

**Autoreferate des Symposiums
„Chronifizierung von Schmerzen“
Der Schmerz in den Zeiten
der Molekularbiologie**

4. MSD Kolloquium (Seeoner Gespräche)

8.–9. Juni 2001

Wissenschaftliche Leitung

M. Schattenkirchner (München)

K. Brune (Erlangen)



Einführung

Molekularbiologische Techniken werden in der modernen Medizin in zunehmendem Umfang zur Diagnose und Therapie akuter und vor allem chronischer Krankheiten verwendet. Klassische Techniken zur Diagnose und Therapie treten häufig in den Hintergrund.

Man könnte meinen, dass auch der Schmerz als Krankheitssymptom und selbständiges Leiden seine Bedeutung verloren hätte. Dem ist nicht so. Im Gegenteil: Die Hinwendung zum Schmerz als dem wichtigsten subjektiven Maß des Wohlbefindens des Körpers erfährt z.Zt. die besondere Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit und der Fachkreise.

Als Tatsache lässt sich festhalten, dass der Schmerz uns alle betrifft und bisher durch kein anderes Warnsystem ersetzbar ist. Menschen, die über keine Schmerzrezeptoren verfügen, sterben meist früh, weil dem Körper wichtige Schutz- und Kontrollfunktionen fehlen. Auf der anderen Seite erleben wir die Entwicklung neuer Krankheiten, wie z.B. Fibromyalgie, die als chronische, kaum erklärbare Schmerzsyndrome sich wohl auch in der näheren Zukunft der molekularbiologischen Analyse und Therapie entziehen werden. Trotzdem oder gerade deshalb provozieren sie in bemerkenswertem Umfang Interesse und Anteilnahme.

Es ist daher verständlich, dass die moderne Schmerzforschung mit besonderem Interesse beobachtet wird und dass ihre Einsichten für den praktischen Mediziner von herausragender Bedeutung sind, ist sie es doch, die dazu beitragen kann, Schmerzen zu bewerten und zu verstehen und die richtige Therapiestrategie anzuschlagen.

Ein zentrales Thema moderner Schmerzforschung sind die plastischen Veränderungen, die in unserem Nervensystem vorstatten gehen, wenn nicht nur ein akuter Schmerzreiz unseren Organismus trifft, sondern in repetitiver Folge unsere Wahrnehmung auf ein Organ oder auf einen Körperteil gelenkt wird. Überraschenderweise adaptiert das Nervensystem an diesen repetitiven Vorgang; es lernt, wie ein frisch Erblindeter die Blindenschrift, nozizeptionsbedingte Informationen neu zu bewerten und bewusst zu machen. Wir glauben, dass diese Prozesse des „Schmerzlernens“ manchmal in die falsche Richtung gehen können und dann chronische Schmerzen bedingen. Wenn diese Annahme richtig ist, müssen wir unsere Konzepte zur Schmerztherapie und unsere Strategien zur Vermeidung von Chronifizierungen revidieren genauso, wie wir in den vergangenen Jahren die Therapie des Rückenschmerzes praktisch auf den Kopf stellen mussten.

Das Ziel des 4. MSD Kolloquiums war es, Grundlagenforscher und Kliniker miteinander ins Gespräch zu bringen, um den Schmerzforschern die klinische Sicht von Chronifizierungen zu vermitteln und auf der anderen Seite den Therapeuten Hinweise zum Verständnis der plastischen Veränderungen des Nervensystems bei Chronifizierungsprozessen zu vermitteln.

Wiederum ist es gelungen, die Autoreferate von sämtlichen Beiträgen in der Zeitschrift für Rheumatologie zu publizieren. Unser Dank gilt dafür den Referenten des Symposiums für ihre Mühe und ihr Engagement und dem Sponsor, der Firma MSD SHARP & DOHME GMBH, der die Durchführung der wissenschaftlichen Gespräche in großzügiger Weise ermöglichte.

*Manfred Schattenkirchner (München)
Kay Brune (Erlangen)*

H. O. Handwerker

Schmerzchronifizierung als Folge von Nozizeptorplastizität

Chronische Schmerzen können in zwei große Gruppen eingeteilt werden, solche die durch die Erregung und Sensibilisierung von Nozizeptoren hervorgerufen werden („Nozizeptorschmerz“), und andere, die durch die Schädigung der erregungsleitenden neuronalen Strukturen zustande kommen („neurogene Schmerzen“). Nicht immer lassen sich diese beiden Ursachen klar trennen. Bei malignen Prozessen liegen den Schmerzen häufig sowohl Nozizeptorsensibilisierung als auch neuropathische Veränderungen zugrunde. Chronifizierung von Entzündungsschmerzen setzt nicht nur fortbestehende Entzündungsprozesse, sondern auch entsprechende plastische Veränderungen des nozizeptiven Systems voraus, zu deren Voraussetzungen wahrscheinlich auch genetisch bedingte Dispositionen gehören, die großteils noch aufzuklären sind.

Für die tierexperimentelle Grundlagenforschung hat man verschiedene chronische Entzündungsmodelle entwickelt, z. B. die Adjuvans-Arthritis der Ratte. Chronische Entzündungen induzieren Nozizeptorsensibilisierung. Diese besteht zunächst in der Aktivierung von Rezeptorproteinen in der Membran der Nervenendigungen. Die daraus folgenden „second messenger“ Prozesse verändern dann das intrazelluläre Milieu. Für die Chronifizierung ist erforderlich, dass die Information zu den Zellkörpern in den Hinterwurzelganglien zurückgemeldet wird. Dazu trägt die Aufnahme von Nervenwachstumsfaktoren durch die Nervenendigungen bei, z. B. von NGF (nerve growth factor).

Der veränderte periphere Einstrom aus den primär afferenten Nervenfasern bei peripher entzündlichen und bei neuropathischen Prozessen führt nicht nur zu Veränderungen in den peripheren Neuronen, den Nozizeptoren und ihren Zellkörpern in den Hinterwurzelganglien, sondern auch zu einer tiefen Veränderung der synaptischen Prozesse im Zentralnervensystem. Pathomechanismen sind neben der Herunterregulierung von hemmenden synaptischen Prozessen auch die Veränderungen der freigesetzten Transmittersubstanzen, also wiederum eine Funktion der nozizeptiven Afferenzen.

Für die Entwicklung effektiver Therapieformen gilt es herauszufinden, welche pathophysiologischen Mechanismen dem Schmerz zugrunde liegen. Da die entscheidenden pathophysiologischen Prozesse auch innerhalb einer klinischen Entität (z. B. „Lumbago“, „low back pain“ usw.) unterschiedlich sein können, sollte für eine gezielte Therapie eine bessere Differenzierung der Ursachen angestrebt werden („mechanism based therapy“). Auf diesem Gebiet stehen wir erst ganz am Anfang. Erst in jüngster Zeit wurden verschiedene Methoden entwickelt, mit denen die Funktionen der dünnen afferenten Nervenfasern evaluiert werden können, die für die Schmerzentstehung entscheidend sind. Dazu gehören die Messung des „Axonreflex flare“, die Messung der Freisetzung von Neuropeptiden bei Erregung von Nozizeptoren mittels Mikrodialyse und immunzytochemische Methoden. Diese Methoden werden zusammen mit der funktionellen Bildgebung kortikaler Prozesse zunächst zur Erforschung der Pathophysiologie der Schmerzchronifizierung und vielleicht auf längere Sicht auch zur Differenzierung individueller Krankheitsbilder und damit zur Entwicklung einer „mechanism based therapy“ beitragen.

