

Scar Pain

Narbenschmerz

*Haiko Sprott, Andreas Häffner****Schlüsselwörter**

Narbe, Juckreiz, Schmerz, Nozizeption, Therapie

Zusammenfassung

Narbenschmerz ist ein häufiges Phänomen im Rahmen der Wundheilung; falls pathologisch, resultiert „chronischer Schmerz“ nach Abschluss dieser Phase. Nozizeptive Substanzen werden im Bereich der Narbe vermehrt ausgeschüttet und sind verantwortlich für Symptome wie Juckreiz und Schmerz. Eine fehlerhafte nervale Reorganisation kann zu schmerzhaften Narbenknoten (Neuomen) führen, die ihrerseits als Nozizeptoren funktionieren können. Die Literatur ist hinsichtlich experimenteller Daten und gut kontrollierter klinischer Therapie-Studien leider sehr lückenhaft und zum Teil kontrovers. Symptomatische Massnahmen sind in den meisten Fällen angezeigt. Komplementärmedizinische Ansätze sind im Individualfall in der Therapiestrategie sinnvoll. Bei Chronifizierung des Narbenschmerzes muss an eine Narbenrevision oder eine Neuromentfernung gedacht werden.

Einleitung

Nach einer Verletzung der Lederhaut entsteht beim Erwachsenen im Rahmen der Wundheilung in jedem Fall eine Narbe. Nur der menschliche Fetus ist in der Lage, bis zum dritten Trimester der Schwangerschaft, die die Epidermis durchdringende Hautwunden ohne Narbenentwicklung verheilen zu lassen [19]. Damit sind Sensationen, wie Juckreiz und/oder Schmerz kein Thema, da die Abheilung beim Fetus vergleichbar ist mit unverletzter Haut. Auch unerwünschte Nebenerscheinungen, wie Kontrakturen oder Keloid treten hier nicht auf [19]. Das Neugeborene verliert leider diese Eigenschaft, die mit einer neuralen Stimulation einhergeht, im Verlaufe des weiteren Lebens. Der Heilungsprozess beginnt unmittelbar nach dem traumatischen Ereignis und wird in drei Phasen eingeteilt: Entzündungsphase, Granulationsphase und Maturationsphase. Zunächst kommt es zu einer Gefässreaktion, die Blutgerinnung wird aktiviert und es wandern Makrophagen und Granulozyten in das beschädigte Gebiet ein. Makrophagen reinigen die Wunde; Granulozyten bekämpfen eingedrungene Bakterien. Diese Reinigungs- und Entzündungsphase mündet normalerweise in die Granulationsphase. Neues Bindegewebe wird synthetisiert. Gefäße sprossen in das Wundareal und der Gewebedefekt füllt sich langsam auf. Keratinozyten wandern schliesslich über das provisorische Bindegewebe und decken den Defekt. Nach dem Wundschluss finden für längere Zeit Umbauvorgänge im Bindegewebe statt, die als Maturationsphase zusammengefasst werden.

Nozizeption

Durchtrennte periphere Nerven können heilen, da sich jede Schwannsche Gliazelle in zahlreichen Windungen um jeweils nur ein Axon wickelt und nach Absterben des Axons die Axonhülle stehen bleibt. Eine Verletzung mit Durchtrennung des Axons führt zur Dege-

Key Words

scar, itch, pain, nociception, therapy

Summary

Scar pain is a common phenomenon within the framework of wound healing and may result in 'chronic pain' in the pathological case after the completion of this phase. Nociceptive substances are secreted at an increased rate in the region of the scar formation and are responsible for the symptoms of itching and pain. A disturbed nerval reorganisation may lead to painful lumps in the scar tissue (neuroma) causing nociceptive input. The literature is partially controversial and lacking information regarding experimental data and good quality controlled clinical therapy studies. Symptomatic measures are necessary in most cases and complementary medical approaches may be beneficial therapy strategies in individual cases. In the case of chronification of scar pain, a revision of the scar or an excision of the neuroma must be taken into consideration.

neration des peripheren Axonteils und das proximale Axon wächst mit einer Geschwindigkeit von ca. 1mm pro Tag wieder in die stehen gebliebene periphere Axonhülle ein. Voraussetzung hierfür ist jedoch eine genaue Adaptation der Nervenenden. Bei nicht adaptierten durchtrennten Nerven können die Axone unkontrolliert auswachsen und schmerzempfindliche Nervenfaserknoten, Neurome, ausbilden.

