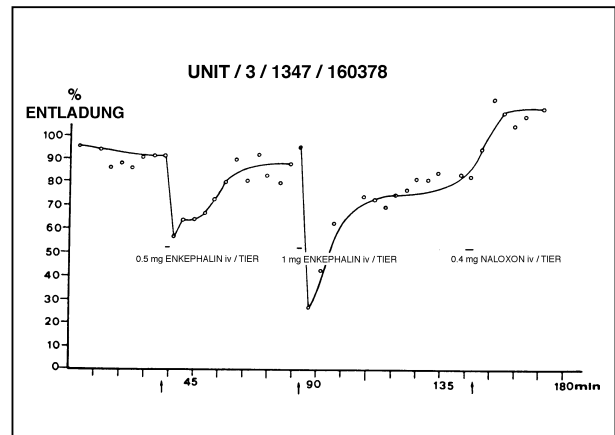


Abb. 15 Dosisabhängige Hemmung eines HHN auf Metenkephalinamid nach jeweils einem Hitzestimulus der Fußsohlenhaut von 50°C, 10 s Dauer

Die Histogrammbeispiele der Abb. 16 belegen, daß die Hemmung durch systemisches Metenkephalinamid durch eine Abnahme der Nachentladung zustande kommt.

Ob zwar rein optisch der Beginn der Hemmungskurve nach Stimulationsakupunktur jener nach Enkephalingabe ähnlich zu sein scheint, zeigt ein kritischer Vergleich der Abb. 13 und 15, daß der zeitliche Verlauf stark differiert:

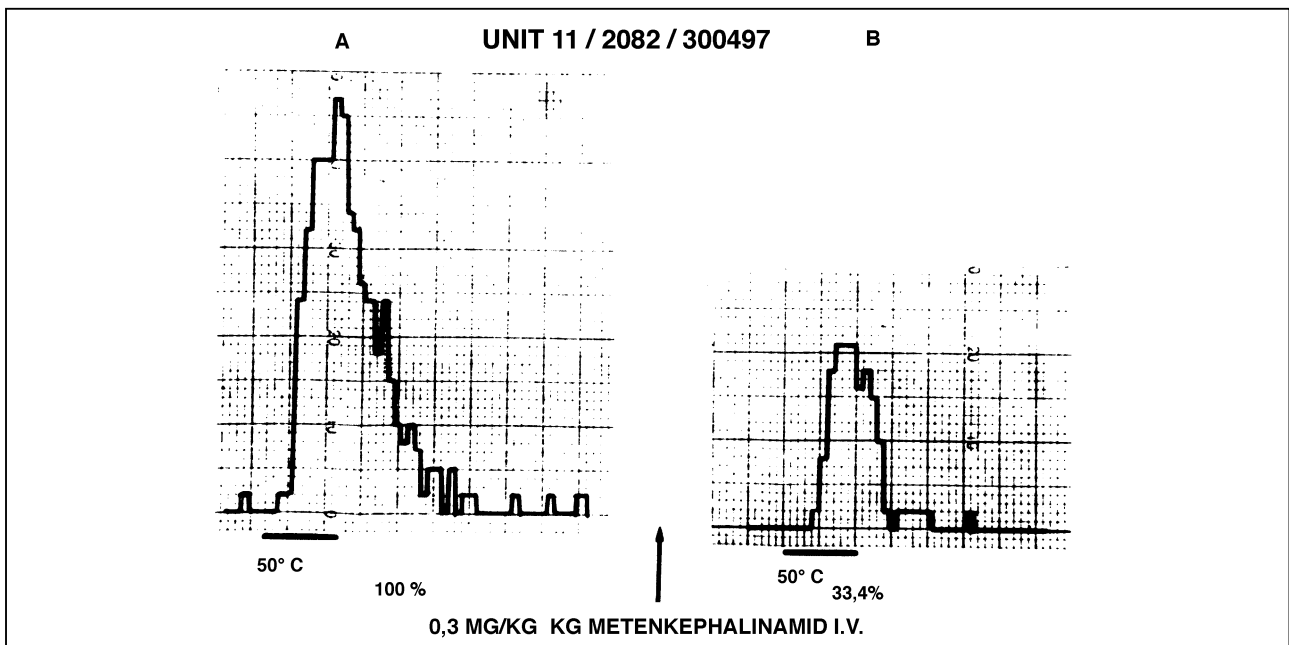


Abb. 16 A Entladung eines HHN auf nociceptive Hitzereizung der Haut

Abb. 16 B 6 Minuten nach systemischer Metenkephalinamidgabe

Nach Enkephalingabe wird das Maximum der Hemmung schon nach 3 min. erreicht, unter Stimulationsakupunktur erst nach etwa 50 min. Interessant ist allerdings die Tatsache, daß am selben Versuchstier während des gleichen Elektrodentracks bei einer anderen Unit nach Gabe einer identischen Menge von Enkephalin kein Hemmeffekt zu sehen war (bei verschiedenen Elektrodentracks konnten wir ebenfalls mehrmals Neurone auffinden, die auf Metenkephalinamid reagierten bzw. nicht zu reagieren imstande waren).