Prof. Dr. med., Dr. h. c. H. O. Handwerker (✉)
Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie,
Universitätsstraße 17
91054 Erlangen, Germany

Literatur

1. Handwerker HO (1999) Einführung in der Pathophysiologie des Schmerzes. Springer, Heidelberg Berlin
2. Melzack R, Wall PW (eds) (2000) Textbook of Pain. Livingstone, New York etc, 2nd

M. Schäfer

Pharmakologische Optionen peripherer Schmerzmodulation

Unser Wissen um die Mechanismen der Schmerzentstehung und -chronifizierung hat sich in den letzten Jahren aufgrund enormer Fortschritte in der experimentellen wie klinischen Forschung deutlich gebessert. Die Kenntnis zellulärer Vorgänge im Nervensystem bis hin zur Bedeutung spezifischer Ionenkanäle und Rezeptoren ist heute wesentlich detaillierter als noch vor wenigen Jahren (Woolf und Salter, 2000). Diese Erkenntnisse werden allmählich in die pharmazeutische Entwicklung neuartiger potentieller Schmerzmittel umgesetzt (Jain, 2000). Neu entwickelte Substanzen müssen sich mit traditionell gebräuchlichen Analgetika messen lassen. Als Vergleichskriterien werden die Eigenschaften eines idealen Schmerzmittels herangezogen: 1) Es sollte analgetisch wirksam gegen verschiedenartige Formen des Schmerzes, wie z.B. neuropathischer, viszeraler, Entzündungs- und Tumorschmerz, sein. 2) Es sollte ausreichend wirksam, auch gegen stärkste Schmerzen, sein. 3) Es sollte sicher in der Anwendung sein, d.h. keine Nebenwirkungen, kein Suchtpotential haben. 4) Es sollte bei wiederholter Anwendung kein Wirkungsverlust, d.h. Toleranz eintreten. Von den heute gebräuchlichen Schmerzmitteln gelten die Opiode noch immer als Goldstandard medikamentöser Schmerztherapie. Obwohl sie die am stärksten wirksamen Analgetika sind, ist ihre Wirksamkeit bei nicht-tumorbedingten und neuropathischen Schmerzen umstritten, haben sie zahlreiche, ernsthafte Nebenwirkungen (z.B. Sedation, Atemdepression, Euphorie, Sucht, Obstipation, Übelkeit) und führt ihre wiederholte Anwendung möglicherweise zu einem allmählichen Wirkungsverlust, d.h. Toleranz. Wir sind also noch weit entfernt von der Verfügbarkeit eines quasi idealen Schmerzmittels.

Mögliche Strategien zur Entwicklung besserer Analgetika können in rationale und empirische Strategien eingeteilt werden. Die rationalen Strategien verfolgen 1) eine zielgerichtete Modulation pathophysiologischer Mechanismen der Schmerzentstehung und/oder -fortleitung, 2) eine verbesserte Rezeptorselektivität, 3) eine erhöhte Wirksamkeit. Die empirischen Strategien verfolgen eine Modifikation und Verbesserung bereits existierender Analgetika. Rationale Strategien berücksichtigen die für die Schmerzentstehung und -fortleitung relevanten Mediator-, Rezeptor- bzw. Ionenkanal-Systeme traumatisierten Gewebes, die am ehesten einer peripheren Schmerzmodulation zugänglich erscheinen.

Im Folgenden werden einige dieser Systeme im Zusammenhang mit der Entwicklung neuartiger Analgetika näher besprochen. Im Jahre 1991 wurden erstmals verschiedene ω -Conopeptide aus Schlangengiftextrakten isoliert, die nachweislich spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle blockieren (Olivera et al. 1991). Dies führte zur synthetischen Herstellung von Ziconotid (SNX-111) als einen selektiven Blocker neuronaler Ca^{2+} -Kanäle. Diese Kanäle regulieren den Depolarisations-gesteuerten Ca^{2+} -Einstrom in die Nervenzelle und kontrollieren Ca^{2+} -abhängige Prozesse, wie die Modulation neuronaler Erregbarkeit und die Freisetzung bestimmter Neurotransmitter (Jain, 2000). Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen zeigten eine signifikant analgetische Wirkung von Ziconotid (Jain, 2000), auch nach lokaler Applikation (White und Cousins, 1998). Nach erfolgreichen Phase-I/II-Untersuchungen wurden ab dem Jahre 1999 Phase-III-Studien begonnen. Ziconotid bewirkte in Patienten mit Tumorschmerz, neuropathischem Schmerz oder akut postoperativem Schmerz eine Schmerzreduktion um ca. 40–50% (Jain, 2000). In den meisten Fällen wurde Ziconotid jedoch wegen der niedrigeren Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen (Hypotension, Bradykardie, Sedation, Schwindel, u.a.) eher intrathekal als systemisch verabreicht. Vorteile von Ziconotid sind fehlende Toleranzentwicklung, anti-spastische Wirksam-

Michael Schäfer (✉)
Klinik für Anästhesiologie und op. Intensivmedizin
Freie Universität Berlin
E-Mail: mischaef@medizin.fu-berlin.de

keit und neuroprotektive Effekte. Neueste wissenschaftliche Erkenntnisse über die Bedeutung neuronaler Ionenkanäle haben also beispielhaft zur Entwicklung dieses selektiven Ca^{2+} -Kanalblockers beigetragen.

Anatomische Untersuchungen zeigen, dass sich Glutamat-Rezeptoren (z.B. AMPA, NMDA) nicht nur im zentralen Nervensystem sondern auch auf peripheren Nervenendigungen nichtmyelinisierter C- sowie Ad-Nervenfasern befinden (Coggeshall und Carlton, 1998). Diese Rezeptoren sind funktionell aktiv, da die lokale Gabe des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat zu einer Erregung und auch Sensitivierung der entsprechenden Nervenfasern führte (Du et al., 2001). Während lokales Glutamat eine thermisch und mechanisch vermehrte Schmerzhaftigkeit (Hyperalgesie) auslöste (Carlton et al., 1998), bewirkten Glutamat-Rezeptor-Antagonisten eine Reduktion des durch Formalin- (Davidson et al., 1998) bzw. Capsaicin (Prioleau et al., 1996) -induzierten Schmerzverhaltens. Aufgrund der Vielfalt verschiedener Glutamat-Rezeptoren in sensorischen Nervenfasern ist es zum jetzigen Zeitpunkt noch zu früh, über den spezifischen Rezeptorsubtyp, der an den beschriebenen Phänomenen beteiligt ist, zu spekulieren. Interessanterweise erregte lokales Glutamat nicht die Ab-Nervenfasern, obwohl die Expression entsprechender Rezeptoren beschrieben ist (Du et al., 2001). Die topische Applikation von Glutamat-Rezeptor-Antagonisten (wie z.B. Amantadin, Kamin, Memantin) zielt auf diese peripheren Rezeptoren und vermeidet die bekannten, zentralen Nebenwirkungen dieser Substanzen. Dies wäre ein möglicher Ansatz zur Behandlung von Schmerzen peripheren Ursprungs.

Die Identifizierung und Charakterisierung des Vanilloidrezeptors (VR-1) als thermischer (Temperaturen $>42^\circ\text{C}$) und chemischer (Protonen) Sensor (Caterina et al., 1997) peripherer schmerzleitender Nervenfasern (Nozizeptoren) lässt ihn als ein ideales Ziel pharmakologischer Schmerzmodulation erscheinen. Der VR-1 wird durch Capsaicin, der scharfen, brennenden Substanz in der Schote des Chilipfeffers, aktiviert. Capsaicin ruft einen brennenden Schmerz aus, der in seiner Intensität mit der Erregung der C-Nervenfasern und der Freisetzung von Neuropeptiden (z.B. Substanz P) korreliert. Nach wiederholter Gabe von Capsaicin wird die betroffene Nervenfaser desensitiviert, d.h. eine Aktivierung wird immer seltener möglich. Dies kann therapeutisch im Sinne einer Schmerzreduktion genutzt werden. Erste klinische Studien zeigen z.B. in Patienten mit diabetischer Neuropathie, dass die topische Applikation von Capsaicin trotz des initial brennenden Gefühls eine anhaltende Schmerzlinderung bewirkt (Rains und Bryson, 1995) dem Capsaicin analoge Substanzen,

wie z.B. das Resiniferatoxin, haben geringere exzitatorische und stärkere desensitivierende Eigenschaften (Wahl et al. 2001), was ein deutlicher Vorteil ist, da das initial brennende Gefühl wegfällt. Resiniferatoxin ist z.B. recht erfolgreich in einigen klinischen Studien zur Therapie von Blasenfunktionsstörungen eingesetzt worden (Szallasi und Blumberg, 1999). Erst kürzlich wurde die Struktur eines neuartigen Capsaicin-Analogons veröffentlicht, welches in unterschiedlichen Tiermodellen eine potentere analgetische und eine geringere irritierende Wirkung als Capsaicin zeigte (Urban et al., 2000; Jaggar et al., 2001).