Auch jenseits von Neuomen, als Folgezustand einer missglückten Reparatur, können im Rahmen der Reinnervation des betroffenen Gewebes sensorische Symptome bis hin zu Schmerzen auftreten. Hier besteht ein unmittelbarer Zusammenhang mit der Expression von nozizeptiven Substanzen wie Bradykinin [10], calcitonin gene related peptide (CGRP) und Substanz P (SP) [9]: Im Tierversuch haben Henderson J. et al. die Narbenentstehung bei Mäusen über eine Dauer von 84 Tagen nachbeobachtet und die Expression dieser Substanzen im Bereich der Narbe verglichen mit der Expression in unverletzter Haut. Interessanterweise wurden die SP-Konzentrationen im Bereich der Narbe über den gesamten Zeitraum ca. doppelt erhöht gefunden. Im Verlauf senkte sich der Spiegel sowohl von SP als auch von CGRP – die sensorischen Symptome der Wundheilung wurden in dieser Arbeit mit der erhöhten SP- und CGRP-Konzentration in Verbindung gebracht. Die Rolle des Opioid-Systems in der Haut [14] und bei schmerzhaften Hautaffektionen [15, 20] ist nicht letztendlich klar. Zukünftige Studien werden hier sowohl mehr Erkenntnisse in die Pathophysiologie dieses Systems, als auch im Hinblick auf lokale therapeutische Massnahmen bei Juckreiz und Schmerz zeigen müssen.

Ein anderer wichtiger Mechanismus der peripheren Schmerzentstehung in Narbenarealen besteht in der unspezifischen mechanosensi-

* *Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, UniversitätsSpital Zürich*

tiven, ektopischen Aktivität beschädigter C-Fasern und einer zusätzlichen ephaptischen Querübertragung der neuronalen Signale zwischen den betroffenen Nerven (im Gegensatz zur synaptischen Signalübertragung) [1, 17].

Über die Ursache dieser unterschiedlichen Verteilung pathologischer Perzeption wird bis heute spekuliert. Eine Möglichkeit der Entstehung wird im physischen Druck auf Nervenfasern durch die Kollagenmassen im Zentrum der Narbe im Sinne einer „entrapment“ Neuropathie gesehen. Der Juckreiz könnte hingegen durch eine überschüssende Regeneration von C-Fasern an der Narbenperipherie hervorgerufen werden.

Interessanterweise treten die Symptome Juckreiz und Schmerz an unterschiedlichen Stellen der Narbenareale auf. Während schmerzhafte Sensationen vor allem die Mitte der Narben betreffen, tritt Juckreiz, insbesondere bei Keloiden, im Randbereich der Läsion in Erscheinung [12]. Neben dem Schmerz steht der Juckreiz, als häufiges Symptom im Rahmen der Narbenentwicklung, unmittelbar im Zusammenhang mit der Anzahl von Mastzellen in diesem Bereich [3]. Mastzellen sezernieren eine Vielzahl biochemisch aktiver Substanzen (u.a. Histamin, Bradykinin, Heparin, Serotonin, TNF-alpha und Serinproteasen), die zur Juckreiz- und Schmerzentstehung in hypertrophen Narben beitragen können [16]. Dabei spricht der Histamin- und SP-induzierte Juckreiz gut auf Antihistaminika an, der durch Bradykinin- und Serotonin (klassische endogene Allogene) induzierte Juckreiz jedoch nicht [18].