Die verwendete Tierpräparation mit verschiedenen Modifikationen (von zahlreichen Arbeitsgruppen untersucht Lit. 43, 39, 40, 41, 16, 44), ermöglicht den Nachweis der Interaktionen zwischen nociceptivem Input und peripheren elektrischen Reizen im Sinne einer Modellakupunktur auf spinaler Ebene. Auch die Effekte endogener Liganden der Opiatrezeptoren lassen sich auf dieser Ebene aus neurophysiologischer Sicht prüfen.

Seit BECK und Mitarbeitern ist bekannt (Lit. 17), daß Hitzereize ab 43°C selektiv kutane Nociceptoren erregen. Findet man im Hinterhorn des Rückenmarks ein dem rezeptiven Feld zugehöriges „Class-2-NEURON“ (vgl. Lit. 16), gibt die Zahl der Aktionspotentiale gleichsam ein objektives Maß für den gemessenen Schmerz (Nociception). Wegen der tiefen Lage der Nociceptoren im Gewebe und der langsamen Leitungsgeschwindigkeit der C-Fasern setzt die Entladung erst mit einer Verzögerung von rund 2 s ein (vgl. Abb. 12). Hingegen dauert die Nachentladung (Nachschmerz) oft bis zu 100 s an, obgleich der Hitzestimulus am peripheren Rezeptor längst unerschwellig geworden ist (vgl. Lit. 39). Diese Nachentladung muß als neurophysiologisches Korrelat der Nachempfindung angesehen werden. Die Gesamtentladung enthält in kodierter Form die Information über die Stärke und Dauer des Schmerzreizes. Die Nachentladung (Nachschmerz) kommt (vielleicht) chronischen Schmerzen sehr nahe. Wir sind uns jedoch bewußt, daß die angegebene Versuchsanordnung lediglich experimentell definierte Akutschmerzreize setzt.

Wenden wir uns der Wirkung der elektrischen Stimulation der peripheren Nerven zu, so sind die zu beobachtenden langsamen Zeitkonstanten im Verlauf der Entladungshemmung und Erholung nociceptiver Neurone besonders bemerkenswert (vgl.

Abb. 13). Diese waren mit bisher bekannten spinalen Mechanismen der Schmerzmodulation nicht erklärbar (Lit. 44). Präsynaptische Hemmung setzt normalerweise innerhalb von ms nach Stimulationsbeginn ein und endet etwa 1 s nach Ende derselben; auch postsynaptische Mechanismen können nicht zur Deutung herangezogen werden, da diese zeitlich gleiche Größenordnungen aufweisen (Lit. 44). Es liegt daher der Schluß nahe, daß humorale Substanzen bei diesen langsamen Zeitkonstanten im Spiel sind. Die Erklärung läge in einem langsamen Aufbau einer stärker werdenden Hemmung bei Fortführung der peripheren elektrischen Stimulation. Wie die Ergebnisse der Abb. 14 zeigen, entstammt diese Hemmung supraspinalen Strukturen. Unter den Bedingungen unseres Experiments wird ein ständiger hemmender supraspinaler Einfluß auf die HHN ausgeübt. Diese tonisch absteigende Hemmung wurde durch den Kälteblock ausgeschaltet. Die Verschiebung der Kennlinie in Abb. 14 bei Wegnahme der deszendierenden Hemmung bedeutet, daß offensichtlich die Schwelle für Schmerzentladungen im ZNS selbst eingestellt wird; die Schwelle für Schmerzimpulse im ZNS ist höher als die für Nociception. Die Schmerzschwelle ist hiermit auch ein zentralnervöses Phänomen.

Diese Erkenntnis ist für den Anaesthesiologen und den Schmerztherapeuten wegen einer möglichen Verstärkung dieser schwellenbestimmenden Mechanismen von enormer Bedeutung.

Durch zusätzliche Stimulation im lateralen Anteil der Formatio reticularis kann die Kennlinie im Sinn einer Tonisierung der absteigenden Hemmung auf die HHN (Lit. 45) weiter nach rechts verschoben werden. Diese absteigenden Systeme können aber auch durch periphere Nervenstimulation aktiviert werden, wie die eigenen Ergebnisse zeigen. Ähnlich haben auch LE BARS und Mitarbeiter (Lit. 46) gezeigt, daß der Wirkungsmechanismus der afferenten Stimulation über die supraspinale, absteigende Hemmung geht. Auch EICKHOFF und Mitarbeiter (Lit. 47) konnten belegen, daß der Nucleus raphe afferenten Input von der Peripherie hat und somit die absteigenden, hemmenden Bahnen im Sinn einer Schmerzunterdrückung aktivieren kann.