Die im Rahmen von Gewebeverletzung und Zelluntergang initiierte Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandine durch das Enzym Cyclooxygenase (COX) bewirkt eine vermehrte Schmerzhaftigkeit, die durch Gabe eines COX-Inhibitors, wie z.B. Aspirin, reduziert werden kann (Vane, 1971). Neueste Erkenntnisse zeigen, dass es nicht nur eine, sondern zwei verschiedene Formen des Enzyms Cyclooxygenase gibt. COX-1, welches konstitutiv zur Aufrechterhaltung wichtiger physiologischer Funktionen, z.B. der Magenschleimhaut und der Nierenfunktion gebildet wird, sowie COX-2, welches erst unter entzündlichen Bedingungen in peripherem Gewebe und Rückenmark vermehrt gebildet wird (Hinz und Brune, 2000). Während herkömmliche nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sowohl die COX-1 als auch die COX-2 in nahezu gleicher Weise hemmen, bemühen sich jetzt pharmazeutische Unternehmen um die Entwicklung neuartiger, selektiver COX-2 Inhibitoren. Der selektive COX-2-Hemmstoff Celecoxib wurde Anfang 1999 zur Anwendung bei rheumatoider Arthritis und Arthroseschmerz in den USA zugelassen (Tive, 2000). Der selektive COX-2 Inhibitor Rofecoxib ist seit 1999 in Deutschland im Handel (Pain, 2000b). In randomisierten, doppelblinden Multicenter Studien konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Rofecoxib oder Celecoxib eine geringere jährliche Inzidenz von Magen-Darm-Komplikationen mit und ohne symptomatische Magen-Darm-Ulzera aufweist als die Einnahme vergleichbarer NSAR (Bombardier et al., 2000; Silverstein et al., 2000). Die Gesamtinzidenz für Nebenwirkungen, die auf eine Blutungskomplikation hinweisen, wie z.B. eine Anämie, war ebenfalls geringer für die COX-2-Inhibitoren. In Phase I, II und III klinischen Studien gibt es ermutigende Hinweise für einen weiteren, neuen COX-2-Inhibitor, Parecoxib. Parecoxib ist ein Prodrug für Valdecoxib und ist bisher als einziger COX-2-Inhibitor parenteral applizierbar (Jain, 2000b). In ersten veröffentlichten Ergebnissen zeigt sich eine Überlegenheit von 20 mg i. v. Parecoxib gegenüber 30 mg Ketorolac (Jain, 2000b). Diese ersten klinischen Beobachtungen scheinen weniger gravierende Nebenwirkungen zu haben. Allerdings sind

diese Substanzen nur an selektionierten Patientenkollektiven getestet worden. Eine befriedigende Antwort kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht über mögliche Langzeitwirkungen gegeben werden.

Neu hinzugekommen zu den peripher wirksamen Analgetika sind aufgrund zahlreicher wissenschaftlicher Erkenntnisse die Opioide. Opioidrezeptoren befinden sich nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch auf peripheren Nervenendigungen sensorischer Nervenfasern (Stein, 1995). Die lokale Applikation von Opioiden kann sowohl akut postoperative als auch chronisch-entzündliche Schmerzen in ihrer Intensität signifikant lindern (Schäfer, 1999). Die Injektion von Morphine in das Kniegelenk von Patienten, die sich einer arthroskopischen Operation unterzogen, bewirkte eine wirksame, dosisabhängige Analgesie (Likar, 1999). In gleicher Weise zeigte sich die analgetische Wirksamkeit intraartikulären Morphins bei Patienten mit chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen wie z.B. einer rheumatoiden Arthritis oder einer Osteoarthritis (Likar, 1997; Stein, 1999). Opioide können also nicht mehr im traditionellen Sinne als ausschließlich zentral wirkende Analgetika angesehen werden. Hier hat ein Umdenken stattgefunden. Der große Vorteil einer lo-

kalen Gabe von Opioiden ist die Vermeidung der ernsthaften zentralen Nebenwirkungen wie Sedierung, Atemdepression, Euphorie und Sucht. Die lokale Applikation von Opioiden ist in ihrer praktischen Anwendung limitiert. Diese Einschränkung kann eventuell durch die Anwendung neuester peripherer selektiver Opioide, die nicht die Blut-Hirn-Schranke zum zentralen Nervensystem überwinden und deshalb ausschließlich auf periphere Opioidrezeptoren einwirken, überwunden werden. Während eine erste Substanz, Asimadoline, wegen ihrer geringen Wirksamkeit und dem Auftreten einer verspäteten Hyperalgesie sich nicht durchsetzen konnte (Machelska et al., 1998), könnten neuere Substanzen vielversprechender sein (Binder et al., 2001).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es das ideale Schmerzmittel noch nicht gibt. Die zunehmende Kenntnis der Pathophysiologie des Schmerzes führt zu neuen Ansätzen in der Entwicklung von Schmerzmitteln. Ihre Wirksamkeit muss jedoch in kontrollierten klinischen Studien kritisch überprüft werden. Eine Modifikation bereits existierender Analgetika und ihrer Anwendung führt zu verbesserter Wirksamkeit und zur Abnahme ernsthafter Nebenwirkungen.

Literatur

- Binder W, Machelska H, Mousa SA, Schmitt T, Riviere PJM, Junien J-L, Stein C, Schäfer M (2000) Analgesic and anti-inflammatory effects of two novel kappa opioid peptides. *Anesthesiology*, in press
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 343(21):1520–1528, 2 p following 1528
- Carlton SM, Zhou S, Coggeshall RE (1998) Evidence for the interaction of glutamate and NK1 receptors in the periphery. *Brain Res* 790(1–2):160–169
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tomimaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D (1997) The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389(6653):816–824
- Coggeshall RE, Carlton SM (1998) Ultrastructural analysis of NMDA, AMPA, and kainate receptors on unmyelinated and myelinated axons in the periphery. *J Comp Neurol* 391(1): 78–86
- Davidson EM, Carlton SM (1998) Intraplantar injection of dextrorphan, ketamine or memantine attenuates formalin-induced behaviors. *Brain Res* 785(1):136–142
- Du J, Koltzenburg M, Carlton SM (2001) Glutamate-induced excitation and sensitization of nociceptors in rat glabrous skin. *Pain* 89(2–3):187–198
- Hinz B, Brune K (2000) Spezifische cyclooxygenase-2 Inhibitoren. Basis of options of a pharmacotherapeutic concept. *Anaesthesist* 49(11):964–971
- Jaggar SI, Scott HC, James IE, Rice AS (2001) The capsaicin analogue SDZ 249-665 attenuates the hyperreflexia and referred hyperalgesia associated with inflammation of the rat urinary bladder. *Pain* 89(2–3):229–235
- Jain KK (2000) An evaluation of intrathecal ziconotide for the treatment of chronic pain. *Expert Opin Investig Drugs* 9(10):2403–2410
- Jain KK (2000b) Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. *Expert Opin Investig Drugs* 9(11):2717–2723
- Likar R, Kapral S, Steinkellner H, Stein C, Schafer M (1999) Dose-dependency of intra-articular morphine analgesia. *Br J Anaesth* 83(2): 241–244
- Likar R, Schafer M, Paulak F, Sittl R, Pipam W, Schalk H, Geissler D, Bernatzky G (1997) Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis. *Anesth Analg* 84(6):1313–1317
- Machelska H, Pfluger M, Weber W, Piranvisseh-Volk M, Daubert JD, Dehaven R, Stein C (1999) Peripheral effects of the kappa-opioid agonist EMD 61753 on pain and inflammation in rats and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 290(1): 354–361
- Olivera BM, Rivier J, Scott JK, Hilliard DR, Cruz LJ (1991) Conotoxins. *J Biol Chem* 266(33):22 067–22 070
- Prioleau CE, Coggeshall RE, Carlton SM (1996) Peripheral NMDA receptors play a role in capsaicin hyperalgesia. *Soc Neurosci* 22:1370
- Rains C, Bryson HM (1995) Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging* 7(4):317–328
- Schäfer M (1999) Peripheral opioid analgesia: from experimental to clinical studies. *Curr Opin Anaesth* 12: 603–607

19. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* Sept 13; 284(10):1247-1255
20. Stein A, Yassouridis A, Szopko C, Helmke K, Stein C (1999) Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis. *Pain* 83(3):525-532
21. Stein C (1995) The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 332(25):1685-1690
22. Szallasi A, Blumberg PM (1999) Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 51(2):159-212
23. Tive L (2000) Celecoxib clinical profile. *Rheumatology (Oxford)* 39(Suppl 2): 21-28
24. Urban L, Campbell EA, Panesar M, Patel S, Chaudhry N, Kane S, Buchheit K, Sandells B, James IF (2000) In vivo pharmacology of SDZ 249-665, a novel, non-pungent capsaicin analogue. *Pain* 89(1):65-74
25. Vane JR (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*, Jun 23; 231(25):232-235. No abstract available
26. Wahl P, Foged C, Tullin S, Thomsen C (2001) Iodo-resiniferatoxin, a new potent vanilloid receptor antagonist. *Mol Pharmacol* 56(1):9-15
27. White DM, Cousins MJ (1998) Effect of subcutaneous administration of calcium channel blockers on nerve injury-induced hyperalgesia. *Brain Res* 801(1-2):50-58
28. Woolf CJ, Salter MW (2000) Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288(5472):1765-1769

K. Wiech

Veränderungen im somatosensorischen Kortex bei chronischen Schmerzen

Informationen von peripheren Nozizeptoren erreichen über das spinale Hinterhorn und thalamische Kerngebiete den primären somatosensorischen Kortex (SI). Mit seinen unspezifischen Neuronen, die bei nicht-schmerzhafter wie schmerzhafter Stimulation verstärkt aktiv sind, und den spezifisch nozizeptiven Neuronen ist SI primär an der Vermittlung sensorischer Schmerz Aspekte beteiligt. Die kleinen rezeptiven Felder der spezifisch-nozizeptiven Neurone und ihre somatotopie Anordnung im postzentralen Gyrus ermöglichen eine hohe räumliche Auflösung und damit eine genaue Lokalisation des Reizes. Mit Hilfe elektroenzephalographischer (EEG) und magnetoenzephalographischer (MEG) Messungen konnte gezeigt werden, dass eine anhaltende Zu- oder Abnahme des afferenten Zustroms in SI zu einer Veränderung der somatotopie Gliederung führt. So findet sich beispielsweise bei professionellen Musikern im Vergleich zu Personen, die kein Musikinstrument spielen, in SI eine vergrößerte Repräsentation der Hand, die bei diesen Personen in besonderem Maße trainiert wird (1). Ein vergleichbarer „Trainingseffekt“ ist bei Patienten mit anhaltenden Schmerzen zu beobachten. Flor et al. (2) verglichen die kortikale Reizantwort von chronischen und subchronischen Rückenschmerzpatienten sowie gesunden Kontrollprobanden auf elektrische Reize unterschiedlicher Intensität am Finger und Rücken. Es zeigte sich, dass die chronischen Schmerzpatienten ausschließlich auf die Stimulation am Rücken mit einer verstärkten Aktivierung reagierten. Bei der genauen Lokalisation der kortikalen Antwort in SI war erkennbar, dass sich die Repräsentation des Rückens in Richtung der benachbarten Repräsentation des Beines „verschoben“ hatte. Interessanterweise findet sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dieser

kortikalen Reorganisation und der Dauer der Schmerzsymptomatik: Je länger die Schmerzen zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits bestanden, desto stärker war die funktionelle Reorganisation. Dass Veränderungen der somatotopie Organisation im primären somatosensorischen Kortex nicht nur bei erhöhtem afferenten Einstrom auftreten, wurde durch Untersuchungen an Personen mit Amputationen im Bereich der oberen Extremität belegt. Bei diesen Patienten wird eine „Übernahme“ des deafferentierten Areals (z.B. Hand) durch angrenzende kortikale Areale (z.B. Lippe) beobachtet. Die Neurone des deafferentierten Kortexareals weisen hier rezeptive Felder in dem Teil der Körperoberfläche auf, der primär durch das kortikale Nachbarareal repräsentiert wird. Dabei korrelierte das Ausmaß der kortikalen Reorganisation mit der subjektiven Einschätzung der Phantomschmerzintensität (3, 4). Patienten, die unter anästhesiologischer Blockade des Plexus brachialis einen deutlichen Rückgang der Phantomschmerzen berichteten, zeigen zeitgleich eine Rückbildung der kortikalen Reorganisation: Unter der Regionalanästhesie sind die rechte und linke Unterlippe im primären somatosensorischen Kortex annähernd symmetrisch repräsentiert (4). Für die Reorganisationsprozesse in SI scheinen sowohl kurzfristige funktionelle Veränderungen (sog. „unmasking“, 5) als auch langfristige neuronale Wachstumsprozesse („axonal sprouting“, 6) verantwortlich zu sein.

Trotz mittlerweile zahlreicher Hinweise auf Veränderungen in SI bei chronischen Schmerzen zeigen experimentelle Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) und Positronen-Emissionstomographie (PET) an gesunden Probanden, denen schmerzhafte Reize appliziert wurden, kein eindeutiges Bild. Beobachtungen, nach denen thermische, elektronische oder chemische Reize keinen Erregungsanstieg zur Folge hatten, stehen Ergebnisse gegenüber, die auf Veränderungen der Aktivierung im Vergleich zur Ausgangsmessung hinweisen (einen Überblick über die Ergebnisse geben Bushnell et al. (7)). Auch bei Patienten findet sich

Dr. Katja Wiech (✉)
Institut für Med. Psychologie und Verhaltensneurobiologie
Universität Tübingen

sowohl bei spontanen Schmerzen (8) als auch bei induzierten Schmerzen (9) häufig keine SI-Beteiligung. Die uneinheitlichen Ergebnisse lassen sich zum einen auf die Unterschiede in den experimentellen Designs und der Art der verwendeten Stimulation zurückführen (7). Zum anderen kann davon ausgegangen werden, dass die Aktivität des SI über kognitive Prozesse wie Aufmerksamkeit oder die Bedeutung des applizierten Reizes moduliert wird (10). Hsieh et al. (11) nehmen daher an, dass die fehlende SI-Aktivierung bei chronischen Patienten Ausdruck

adaptiver Prozesse ist, da anders als bei akuten Schmerzen bei anhaltenden Beschwerden die diskriminatorischen Leistungen an Bedeutung verlieren. Die Aktivität des primären somatosensorischen Kortex spiegelt damit nicht ausschließlich die Verarbeitung sensorischer Informationen wider, sondern auch die Integration kognitiver Anteile des Schmerzgeschehens. Welche Bedeutung die Modulation früher Verarbeitungsschritte im primären kortikalen Projektionsareal für die Schmerzchronifizierung hat, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Literatur

1. Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E (1995) Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270:305–307
2. Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N (1997) Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett* 224:5–8
3. Flor H, Elbert T, Wienbruch C, Pantev C, Knecht S, Birbaumer N, Larbig W, Taub E (1995) Phantom limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375:482–484
4. Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, Grodd W, Taub E, Flor H (1997) Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 17:5503–5508
5. Calford MB, Tweedale R (1991) Acute changes in cutaneous receptive fields in primary somatosensory cortex after digit denervation in adult flying fox. *J Neurophysiol* 65 (2):178–187
6. Florence SL, Taub HB, Kaas JH (1998) Large-scale sprouting of cortical connections after peripheral injury in adult macaque monkeys. *Science* 282:1117–1125
7. Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Chen J, Ha B, Carrier B (1999) Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:7705–7709
8. Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M (1995) Central presentation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 63:225–236
9. Hsieh JC, Hannerz J, Ingvar M (1996) Right-lateralised central processing for pain of nitroglycerin-induced cluster headache. *Pain* 67:59–68
10. Meyer E, Ferguson SS, Zatorre RJ, Alivisatos B, Marrett S, Evans AC, Hakim AM (1991) Attention modulates somatosensory cerebral blood flow response to vibrotactile stimulation as measured by positron emission tomography. *Ann Neurol* 29(4):440–443
11. Hsieh JC (1995) Central processing of pain: functional brain imaging studies with PET. Dissertation, unpublished manuscript