Nerve growth factor (NGF) kann in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle spielen [22]. Es konnte z.B. gezeigt werden, dass NGF in Keloiden hochreguliert wird [2] und zur Degranulation von Mastzellen führt. Auf der anderen Seite sind die oben erwähnten Mastzellen selbst eine Quelle für NGF. Auf diese Weise kann ein „Teufelskreis“ entstehen, der zu ständig hohen Histamin-Spiegeln im Bereich der Narbe und damit zu einer dauerhaften Aktivierung von Nozizeptoren und Prurizeptoren führt [12]. Andererseits konnte in der Arbeit von Eishi K. et al. gezeigt werden, dass die Anzahl der Mastzellen im Verlaufe der Narbenentstehung abnimmt und diese Abnahme durch therapeutische Beeinflussung mit Hilfe einer Silikon-Auflage beschleunigt werden kann [3].

Neuraltherapie

Eine Narbe kann für den Betroffenen nicht nur während der Narbenentstehung unangenehme Sinneseindrücke mit sich führen, sondern auch im späteren Verlauf, z.B. bei der sogenannten „Wetterfühligkeit“ oder im Rahmen eines „Störfeldes“ der Neuraltherapeuten. Verschiedene Autoren [4–6] berichten über die Entstehung von Schmerzen im Rahmen einer Narbenbildung und über therapeutische Angriffspunkte in diesem Bereich zur Behandlung der Schmerzsymptomatik. Im Rahmen der Neuraltherapie werden Lokalanästhetika in den Bereich von Narben, die als „Störfelder“ bezeichnet werden, injiziert. Damit versucht man, ein „Dysfunktionales autonomes Nervensystem“ [4] zu „normalisieren“ und damit einen chronischen nozizeptiven Input auszulöschen.

Leider gibt es dazu sehr wenig evidence-based Literatur, sodass diese Theorien im Rahmen der Neuraltherapie kontrovers diskutiert werden. Allerdings findet man immer wieder Berichte über verblüffende Phänomene, wie das von Ferdinand Huneke beschriebene

Sekundenphänomen [11]: In dieser Referenz wird über eine 40-jährige Frau mit einer äusserst schmerzhaften Kapselarthrititis des linken Schultergelenks berichtet. Diese Patientin hatte 30 Jahre vorher eine Schienbeinosteomyelitis, die operiert worden war. Ferdinand Huneke hat die Narbe im Bereich des Schienbeins infiltriert, worauf sich innerhalb von Sekunden eine völlige Schmerzfremheit im Bereich des erkrankten Schultergelenks einstellte, sodass es ohne jede Behinderung frei bewegt werden konnte.

In der Literatur findet man weitere diesbezügliche Berichte [6]. In der Folge wurde versucht, diesem Phänomen experimentell näher zu kommen [7, 8]. Es wurde aufgrund dieser Untersuchungen abgeleitet, dass offensichtlich der Organismus eine periphere Irritation des Nervensystems, welches im Rahmen der Narbenentwicklung vorhanden ist, mit Schmerz, vasomotorischer Störung und lokalem Ödem beantwortet [6]. Durch die Lokalanästhesie wird die periphere Irritation unterdrückt und der Organismus hat die Möglichkeit, eine funktionelle Normalität über diesen Zeitraum herzustellen [7]. Dabei unterdrückt das Lokalanästhetikum am Ort der Nozizeption lediglich die pathologische Erregungsbildung in der Peripherie – nach der Theorie der Neuraltherapie muss dann der Gesamtorganismus, insbesondere das System der Schmerztransmission und -modulation zur „funktionellen Normalität“ zurückkehren. Auch bei den bestehenden Kontroversen in der Diskussion um dieses Phänomen und der mangelhaften experimentellen Literatur zur Überprüfung dieser Funktion des gestörten nozizeptiven Systems kann es für den betroffenen Patienten sinnvoll sein, im Rahmen des Therapiekonzepts von neuraltherapeutischen Techniken Gebrauch zu machen, ohne dem Patienten zu schaden.