Die Beteiligung thalamischer Strukturen (Nucleus limitans und Nucleus parafascicularis) am Zustandekommen der Akupunkturhypalgesie konnte auch

durch eine gemeinsame Untersuchung mit den Neurochirurgen belegt werden, wobei bei Patienten mit unerträglichen Phantomschmerzen evozierte Potentiale aus obengenannten Kerngebieten vor, während und nach Akupunktur abgenommen wurden. Abb. 17 gibt die Position der Ableitelektrode im Thalamus und die durch diese erhobenen Potentiale wieder. Als Reize dienten Rechteckimpulse von 0,5 ms Dauer, appliziert auf den Nervus medianus am Handgelenk. Wir erhielten hierdurch den Ausgangswert des evozierten Potentials (Abb. 18).

Nach einer dreiminütigen Stimulation im Bereich des Dickdarm- und KS-Meridians zeigte sich eine Abschwächung des primären Potentials (Abb. 19). Nach weiteren 20 Minuten der Vornahme der Modellakupunktur kam es zu einem fast völligem Verschwinden des primären Potentials (Abb. 20), welches erst nach cirka 10 Minuten der Stimulationsunterbrechung in der ursprünglichen Größe zurückkehrte (Abb. 21) (Lit. 1).

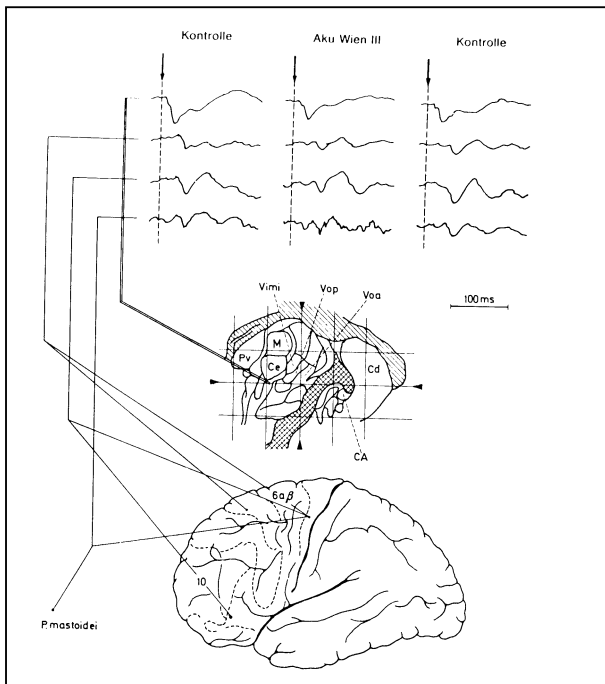


Abb. 17 Position der Ableitelektrode im Kerngebiet des Thalamus bei stereo-thalamischer Operation zur Ableitung evozierter Potentiale vor, während und nach der Akupunktur

Die experimentellen Ergebnisse korrelieren - für die Zeitverläufe gesehen - auch gut mit eigenen klini-

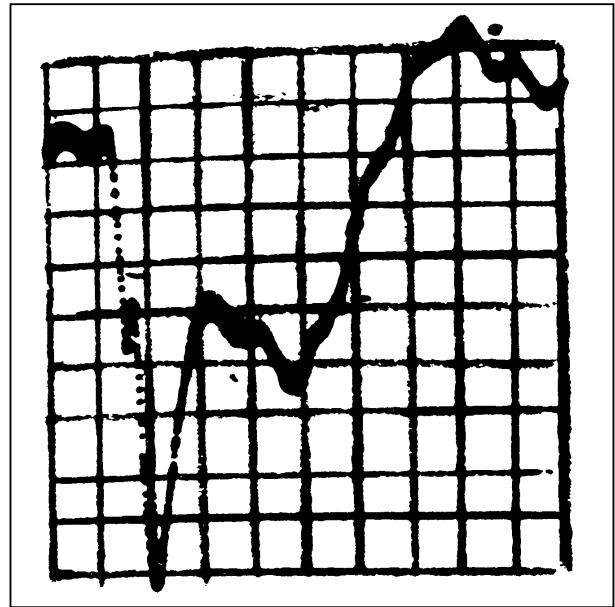


Abb. 18 Ausgangswert des evozierten Potentials

schen Erfahrungen. Bei 150 in Akupunkturanalgesie durchgeführten Operationen (vgl. Tab. 1) zeigte sich, daß bis zum Erreichen einer brauchbaren Hypalgesie präoperativ zirka 30 min. stimuliert werden mußte (Lit. 48, 1). Dieser Zeitraum ist mit jenem der Abb. 13 fast identisch - auch die postoperative hypalgetische Phase nach Operationen in Stimula-