T. R. Tölle
F. Willoch

Schmerzverarbeitung beim Menschen: Untersuchungen mit PET und fMRT

Die Vorstellungen zur funktionellen Anatomie der Schmerzverarbeitung beim Menschen basierten bis vor wenigen Jahren auf post-mortem Untersuchungen nach zentralen Schädigungen, den Effekten kortikaler und subkortikaler elektrischer Reizungen während neurochirurgischer Eingriffe sowie Erkenntnissen, die durch gezielte Läsionen zerebraler Strukturen gewonnen wurden (Head und Holmes, 1911). Ein wesentlicher Fortschritt konnte durch den Einsatz bildgebender Verfahren erzielt werden, die eine nicht-invasive Untersuchung normaler und gestörter Schmerzverarbeitung am wachen und kooperativen Menschen ermöglichen. Von den tomographischen Methoden werden heute vorzugsweise die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) (Übersicht bei Apkarian, 1995) und die Positronen-Emissionstomographie (PET) (Übersicht bei Derbyshire, 1999) eingesetzt. Erste Aussagen zur Beteiligung von Neurotransmittersystemen an der Schmerzverarbeitung sind mittels PET unter der Verwendung von Rezeptor-Liganden möglich (Jones et al., 1994; Willoch et al., 1999).

In PET-Aktivierungsstudien mit einem tonischen Hitzeschmerzreiz (Tölle et al., 1999) zeigte sich im Gruppenvergleich eine signifikante Aktivierung des periaquäduktalen/periventrikulären Graus (PAG/PVG), des Thalamus, des Gyrus cinguli, der Insel und des fronto-basalen Cortex. Die Einzelfallanalyse ergab dabei beträchtliche interindividuelle Schwankungen der Aktivierungsmuster. Bei Benutzung von statistischen Auswerteverfahren, bei denen die zerebrale Durchblutung pixelweise mit der individuellen Schmerzschwelle und der subjektiv erlebten Intensität und Unangenehmheit des Reizes korreliert wurde, konnte eine differentielle Beteiligung einzelner anatomisch/funktioneller Anteile dieses Netzwerkes

für die Verarbeitung der verschiedenen Aspekte eines multi-dimensionalen Schmerzerlebnisses gezeigt werden (Rainville et al., 1997; Tölle et al., 1999).

Eine positive Korrelation mit der subjektiv erlebten Schmerzintensität ließ sich im posterioren Gyrus cinguli (PCC) lokalisieren, während bei stärker unangenehm erlebtem Schmerz, der sich insbesondere nach wiederholter Darbietung einstellte, eine zunehmende Aktivierung im anterioren Gyrus cinguli (ACC) auftrat (vgl. Abb.1). Eine Abnahme neuronaler Aktivität im PCC bei gleichzeitiger Abnahme der subjektiv erlebten Schmerzintensität zeigte sich bei Patienten mit Trigeminopathie, die therapeutisch mit einer Stimulationselektrode im Ganglion gasseri behandelt wurden. Damit wurde auch in einem klinischen Schmerzbild die Verbindung des Gyrus cinguli mit der Enkodierung des Intensitätsaspektes des Schmerzes nachgewiesen. Augenblickliche Analysen mit der fMRT versuchen den dynamischen Aspekt der zeitabhängigen Verarbeitungsschritte in einer Gesamtmatrix zentraler schmerzverarbeitender Strukturen weiter aufzulösen. Die hierbei zur Anwendung kommenden Methoden der Auswertung nach Gesichtspunkten der „effektiven Konnektivität“ zeigen dabei Hinweise für eine veränderte zeitliche Verarbeitung bzw. neuroanatomische Organisation des „Schmerznetzwerkes“ beim Übergang vom akuten zum chronischen Schmerz. Die gefundene Korrelation mit der Schmerzintensität im PAG/PVG entspricht einer Lokalisation, die als neurochirurgische Zielkoordination zur Implantation von Stimulationselektroden zur tiefen Hirnstimulation dienen. Elektrische Hirnstimulation im PAG/PVG, wo die höchste Opiatrezeptordichte innerhalb des Mittelhirns nachweisbar ist, löst eine Analgesie aus, die vermutlich auf der lokalen Ausschüttung endogener Opiate beruht und zur Aktivierung von deszendierenden inhibitorischen Bahnsystemen führt, die hier ihren Ursprung nehmen und auf Ebene des Rückenmarks eine Unterdrückung afferenter nozizeptiver Aktivität bewirken. Die nachgewiesene positive Korrelation zur subjektiv erlebten Intensität des Schmerzes, nicht

zur objektiv applizierten Reizintensität, spricht für eine Aktivierung dieser deszendierenden Kontrolle in Abhängigkeit vom Schmerz. Ein aktueller Befund der Arbeitsgruppe um J. Frost (Bencherif et al., 1999) wies an Probanden nach schmerzhafter Capsaicin-Applikation einer Extremität eine regionale Verdrängung des μ -selektiven Liganden (11C-Carfen-tanil) in Strukturen des Mittelhirns (PVG, Nucleus raphe) nach. Die Abnahme der verfügbaren Opiat-bindungsstellen korrelierte hierbei positiv mit der subjektiv erlebten Intensität des Schmerzes. Es ist daher erlaubt anzunehmen, dass die von uns beobachtete Zunahme des rCBF in der PET-Aktivierungs-untersuchung im Zusammenhang mit einer neuronalen Aktivität steht, die nach PET-Ligandenuntersuchungen mit der Ausschüttung von endogenen Opiaten im Zusammenhang steht.

Insgesamt zeichnet sich durch den Korrelationsansatz die Möglichkeit ab, psycho-physische und psychologische Aspekte des individuellen Schmerzerlebens durch bildgebende Verfahren am Menschen darzustellen und sie spezifischen Anteilen des Netzwerkes zuzuordnen.

In Untersuchungen mit der Aktivierungs-PET an Patienten mit traumatischer Armamputation und therapieresistenten Phantomschmerzen gelang es mit Hilfe hypnotischer Suggestionen unterschiedliche Phantomsensationen hervorzurufen (Willoch et al., 2000). Die induzierten Phantomsensationen, die die Patienten als typisch für die alltäglich spontan auftretenden Sensationen beschrieben, waren schmerzhafte und nicht-schmerzhafte Ruheposition des Phantomgliedes und schmerzhafte und nicht-schmerzhafte Phantomgliedbewegungen. Aktivierung

in der SMA und in der kontralateralen SMI wurden bei der Sensation von Phantomgliedbewegungen beobachtet. Die beobachteten Muster der aktivierten Hirnareale zeigten hohe Übereinstimmung mit Aktivierungen, die auch bei der tatsächlichen Ausführung der Bewegung einer vorhandenen Extremität zu beobachten sind. Das Aktivierungsmuster während hypnotisch induziertem Phantomschmerz war in vielen Strukturen in Übereinstimmung mit experimentellen und klinischen Schmerzaktivierungen. Es zeigten sich Aktivierungen kontralateral zum Phantomglied in der SMI und dem Nucleus lenticularis, dem posterioren ACC und der kaudalen SMA, dem anteromedialen Thalamus und besonders deutlich im linken lateralen präfrontalen Cortex. Bei Korrelation der neuronalen Aktivität mit der subjektiv erlebten Schmerzintensität konnte eine signifikante Beteiligung des ACC und PCC nachgewiesen werden (vgl. auch Abb.1). Die übereinstimmende Beteiligung dieser Hirnstrukturen an der Enkodierung des Schmerzerlebens bei realer peripherer nozizeptiver Reizung wie auch bei Phantomschmerzen sprechen für die Verarbeitung im gleichen neuronalen Substrat. Die Ergebnisse geben damit Hinweise auf die strukturelle Realität, die Phantompfindungen in neuronalen Netzwerken zur Grundlage haben und weisen Richtungen, wie Ergebnisse experimenteller Schmerzstudien möglicherweise zum Verständnis klinischer Schmerzbilder beitragen können.

