



Neurophysiologische Mechanismen des akuten und chronischen Schmerzes im peripheren und zentralen Nervensystem

Roman Rukwied

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

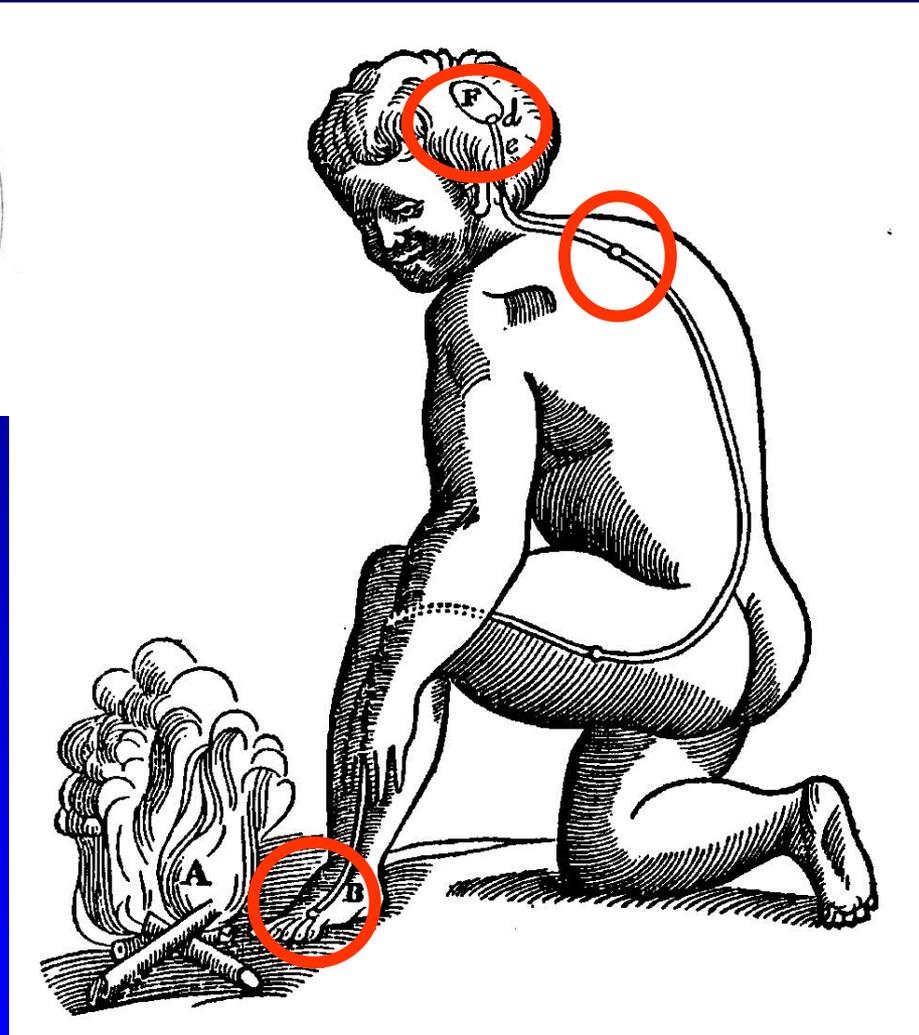
Medizinische Fakultät Mannheim

Institut für Experimentelle Schmerzforschung



René Descartes
(1596-1650)