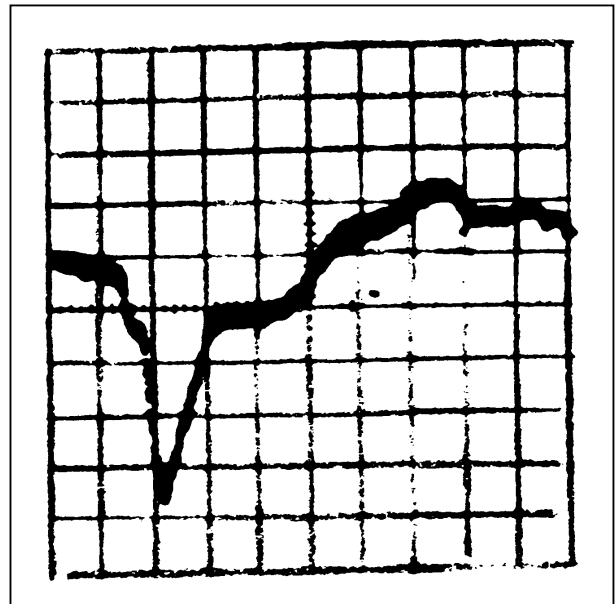


Abb. 19 Evoziertes Potential nach 3 min. Atimulationsakupunktur

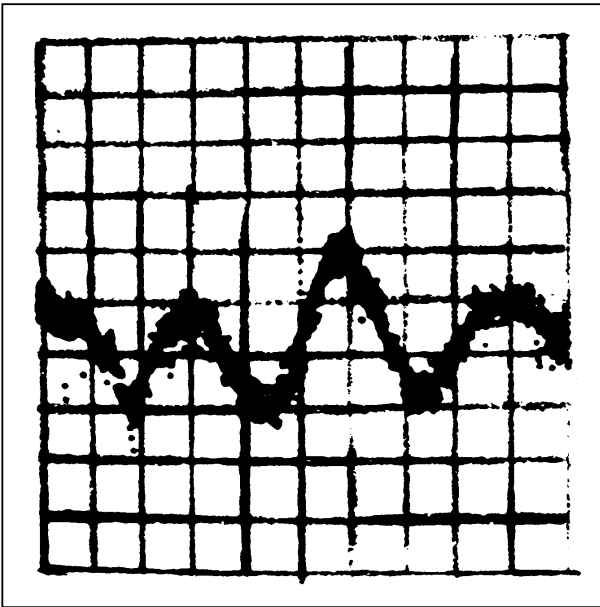


Abb. 20 Evoziertes Potential nach 20 min. Atimulationsakupunktur fast völlig verschwunden

tionsakupunktur stimmt mit der Abklingphase des Experiments gut überein. Die Vermutung, daß durch Stimulation humorale Substanzen freigesetzt werden, welche die nociceptive Entladung anhaltend hemmt, erfuhr 1977 durch SJÖLUND und Mitarbeiter (Lit. 49) eine Bestätigung.

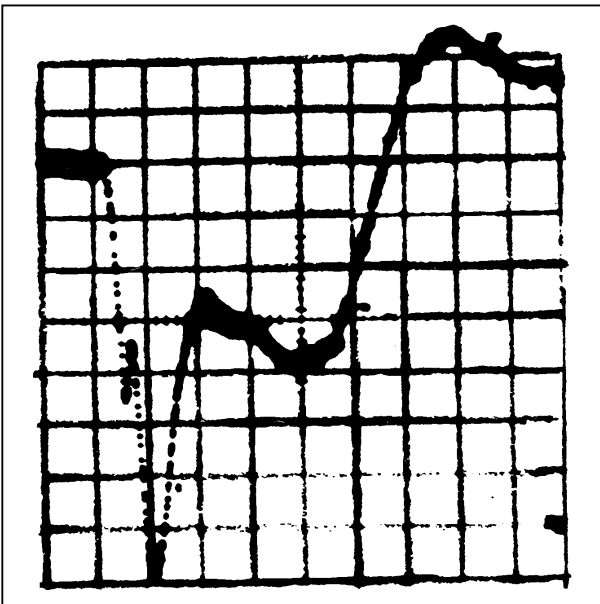


Abb. 21 Rückkehr des evozierten Potentials nach 10 min. Unterbrechung der Stimulationsakupunktur

Diese Autoren fanden nach Stimulationspunktur im Liquor chronisch schmerzkranker Patienten einen erhöhten Endorphinspiegel. Die Menge der dort gefundenen Substanzen bewegt sich im Pico-grammbereich und ist daher technisch schwerer reproduzierbar als Messungen der Hemmung nociceptiver Neurone. Daher bieten sich Untersuchungen an Class-2-Neuronen in der Lamina V des Hinterhorns an, da von diesen über lange Zeit zu gleichbleibenden und stets reproduzierbaren Bedingungen abgeleitet werden kann. Auch POMERANZ hat mit einer ähnlichen Versuchsanordnung von HHN abgeleitet (Lit. 44). Wie die Abb. 22, linker Teil, zeigt, konnte er keine so deutlichen Hemmeffekte sehen, wie wir sie nachweisen konnten (vgl. Abb. 13). POMERANZ bediente sich allerdings einer Stimulationsfrequenz um 4 Hz, während wir solche bis zu 100 Hz angewendet haben. Letztere entsprechen den in der Klinik angewendeten Stimulationsfrequenzen. Darüber hinaus konnte er auch den Zusammenhang von Endorphinfreisetzung und Stimulationsakupunktur belegen, wie die Abb. 22, rechter Teil, zeigt: Die Stimulationsakupunktur unter gleichzeitiger Verabreichung von 0,3 mg/kg Naloxon führt zu keiner Hemmung der Entladung. Ein weiterer indirekter Beweis für die Endorphinfreisetzung unter Stimulationsakupunktur ergab sich aus Untersuchungen an Mäusen mit einem kongenitalen Defizit an Opiatrezeptoren; es trat nämlich keine Veränderung der Schmerzschwelle unter Stimulationsakupunktur auf (Lit. 50).