Akupunktur

Im Gegensatz zum neuraltherapeutischen Einsatz von Lokalanästhetika, die einen nozizeptiven Input ausschalten, ist die Schmerztherapie mittels Akupunktur eine Methode, die das intakte periphere Nervensystem stimuliert [13]. Prinzipiell gilt jedoch gleiches hinsichtlich des experimentellen Beweises, dass die Wirkweise der Akupunktur letztendlich nicht genau bekannt ist – jedoch bereits in Studien die Wirksamkeit gezeigt werden konnte [21]. Interessant ist in der Betrachtung komplementärmedizinischer Methoden, dass es für die Schmerzperzeption, die ihre Ursache in der Peripherie hat, offensichtlich gleich ist, ob man einen nozizeptiven Input ausschaltet (Lokalanästhetikum), bzw. über einen Akupunkturpunkt einen Reiz (häufig Schmerzreiz) setzt. Man geht bei beiden Methoden davon aus, dass der Gesamtorganismus (das nozizeptive System) nach der Intervention die Möglichkeit hat, eine funktionelle Normalität einzuregulieren.

Medikamentöse Therapie

Unabhängig vom Modus der Behandlung ist eine frühzeitige, gezielte Schmerztherapie wichtig, um der Entwicklung eines „Schmerzgedächtnisses“ vorzubeugen. Hierbei kommen neben den gängigen Schmerzmitteln (Paracetamol, NSAR) auch Opiate zum Einsatz. In der Dermatologie hat sich die Anwendung topischer Lokalanästhetika nicht nur in Form tiefer Infiltrationen des Narbengewebes, sondern auch in Form von Polidocanol-, Lidocain- und Prilocain-haltiger Cremes oder Pflaster bewährt. Eine weitere Möglichkeit ist es, durch die Anwendung von Capsaicin-Tinktur oder -Creme (in 0,025 % oder 0,075 %er Konzentration) die Nozizeption zu „erschöpfen“.

Nicht-medikamentöse Therapie

Wie bereits erwähnt, können selbsthaftende Silikongel-Platten nicht nur das kosmetische Erscheinungsbild von Narben verbessern, sondern auch die Mechanismen der Schmerzentstehung günstig beeinflussen [3]. Schmerzempfindungen können auch mit Hilfe elektrischer Stimulation blockiert werden. Dabei gibt es einfache Stimulationsgeräte, die direkt auf die Haut gelegt werden (z.B. TENS = Transkutane elektrische Nervenstimulation). Schließlich sollten auch zusätzliche Maßnahmen wie Verhaltenstherapie, physikalische Methoden wie Kälte- und Wärmebehandlung oder der Besuch einer Selbsthilfegruppe nicht vergessen werden, die im individuellen Fall sehr hilfreich sein können. Im Einzelfall können chirurgische Narbenanierungen oder Neurom-Entfernungen die Symptomatik günstig beeinflussen.

Zusammenfassung

Im Rahmen der postnatalen Wundheilung entwickelt sich immer eine Narbe. Damit verbunden ist neben der Revaskularisation eine Reinnervation dieses Bereiches. Neben den klassischen neuropathischen Ursachen für Narbenschmerzen (Neuromentwicklung, Entrapment, ektopische Entstehung und ephaptische Transmission neuronaler Signale) konnten experimentelle Studien zeigen, dass es je nach Stadium der Narbenentstehung zu einer erhöhten Ausschüttung von schmerzinduzierenden Substanzen, z.B. Bradykinin, Serotonin, CGRP, und NGF kommt. Diese Faktoren, und insbesondere deren Interaktion mit den die Narbe populierenden Mastzellen, erklären sensorische Symptome wie Juckreiz und Schmerz. Nach Abschluss der Narbenentwicklung sollten jedoch diese Phänomene im Rahmen einer physiologischen Narbenmaturation verschwinden. Dies ist nicht immer der Fall. Häufig hat man im Laufe einer relativ langen Zeit (Monate bis Jahre) eine bestimmte Sensibilität (z.B. Wetterfähigkeit), bzw. ein „Störfeld“ im Narbenbereich. Die wissenschaftlichen Erklärungen zu diesen Phänomenen sind wenig gut dokumentiert und teilweise kontrovers diskutiert. Es existieren eine Vielzahl von Maßnahmen zur Behandlung von schmerzhaften Narben, deren Auswahl dem Einzelfall angepasst werden muss. Eine frühzeitige Therapie ist immer anzustreben.