PET-Studien mit Opiatrezeptorliganden lieferten erste Hinweise auf Veränderungen des opioidergen Systems bei chronischen Schmerzzuständen (Jones et al., 1994; Willoch et al., 1999; Bencherif et al., 1999). Sie sind damit ein erstes Beispiel am Men-

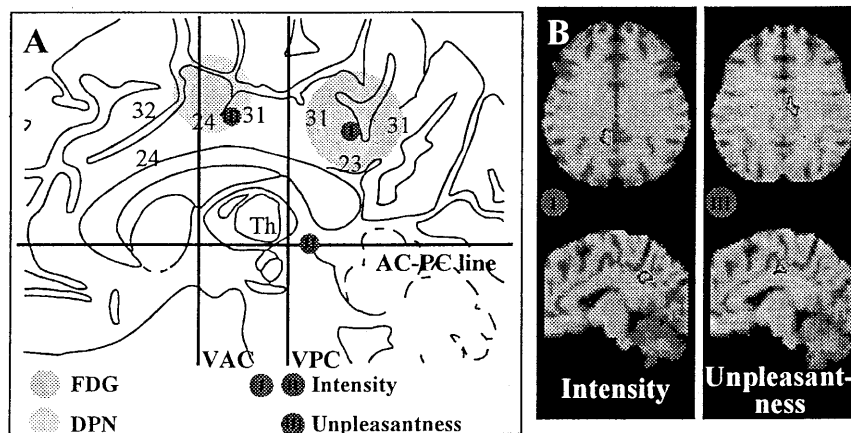


Abb. 1 Das schematische Schnittbild (A) zeigt die positiven Korrelationen zwischen rCBF und der erlebten Schmerzintensität (I, Gyrus cinguli posterior; II, PAG/PVG) und der erlebten Unangenehmheit des Schmerzreizes (III, Gyrus cinguli anterior). Die farbigen Flächen zeigen den relativen Hypometabolismus (FDG-PET) und die reduzierte Opiatrezeptor-Bindung (Diprenorphin-PET)

bei Patienten mit chronisch neuropathischem Schmerz. In (B) sind die Projektionen der signifikanten Korrelationen von I und II auf die korrespondierenden horizontalen und sagittalen Schnittbilder eines T-1-gewichteten Kernspinnbildes dargestellt (Tölle et al., 1999)

schen in vivo, dass durch Schmerzen dynamische Änderungen in Neurotransmittersystemen in Gehirnarealen auftreten, die für die somato-sensorische und affektive Verarbeitung von Schmerzen wichtig sind. Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigten nach suffizienter Schmerztherapie wieder eine normalisierte Bindung von Diprenorphin vor allem im Thalamus, dem ACC, dem präfrontalen, temporalen und insulären Cortex. Die erniedrigte Bindung im Zustand des Schmerzes lässt sich als erhöhte Konkurrenz der endogenen Opioide um den Rezeptor, als Folge der Rezeptorinternalisation bzw. als eine langfristige Herunterregulierung der Rezeptordichte nach Daueraktivierung interpretieren.

Eine weiterführende Aufklärung dieses Ergebnisses kann zum jetzigen Zeitpunkt nur durch die Übertragung des Schmerzbildes in ein darauf zugeschnittenes Tiermodell erfolgen bzw. durch post-mortem Analysen humanen Gewebes. Molekularbiologische Methoden erlauben dann z.B. eine Analyse

hinsichtlich des präsynaptischen Gehaltes an endogenen Opiaten und der postsynaptischen Dichte der Opiatrezeptoren in den entsprechenden Strukturen. Die funktionelle Bildgebung steht zur Zeit noch am Anfang ihrer Entwicklung. Untersuchungen, die die simultane Anwendung verschiedener Methoden (z.B. MEG, PET, fMRI, rTMS, EEG) nützen, werden Informationen über den Zusammenhang zwischen elektrophysiologischen und neurochemischen Vorgängen liefern (Tölle et al., 2000). Neue statistische Analysen berücksichtigen, dass das Erleben von Schmerz durch ein Netzwerk multipler aktivierter Hirnregionen repräsentiert wird, das sich nach wiederholter schmerzhafter Reizung oder im Verlaufe einer Chronifizierung der Schmerzerkrankung dynamisch ändern kann. Die Berechnung der *effektiven Konnektivität* wird erste Hinweise liefern können, ob der Verarbeitung chronischer Schmerzen eine andere Netzwerkarchitektur zugrunde liegt als der Verarbeitung akuter Schmerzen.

Literatur

1. Apkarian A (1995) Functional imaging of pain. New insights regarding the role of the cerebral cortex in human pain perception. *Semin Neurosci* 7(4): 279–293
2. Derbyshire SWG (1999) Meta-analysis of thirty-four independent samples studied using PET reveals a significantly attenuated central response to noxious stimulation in clinical pain patients. *Curr Rev pain* 3:265–280
3. Head H, Holmes G (1911) Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 34:102–254
4. Jones AKP, Cunnigham VJ, Ha Kawa S, Fujiwara T, Luthra SK, Silva S, Derbyshire SWG, Jones T (1994) Changes in central opioid receptor binding in relation to inflammation and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 33(10):909–916
5. Rainville P, Duncan GG, Price DD, Carrier B, Bushnell MC (1997) Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277(5328):968–971
6. Tölle TR, Kaufman T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, Zieglgansberger W, Willoch F, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P (1999) Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: A positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 45(1):40–47
7. Tölle TR, Wester HJ, Schwaiger M, Conrad B, Willoch F (2000) The cingulate cortex in acute and chronic pain H2 15O, 18FDG, an 11C-diprenorphine PET studies. In: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (Eds) *Prog Pain Res and Manag*. IASP Press, Seattle 16:507–513
8. Willoch F, Rosen G, Tölle TR, Oye I, Wester HJ, Berner N, Schwaiger M, Bartenstein P (2000) Phantom limb pain in the human brain; unravelling of phantom limb sensations using positron emission tomography. *Ann Neurol* 48(6):842–849
9. Willoch F, Tölle TR, Wester HJ, Munz F, Petzold A, Schwaiger B, Bartenstein P (1999) Central pain following pontine infarction is associated with changes in opioid receptor binding: a PET study with C-11 diprenorphine. *Am J Neuroradiol* 20:686–690

H.-G. Schaible

Neuronale Sensibilisierung im Rückenmark – Bedeutung für den Schmerz

Die Sensibilisierung nozizeptiver Primärafferenzen, die das Gewebe innervieren, wird als *periphere Sensibilisierung* bezeichnet. Dem wird die *zentrale Sensibilisierung* gegenübergestellt, bei der Neurone im Zentralnervensystem, vor allem spinale Neurone, übererregbar werden. Die periphere Sensibilisierung von nozizeptiven Afferenzen kann die erhöhte Schmerzempfindlichkeit im geschädigten Gewebe (*primäre Hyperalgesie*) erklären. Häufig weist jedoch auch das gesunde Gewebe um eine Läsion herum eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit auf. Diese sekundäre *Hyperalgesie* des normalen Gewebes kann nur durch einen zentralnervösen Mechanismus erklärt werden.

Die neuronale Sensibilisierung, die im Rückenmark bei einer peripheren Entzündung im Gewebe entsteht, hat mehrere Merkmale. Die Antworten von Rückenmarkszellen auf Reizung des entzündeten Gewebes nehmen zu. Ebenso nehmen die Antworten der Neurone auf Reizung des benachbarten und des entfernten gesunden Gewebes zu. In vielen Fällen zeigt das rezeptive Feld der Neurone eine Expansion. Die beiden letzteren Phänomene erklären nach heutiger Auffassung das Zustandekommen der sekundären Hyperalgesie. Gesamt betrachtet stellen die periphere und zentrale Sensibilisierung eine funktionelle Plastizität des nozizeptiven Systems dar, die die ausgeprägte Schmerzhaftigkeit bei Gewebeläsionen erklärt.