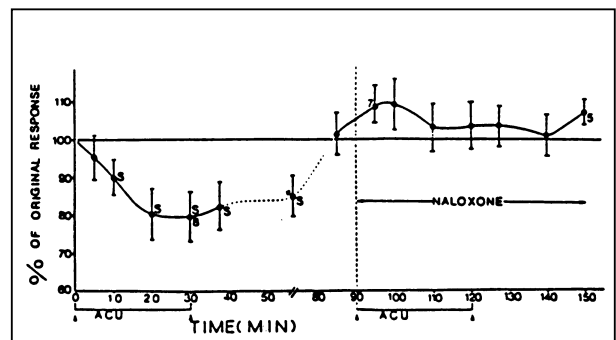


Abb. 22
linker Teil: Hemmung der HHN durch Stimulationsakupunktur
rechter Teil: HHN-Hemmung, antagonisiert durch Verabreichung von Naloxon (aus Lit. 44)

Nimmt man nun die Beteiligung der Endorphine an der Schmerzmodulation bei Stimulationsanalgesie als gegeben an, bleibt zu diskutieren, welche neurophysiologischen Mechanismen dem zugrunde liegen. DUGGAN und Mitarbeiter (Lit. 40) konnten zeigen, daß iontophoretisch appliziertes Enkephalin die nociceptive Entladung von HHN hemmt, ein Effekt, der durch in gleicher Weise aufgebrachtes Naloxon wieder antagonistisch war. Einen ähnlichen dosisbezogenen Hemmeffekt konnten wir durch systemisch appliziertes Enkephalin nachweisen (Abb. 15). Die kurze Dauer der Suppression dürfte durch den enzymatischen Abbau der Substanz innerhalb von 5 bis 10 min. bedingt sein. Hingegen läßt der „plateauförmige“ geringe Resthemmeffekt die Annahme zu, daß einmal an Rezeptoren gebundenes Enkephalin dem enzymatischen Abbau eher widersteht und erst durch Naloxon wieder verdrängt werden kann (Lit. 32).

Ein indirekter Beweis für die Beteiligung der Endorphine beim Zustandekommen der Stimulationsanalgesie ergibt sich aus den Arbeiten von YOKOTA (Lit. 51) sowie ZIEGLGÄNSBERGER und BAYERL (Lit. 52), die einen Hemmeffekt auf die Spontanentladungsrate von HHN nach systematischer Verabfolgung von 2 mg/kg Morphin beschrieben. Sowohl der natürliche Ligand als auch das Morphin besetzen ja unter anderem die Opiatrezeptoren auf spinaler Ebene, wie auch auf Mittelhirnniveau (Abb. 23).

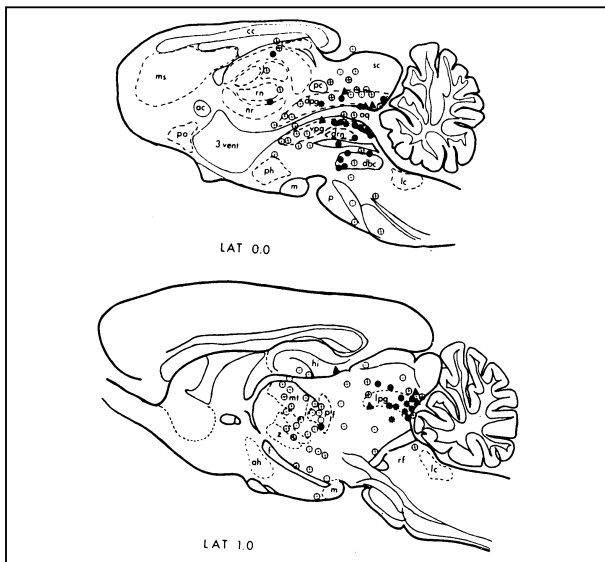


Abb. 23 Verteilung der Opiatrezeptoren im Mittelhirn am Beispiel eines Querschnittes durch ein Rattenhirn

Die oben diskutierten Forschungsergebnisse stimmen mit aktuellen Ansichten überein (Lit. 52), wonach die körpereigenen Liganden der Opiatrezeptoren (bei den Vertebraten) für die zentripetale Modulation des Schmerzeinstroms verantwortlich sind.

Eine ständige Balance zwischen stetiger Produktion von Endorphinen und dauernd vorhandenen peripheren Reizen läßt dem gesunden Individuum eine Sensation im Sinn von Schmerz nicht bewußt werden.