Literatur

- 1 Blumberg H, Jänig W (1982) Activation of fibers via experimentally produced stump neuromas of skin nerves: ephaptic transmission or retrograde sprouting? *Exp Neurol* 76: 468–482.
- 2 Chen W, Fu X, Sun X, Sun T, Zhao Z, Sheng Z (2003) Analysis of differentially expressed genes in keloids and normal skin with cDNA microarray. *J Surg Res* 113: 208–216.
- 3 Eishi K, Bae SJ, Ogawa F, Hamasaki Y, Shimizu K, Katoyama I (2003) Silicone gel sheets relieve pain and pruritus with clinical improvement of keloid: possible target of mast cells *J Dermatolog Treat* 14: 248–252.
- 4 Frank BL (1999) Neural therapy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 10: 573–582, viii.
- 5 Gerzner LF (1970) Management of intractable pain by neural therapy. *Med J Aust* 23; 1: 1051–1054.
- 6 Gross D (1983) Therapeutische Lokalanästhesie. *ZFA* 59: 815–822.
- 7 Gross D (1955) Die Gefäßreaktion auf Reiz. *Acta Neuroveget* 11: 315–319.
- 8 Gross D (1953) Riedel M. Oszillographische Untersuchungen bei Narbenanästhesien. *Dtsch Arch Klin Med* 200: 497–503.
- 9 Henderson J, Terenghi G, McGrouther DA, Ferguson MW (2006) The reinnervation pattern of wounds and scars may explain their sensory symptoms. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 59: 942–950.
- 10 Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, Ikoma A (2006) Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch. *Pain* 126: 16–23.
- 11 Huneke F (1953) Das Sekundenphänomen in Neuralmedizin, Hippokrates Verlag, Stuttgart 62–75.
- 12 Lee SS, Yosipovitch G, Chan YH, Goh CL (2004) Pruritus, pain, and small nerve fiber function in keloids: a controlled study. *J Am Acad Dermatol* 51: 1002–1006.
- 13 Nielsen M (1986) Acupuncture and pain in dermatology. *Dermatologica* 173: 143–145.
- 14 Salemi S, Aeschlimann A, Reisch N, Jüngel A, Gay RE, Heppner FL, Michel BA, Gay S, Sprott H (2005) Detection of kappa and delta opioid receptors in skin – outside the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 338: 1012–1017.
- 15 Salemi S, Aeschlimann A, Wollina U, Gay RE, Michel BA, Gay S, Sprott H (2007) Up-regulation of delta and kappa opioid receptors in skin tissue of fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum*, in press.
- 16 Sanchez-Carpintero I, Espana-Alonso A (1997) Papel de los neuropeptidos en dermatologia. *Rev Neurol* 25 (Suppl 3): 222–231.
- 17 Seltzer A, Devor M (1979) Ephaptic transmission in chronically damaged peripheral nerves. *Neurology* 29: 1061–1064.
- 18 Schmelz M, Miyachi Y, Ikoma A (2006) Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch. *Pain* 126: 16–23.
- 19 Stelnicki EJ, Doolabh V, Lee S, Levis C, Baumann FG, Longaker MT, Mackinnon S (2000) Nerve dependency in scarless fetal wound healing. *Plast Reconstr Surg* 105: 140–147.
- 20 Summerfield JA (1980) Naloxone modulates the perception of itch in human. *Br J Clin Pharmacol* 10: 180–183.
- 21 White A, Foster N, Cummings M, Barlas P (2006) The effectiveness of acupuncture for osteoarthritis of the knee – a systematic review. *Acupunct Med* 24 Suppl: S40–48.
- 22 Yosipovitch G (2003) Pruritus. *Curr Probl Dermatol* 15:135–64.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med Haiko Sprott
 PD Dr. med. Andreas Häffner
 Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin
 UniversitätsSpital Zürich
 Gloriastrasse 25
 CH-8091 Zürich
 Schweiz
 Tel.: + (0)44 255 3010
 Tel.: + (0)44 255 4049