Die zentrale Sensibilisierung kann durch supraspinale Einflüsse partiell reduziert, aber nicht verhindert werden. Vorübergehende Blockade der Entladungen in absteigenden Fasern kann zu einer Akzentuierung der zentralen Sensibilisierung führen. Die Entladungen von Rückenmarkszellen stehen also

unter dem Einfluss von Primärafferenzen und von deszendierenden Bahnen.

Von Interesse ist die Frage, ob die zentrale Sensibilisierung von einem kontinuierlichen primärafferenten Eingang abhängt, oder ob die zentrale Sensibilisierung auch nach „Abschalten“ der Peripherie bestehen bleiben kann. Die Persistenz einer zentralen Sensibilisierung wird als ein Mechanismus in den Fällen diskutiert, in denen Schmerzen persistieren, nachdem die periphere Läsion bereits ausgeheilt ist. Experimentell lassen sich sowohl eine vom peripheren Eingang abhängige zentrale Sensibilisierung als auch eine vom peripheren Eingang unabhängige Sensibilisierung zeigen. Möglicherweise hängt die Persistenz bzw. Abhängigkeit davon ab, durch welche Mechanismen die zentrale Sensibilisierung in Gang gesetzt wird. Bei einigen Entzündungsmodellen geht die zentrale Sensibilisierung zurück, wenn der erhöhte periphere Eingang beseitigt wird, dagegen führt zum Beispiel eine Injektion von Capsaicin in das Gewebe zu einer zentralen Sensibilisierung, die auch dann bestehen bleibt, wenn die durch Capsaicin hervorgerufenen Entladungen in den Primärafferenzen abgeklungen sind.

Der letzte Absatz legt nahe, dass verschiedene Mechanismen zu einer Erregbarkeitssteigerung spinaler Neurone führen können. Seit langem bekannt ist das Phänomen des „Wind-up“. Werden in peripheren Nerven die C-Fasern repetitiv gereizt, dann zeigen manche spinale Neurone bei jedem weiteren Reiz einer Reizserie eine erhöhte Antwort. Allerdings geht diese Steigerung der Antworten nach Sistieren der Reizung schnell zurück, ist also nicht permanent. Wird der periphere Nerv statt mit Einzelreizen mit einer Salve von Reizen stimuliert, kann unter Umständen eine sogenannte Long term potentiation auftreten. Nach der Reizung ist die synaptische Antwort längere Zeit erhöht, auch ohne dass ein permanenter Eingang besteht. Dieser letztere Mechanismus ist wahrscheinlich auf eine Empfindlichkeitssteigerung im postsynaptischen Neuron zurückzuführen. In vielen Fällen ist jedoch davon auszugehen,

Hans-Georg Schaible (✉)
Institut für Physiologie/Neurophysiologie
Friedrich-Schiller-Universität, Jena
Teichgraben 8
07740 Jena, Germany

dass die zentrale Sensibilisierung durch prä- und postsynaptische Mechanismen entsteht bzw. aufrechterhalten wird. Dies ist wahrscheinlich dann der Fall, wenn z.B. bei einer peripheren Entzündung primär afferente Fasern sensibilisiert werden, dann bei Reizung mehr Transmitter freisetzen und infolgedessen postsynaptische Neurone stärker antreiben.

Die zellulären Mechanismen der zentralen Sensibilisierung sind Gegenstand intensiver Forschung. Es ist davon auszugehen, dass mehrere Transmitter/Rezeptor-Systeme bei der Induktion und Aufrechterhaltung der zentralen Sensibilisierung beteiligt sind. Mediatoren lassen sich in klassische Transmitter, Neuropeptide und Mediatoren mit komplexer Wirkung einteilen. Der wichtigste klassische Transmitter ist Glutamat. Diese exzitatorische Aminosäure kann verschiedene Rezeptoren aktivieren, nämlich ionotrope N-methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptoren, ionotrope non-NMDA-Rezeptoren und metabotrope Glutamatrezeptoren. Wenn Glutamat in niedriger Dosis freigesetzt wird, werden vorwiegend non-NMDA-Rezeptoren aktiviert. Nach Bindung von Glutamat an den Rezeptor werden Ionenkanäle geöffnet, die einen Natriumeinstrom in die Zelle und einen Kaliumstrom aus der Zelle und damit ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) bewirken. Bei höherer Glutamatkonzentration und gleichzeitiger Depolarisation des Neurons (z.B. über non-NMDA-Kanäle) öffnen sich auch NMDA-Rezeptoren. Sie

sind normalerweise durch ein Magnesiumion verschlossen. Durch den NMDA-Kanal fließen Calciumionen in die Zelle, und durch diese intrazelluläre Calciumerhöhung werden sekundäre Prozesse getriggert, die die Erregbarkeit steigern. Experimentell lässt sich zeigen, dass die zentrale Sensibilisierung durch Antagonisten am NMDA-Rezeptor verhindert werden kann. Dass auch die bereits vorhandene Übererregbarkeit durch NMDA-Antagonisten reduziert werden kann, lässt darauf schließen, dass NMDA-Rezeptoren sowohl für die Induktion als auch für die Aufrechterhaltung der zentralen Sensibilisierung wichtige Schlüsselrezeptoren sind.

Die Neuropeptide Substanz P und Calcitonin gene-related peptide (CGRP) sind an der vollen Entwicklung der Übererregbarkeit ebenfalls beteiligt. Diese Peptide werden besonders bei Entzündung aus Primärafferenzen freigesetzt, und sie aktivieren spezifische Rezeptoren, die auf spinalen Neuronen lokalisiert sind. Appliziert man während der Entwicklung einer peripheren Entzündung spezifische Rezeptorantagonisten in das Rückenmark, ist die Entwicklung der Übererregbarkeit von Rückenmarkszellen deutlich abgeschwächt. Neben den genannten Mediatoren spielen auch Mediatoren mit komplexer Wirkung eine Rolle, z.B. Prostaglandine im Rückenmark. Die topische Applikation von PGE auf das Rückenmark verändert die Antworten spinaler Neurone in ähnlicher Form wie eine periphere Entzündung.

Literatur

1. Sandkühler J, Bromm B, Gebhard GF (eds) (2000) Nervous System Plasticity and Chronic Pain. Progress Brain Res, Vol 129, Elsevier Science B. V, Amsterdam
2. Schaible H-G (1996) On the role of tachykinins and calcitonin gene-related peptide in the spinal mechanisms of nociception and in the induction and maintenance of inflammation-evoked hyperexcitability in spinal cord neurons (with special reference to nociception in joints). In: Kumazawa T, Kruger L, Mizumura K (eds) The Polymodal Receptor: A Gateway to Pathological Pain. Progress in Brain Research, Vol 113. Elsevier Science BV, pp 423-441
3. Schaible H-G (1998) The Neurophysiology of Pain. In: Maddison PH, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (eds). Oxford University Press, Oxford New York Tokyo, vol 1, pp 487-499
4. Schaible H-G, Vanegas H (2000) How do we manage chronic pain? In: Woolf AD (ed) Bailliere's Best Practice & Research in Clinical Rheumatology, Clinical Rheumatology, New Perspectives in Rheumatology. Bailliere Tindall, London, Vol 14, No 4, pp 797-811
5. Vanegas H, Schaible H-G (2001) Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. Progress in Neurobiology 64:327-363

H. U. Zeilhofer

Das Rückenmark als Filter nozizeptiven Inputs: Neue Aspekte aus der pharmakologischen Grundlagenforschung

Die heute verfügbaren Analgetika gehören größtenteils entweder zu den Cyclooxygenasehemmstoffen, wie Acetylsalicylsäure, oder zu den narkotischen Analgetika, wie Morphin. Obwohl sich in beiden Gruppen hochwirksame Analgetika befinden, ist ihre Anwendung insbesondere bei der Therapie chronischer Schmerzen durch zum Teil erhebliche unerwünschte Wirkungen limitiert. Die Suche nach

neuen Angriffspunkten für die analgetische Therapie ist daher eine interessante Herausforderung für die heutige pharmakologische Forschung.