Auf die Möglichkeit einer zusätzlichen „physiologischen“ Endorphinausschüttung auf Hitzeschmerzreize auch ohne Stimulationsanalgesie weisen LEVINE und Mitarbeiter (Lit. 53) hin: Diese Endorphinfreisetzung unter nociceptiven Reizen könnte als Schutzmechanismus des Organismus zur Modulation des Schmerzeinstroms aufgefaßt werden. Inwieweit dies als Erklärung für die in gewissen Grenzen schwankende Entladung eines nociceptiven HHNs über einen längeren Zeitraum (auch bei konstanten Versuchsbedingungen, siehe die breite Streuung der Einzelpunkte in Abb. 13) dienen könnte, bleibt gegenwärtig spekulativ.

Die Beobachtungen, daß man am selben Versuchstier - während des gleichen Elektrodentracks - Neurone finden kann, die auf Enkephalin gehemmt bzw. nicht gehemmt werden, belegten die Existenz solcher unterschiedlicher Neurone in immunhistochemischen Untersuchungen von HÖKFELT und Mitarbeiter (Lit. 54). Daß es „responding units“ bzw. „non-responding units“ auf Enkephalin gibt, wäre nach MAYER und PRICE (Lit. 31) in Form eines hypothetischen Modells nur so erklärbar: Elektrische Stimulation ruft durch direkte Aktivierung von „enkephalin responding units“ und „enkephalin non-responding units“ Analgesie hervor. Naloxon würde nur die Stimulationsanalgesie an „enkephalin responding units“ komplett aufheben, jedoch Analgesieeffekte infolge Stimulation von „enkephalin non-responding units“ unbeeinflusst lassen. Naloxon kann daher nur teilweise die durch periphere Nervenstimulation (Modellakupunktur) hervorgerufene Analgesie aufheben. Im Licht dieser Hypothese lassen unsere Ergebnisse den Schluß zu, daß in einem Fall ein opioidabhängiges, das andere Mal ein opioidunabhängiges Neuron angesprochen wurde und nur ersteres auf systemisch verabreichtes Enkephalin zu reagieren imstande war.

Es ist daher anzunehmen, daß in Schmerzmechanismen auch zentralnervöse Strukturen (Neurone) involviert sind, die den Einflüssen von Morphin, Enkephalin und Naloxon nicht unterliegen.

Hier wären aufzuzählen: Serotonin, Substanz P, Dopamin, Noradrenalin und mehrere biogene Aminosäuren.

Zusammenfassung

Versuchen wir abschließend, aus der Fülle von Einzelbefunden eine zusammenfassende Aussage abzuleiten, so darf folgendes festgestellt werden:

Elektrostimulation, die als Modell einer Stimulationsakupunktur angesehen werden kann, führt an der ersten Umschaltstelle (HHN des Rückenmarks) zu einer deutlichen Hemmung der nociceptiven Entladung. Die Tatsache, daß der zu beobachtende Effekt nach Aufhören der Stimulation langsam abklingt, legt die Vermutung einer Beteiligung humoraler Substanzen am „Schmerzgeschehen“ nahe. Es gelang uns, indirekte Beweise für diese Annahme dadurch beizubringen, daß Enkephalin zu vergleichbaren Hemmeffekten führte.

An Hand der hier vorgelegten Ergebnisse glauben wir, daß sich das verwendete Versuchsmodell zum Nachweis humoraler und neuraler Einflüsse auf das „Schmerzgeschehen“ insofern gut eignet, als die neurophysiologische Untersuchung in einem Bereich erfolgt, der sowohl deszendierenden supraspinalen wie peripher afferenten Modulationen unterliegt; durch geeignete Variationen der Versuchsbedingungen erscheint daher eine Differenzierung der genannten Mechanismen möglich.

Literatur in der Reihenfolge des Erscheinens im Text:

1. PAUSER, G., BENZER, H., BISCHKO, J., GANGLBERGER, J., HAIDER, M., MAYRHOFER, O., SCHMID, H., SEMSROTH, M., THOMA, H.: Klinische und experimentelle Ergebnisse mit der Akupunktur-Analgesie. *Anästhesist* 25, 215-222 (1976).
2. KELLNER, G.: Bau und Funktion der Haut. *Dtsch. Akupunkt. H.1*, 1 (1966).
3. MELZACK, R., STILLWELL, M.D., FOX, E.J.: Trigger points and acupuncture points for pain: Correlations and implications. *Pain* 3, 3-23 (1977).
4. PAUSER, G., REICHMANN, CH., BAUM, M., BENZER, H., HAIDER, W. und THOMA, H.: Beeinflussung der Schmerzempfindung, des Schmerzgefühls und der vegetativen Lage des Organismus unter Akupunktur-„Analgesie“. Sonderdruck aus *Wiener klinische Wochenschrift*, 87 (1), 25-28 (1975).
5. BENZER, H., MAYRHOFER, O., PAUSER, G., THOMA, H.: Klinische und experimentelle Erfahrung mit der Akupunkturanalgesie. *Wien. klin. Wschr.* 87, 59-65 (1974).
6. ZIMMERMANN, M.: Neurophysiology of nociception, in: *International review of physiology (Neurophysiology II, Vol. 10)* (Porter, R., Hrsg.), S. 180-221. 1976.
7. OLIVERAS, J.L., REDJEMI, F., GUILBAUD, G., BESSON, J.M.: Analgesia induced by electrical stimulation of the inferior central nucleus of the raphe in the cat. *Pain* 1, 139-145 (1975).
8. HUGHES, J., SMITH, T.W., KOSTERLITZ, H.W., FOTHERGILL, L.A., MARGAN, B.A., MORRIS, H.R.: Identification of the related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258, 577-579 (1975).
9. COX, B.M., OPHIEM, K.E., TESCHEMACHER, H., GOLDSTEIN, A.: A peptid-like substance from the pituitary that acts like morphine. *Life Sci.* 16, 1777-1785 (1975).
10. MESSING, R.B., LYTLE, L.D.: Serotonin-containing neurons: Their possible role in pain and analgesia. *Pain* 4, 1-21 (1977).
11. BEECHER, H.K.: The measurement of pain. *Pharm.Rev.* 9, 59-209 (1957).
12. HARDY, J.D., WOLFF, H.G., GODELL, H.: *Pain sensations and reactions*. Baltimore: Williams and Wilkins. 1948.
13. V.FREY, M.: Untersuchungen über die Sinnesfunktionen der menschlichen Haut; Druckempfindung und Schmerz. *Abh. Ges. Wiss. (Göttingen)* 40, 175-266 (1897).
14. V.FREY, M.: Versuche über schmerzereizende Reize. *Zschr.Biol.* 76, 1-24 (1922).
15. GOLDSCHNEIDER, A.: *Das Schmerzproblem*. Berlin: Springer. 1920.
16. IGGO, A.: Peripheral and spinal „pain“ mechanism and their modulation, in: *Advances in pain research and therapy, Vol. 1* (Bonica, J.J., Albe-Fessard, D., Hrsg.), S. 381-384. New York: Raven Press. 1976.
17. BECK, P.W., HANDWERKER, H.O., ZIMMERMANN, M.: Nervous outflow from the cat's foot during noxious radiant heat stimulation. *Brain Res.* 67, 373-386 (1974).
18. HANDWERKER, H.O.: Influences of algogenic substances and prostaglandins on the discharges of unmyelinated cutaneous nerve fibres identified as nociceptors, in: *Advances in pain research and therapy. Vol. 1* (Bonica, J.J., Albe-Fessard, D., Hrsg.), S. 41-45. New York: Raven Press. 1976.
19. HANDWERKER, H.O., ZIMMERMANN, M.: Schmerz und vegetatives Nervensystem, in: *Klinische Pathologie des vegetativen Nervensystems* (Sturm, A., Birkmayer, W., Hrsg.) S. 1-51. Stuttgart-New York: G. Fischer, 1976.
20. REXED, B.: The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J. comp. Neurol.* 96, 415-496 (1952).
21. HANDWERKER, H.O., IGGO, A., ZIMMERMANN, M.: Segmental and supraspinal actions of dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious skin stimuli. *Pain* 1, 147-165 (1975).
22. KERR, F.W.L.: Neuroanatomical substrates of nociception in the spinal cord. *Pain* 1, 325-356 (1975).
23. BASBAUM, A.I.: Conductions of the effects of noxious stimulation by short fibre multisynaptic systems of the spinal cord in the rat. *Experiment. Neurology* 40, 699-716 (1973).