Das Hinterhorn des Rückenmarks stellt eine für diese Suche besonders interessante Struktur dar. In den oberflächlichen Schichten des Hinterhorns, der Substantia gelatinosa, werden aus der Peripherie kommende nozizeptive Afferenzen auf zentrale Neurone umgeschaltet. Dieser Vorgang ist kein starrer Prozess, sondern unterliegt der Kontrolle eines lokalen Netzwerks von erregenden glutamatergen und inhibitorischen glycinergen und GABAergen Interneuronen. Ob ein aus der Peripherie kommender nozizeptiver Input in höhere Zentren des ZNS fortgeleitet wird und damit zum bewusst erlebten Schmerz führen kann, wird von diesem Netzwerk wesentlich mitbestimmt. Diese Filterfunktion steht wiederum unter der Kontrolle verschiedener Neuromodulato-

Hans Ulrich Zeilhofer (✉)
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Universität Erlangen-Nürnberg
Fahrstraße 17
91057 Erlangen, Germany

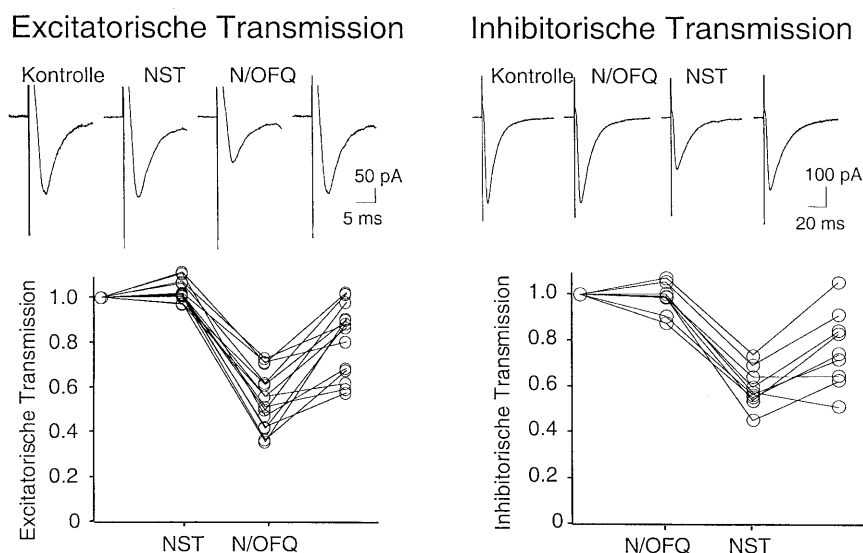


Abb. 1 Beeinflussung der excitatorischen und inhibitorischen synaptischen Übertragung im Hinterhorn des Rückenmarks der Ratte durch N/OFQ und NST (nach Zeilhofer et al., 2000)

Formalintest der Ratte

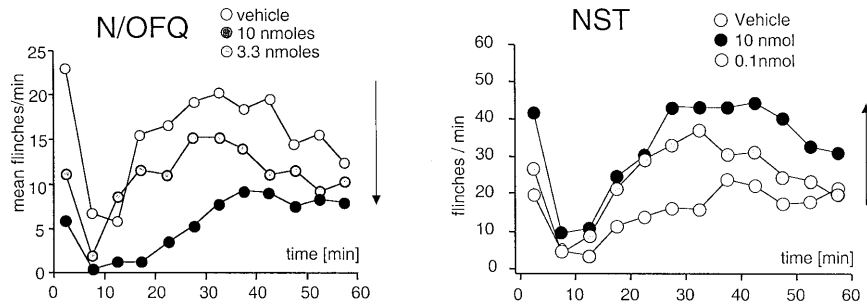


Abb. 2 Antinozizeptive und pronozizeptive Wirkungen von N/OFQ und NST im Formalintest der Ratte (nach Erb et al. 1997 und Zeilhofer et al. 2000)

ren, die entweder pronozizeptiv wirken können, wie etwa Substance P, NO und Prostaglandine, oder antinozizeptiv, wie z. B. die Opioidpeptide und verschiedene Catecholamine.

In den letzten Jahren haben wir uns insbesondere für zelluläre Mechanismen interessiert, die den pro- oder anti-nozizeptiven Wirkungen zweier erst relativ kürzlich entdeckter Neuropeptide, dem Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ; 4, 6) und dem Nocistatin (NST, 5), und den Prostanoiden (PGE₂) zugrunde liegen.

Wir fanden dabei, dass N/OFQ über die Aktivierung von ORL-1-Rezeptoren spezifisch die Freisetzung des excitatorischen Neurotransmitters L-Glutamat hemmt (1, 3, 7), während NST spezifisch mit der Freisetzung der hemmenden Neurotransmitter Glycin und GABA interferierte (1, 7) (Abb. 1).

Diese zellulären Wirkungen korrelieren mit den im sogenannten Formalintest der Ratte beobachteten Veränderungen des nozizeptiven Verhaltens. Wäh-

rend N/OFQ in nanomolaren Dosen die nozizeptive Reaktion der Tiere verminderte (2), kam es in den NST behandelten Tieren zu einer dosisabhängigen Steigerung des nozizeptiven Verhaltens (7) (Abb. 2). Diese Veränderungen des nozizeptiven Verhaltens entsprechen im Wesentlichen denen, die man auch nach spinaler Gabe von Glutamatrezeptorantagonisten (CNQX und APV) und von Glycinrezeptorantagonisten (Strychnin) beobachtet.

Eine Reihe von weiteren Befunden spricht dafür, dass die Beeinflussung der erregenden glutamatergen oder hemmenden glycinergen oder GABAergen Übertragung einen weitverbreiteten Mechanismus darstellt, über den Neuromodulatoren auf spinaler Ebene die Fortleitung nozizeptiver Information ins Gehirn beeinflussen. Die Identifizierung der daran beteiligten Mediatoren und Rezeptoren könnte die Basis für die Entwicklung neuer besser verträglicher Analgetika liefern.

Literatur

- Ahmadi S, Kotalla C, Guhring H, Takeshima H, Pahl A, Zeilhofer HU (2001) Modulation of Synaptic Transmission by Nociceptin/Orphanin FQ an Nocistatin in the Spinal Cord Dorsal Horn of Mutant Mice Lacking the Nociceptin/Orphanin FQ Receptor. *Mol Pharmacol* 59:612–618
- Erb K, Liebel JT, Teger I, Zeilhofer HU, Brune K, Geisslinger G (1997) Spinally delivered nociceptin/orphanin FQ reduces flinching behaviour in the rat formalin test. *NeuroReport* 8:1967–1970
- Liebel JT, Swandulla D, Zeilhofer HU (1997) Modulation of excitatory synaptic transmission by nociceptin in superficial dorsal horn neurones of the neonatal rat spinal cord. *Br J Pharmacol* 121:425–432
- Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, Butour JL, Guillemot JC, Ferrara P, Monsarrat B, Mazarguil H, Vassart G, Parmentier M, Costentin J (1995) Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL 1 receptor. *Nature* 377:532–535
- Okuda-Ashitaka E, Minami T, Tachibana S, Yoshihara Y, Nishiuchi Y, Kimura T, Ito S (1998) Nocistatin, a peptide that blocks nociceptin action in pain transmission. *Nature* 392:286–289
- Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen RA, Bunzow JR, Grandy DK, Langen H, Monsma FJ Jr, Civelli O (1995) Orphanin FQ a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. *Science* 270:792–794
- Zeilhofer HU, Muth-Selbach U, Guhring H, Erb K, Ahmadi S (2000) Selective suppression of inhibitory synaptic transmission by nocistatin in the rat spinal cord dorsal horn. *J Neurosci* 20:4922–4929