24. CHRISTENSEN, B.N., PERL, E.R.: Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: The marginal zone of the dorsal horn. *J. Neurophysiol.* 33, 293-307 (1970).
25. COIMBRA, A., SODRE-BORGES, B.P., MAGALHAES, M.M.: The substantia gelatinosa Rolandi of the rat. Fine structure, cytochemistry (acid phosphate) and changes after dorsal root section. *J. Neurocytol.* 3, 199-217 (1974).
26. DILLY, P.N., WALL, P.D., WEBSTER, K.: Cells of origin of the spinothalamic tract in the cat and rat. *Exp. Neurol.* 21, 550-562 (1968).
27. MATSUSHITA, M.: Some aspects of the intraneuronal connections in cat's spinal gray matter. *J. comp. Neurol.* 136, 57-80 (1969).
28. PEARSON, A.A.: Role of gelatinous substance of spinal cord in conduction of pain. *Arch. Neurol. Psychiat.* 68, 515-529 (1952).
29. RALSTON, H.J.: The organization of the substantia gelatinosa Rolandi in the cat lumbosacral cord. *Ztschr. Zellforsch.* 67, 1-23 (1965).
30. KARPLUS, J.P., KEIDL A.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Schmerzleitung im Rückenmark, *Pflügers Arch.* 158, 275-287 (1914).
31. MAYER, D.J., PRICE, D.D.: Central nervous system mechanism analgesia. *Pain* 2, 379-404 (1976).
32. COSTA, E., TRABUCCHI, M.: The endorphins. (*Advances in biochemical psychopharmacology*, Vol. 18.) New York: Raven Press. 1978.
33. BERKOWITZ, B.A., NGAI, S.H., FINK, D.A.: Nitrous oxide „analgesia“: Resemblance to opiate action. *Science* 194, 967-968 (1976).
34. FINCK. A.D., NGAI, S.H., BERKOWITZ, B.A.: Antagonism of general anesthesia by naloxone in the rat. *Anesthesiology* 46, 241-245 (1977).
35. DE JONG, R.H.: Block of afferent impulses in the dorsal horn of monkey. A possible mechanism of anesthesia. *Exp. Neurol.* 20, 352-358 (1968).
36. KITHAHATA, L.M., YAMASHITA, M., GHAZISAIDI, K., TAUB, A., CHANG, W.C.: Effects of halothane on single-unit activity of cells in related lamina VII, in: *Advances in pain research and therapy*, Vol. 1 (Bonica, J.J., Albe-Fessard, D., Hrsg.), S. 111-115. New York: Raven Press. 1976.
37. ARNDT, J.O., FREYE, E.: Perfusion of naloxone through the fourth cerebral ventricle reserves the circulatory and hypnotic effects of halothane in dogs. *Anaesthesiology* 51, 58-63 (1979).
38. HAMMOND, P.: On the use of nitrous oxide/oxygen mixtures for anaesthesia in cats. *J. Physiol. (London)* 275, 64P (1978).
39. DICKHAUS, H., PAUSER, G., ZIMMERMANN, M.: Hemmung im Rückenmark, ein neurophysiologischer Wirkungsmechanismus bei der Hypalgesie durch Stimulationsakupunktur. *Wien. klin. Wschr.* 90, 59-64 (1978).
40. DUGGAN, A.W., HALL, J.G., HEADLEY, P.M.: Suppression of transmission of nociceptive impulse by morphine: Selective effects of morphine administered in the region of substantia gelatinosa. *Brit. J. Pharmacol.* 61, 65-76 (1977).
41. DUGGAN, A.W., HALL, J.G., HEDLEY, P.M., GRIERSMITH, B.T.: The effect of naxolone on the excitation of dorsal horn neurons of the cat by noxious and non-noxious cutaneous stimuli. *Brain Res.* 138, 185-189 (1977).
42. GREGOR, M., ZIMMERMANN, M.: Characteristics of spinal neurons responding to cutaneous myelinated and unmyelinated fibres. *J. Physiol. (London)*, 221, 551-5776 (1972).
43. DICKHAUS, H., PAUSER G., ZIMMERMANN, M.: Convergence of nocuous and non-nocuous afferents onto spinal neurons: Intensity coding and supraspinal control. *Pflügers Arch.* 365, R52 (1976).
44. POMERANZ, B., CHENG, R: Suppression of noxious response in single neurons of cat spinal cord by elctro-acupuncture and its reversal by the opiate antagonist naloxon, in: *The endorphins (Advances in biochemical psychopharmacology*, Vol. 18) (Costa, E., Trabucchi, M., Hrsg.), S. 351-359, New York: Raven Press. 1978.
45. CARSTENS, E., YOKOTA, R., ZIMMERMANN, M.: Inhibition of spinal neuronal response to noxious skinheating by stimulation of mesencephalic periaqueductal gray in the cat. *J. Neurophysiol.* 42, 558-568 (1979).
46. LE BARS, D., DICKENSOHN, A.H., BESSON, J.M.: Diffuse nosious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications, *Pain* 6, 305-327 (1979).

47. EICKHOFF, R., HANDWERKER, H.O., MCQUEEN, D.S., SCHICK, E.: Noxious and tactile input to medial structures of midbrain and pons in the rat. *Pain* 5, 99-113 (1978).
48. PAUSER, G., BENZER, H.: Methods of acupuncture-analgesia with electrical stimulation. *Proc. 5. Internat. Sympos. Electrotherap. Sleep and Elektroanaesthesia*, Graz, 1978, S. 297-299.
49. SJÖLUND, B., TERENIUS, L., ERIKSSON, M.: Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. *Acta physiol. Scand.* 100, 382-384 (1977).
50. PEETS, J.M., POMERANZ, B.: CXBK mice deficient in opiate receptors show poor electro-acupuncture analgesia. *Nature* 273, 675-676 (1978).
51. YOKOTA, T.: Differential inhibitory effect of volleys from dorsal raphe nucleus upon spinal and spino-bulbo-spinalreflexes. *Neuroscience Letters* 7, 291-294 (1977).
52. ZIEGLGÄNSBERGER, W., BAYERL, H.: The mechanisms of inhibition of neuronal activity by opiates in the spinal cord of cat. *Brain Res.* 115, 111-128 (1976).
53. LEVINE, J.D., GORDON, N.C., JONES, R.T., FIELDS, H.L.: The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. *Nature* 272, 826-827 (1978).
54. HÖKFELT, R., LJUNGPHAL, A., TERENIUS, L., ELDE, R., NILSSON, G.: Immunohistochemical analysis of peptide pathways possibly related to pain and analgesia: Enkephalin and substance P. *Proc. Nat.Acad Sci. U.S.A.* 74, 3081-3085 (1977).

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr.med. Gernot Pauser
 Landeskrankenanstalten Salzburg
 Chefarzt der Abteilung für Anaesthesiologie und
 Intensivtherapie
 Müllner Hauptstr. 48
 A-5020 Salzburg