L'homme (De
homine), 1664



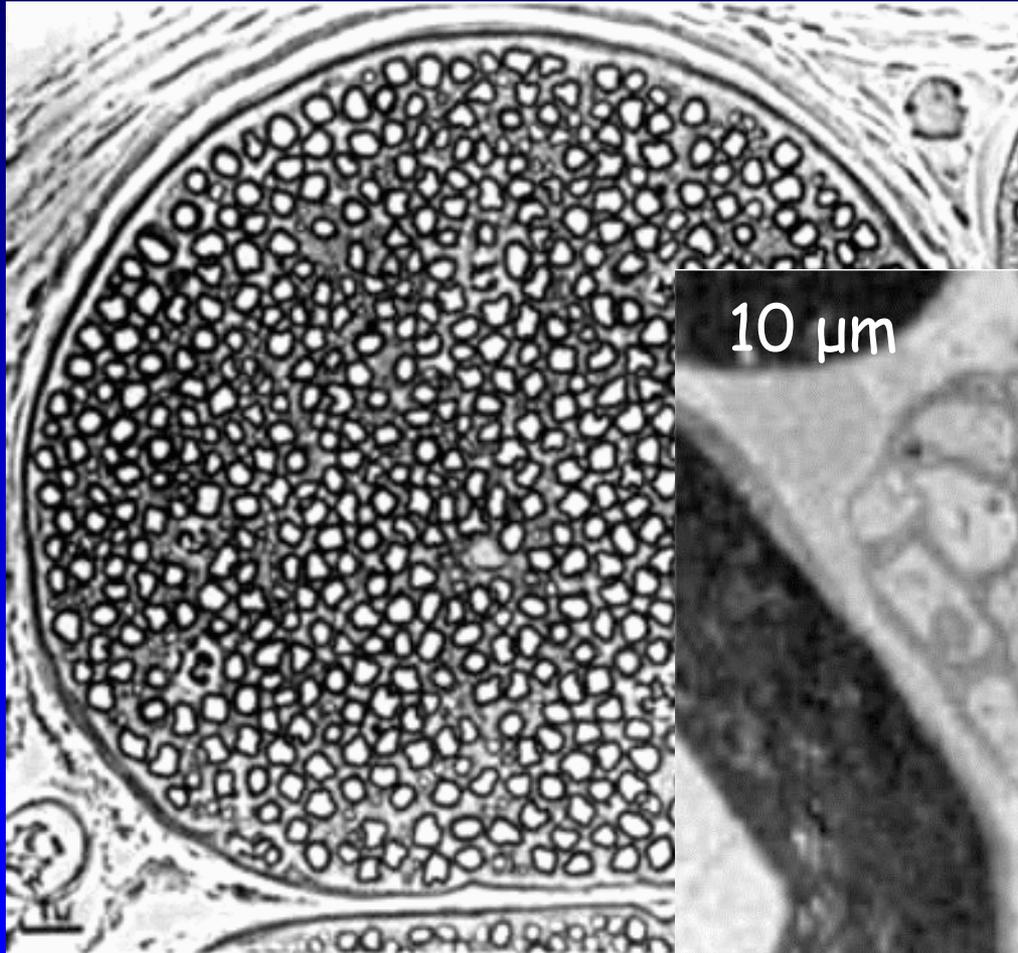
Nervenfasern sind „Leitungskabel“



Joseph Erlanger
(1874 – 1965)



Herbert Gasser
(1888 – 1963)



4 mm



Klassifizierung von peripheren Axonen

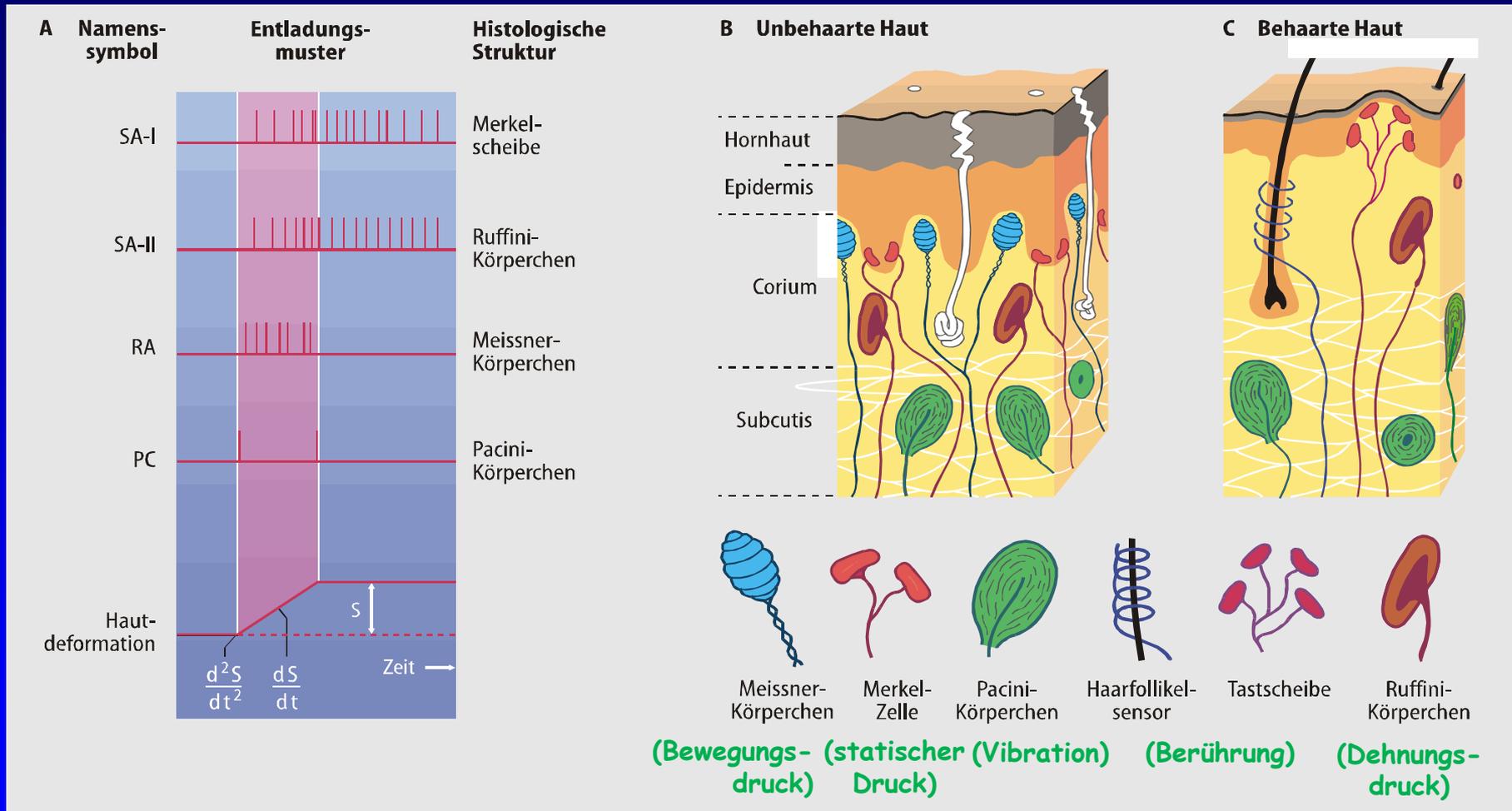
nach Erlanger & Gasser (1937)

	Fasergruppe	Durchmesser	Leitungsgeschw.	Funktion
Myelinisiert	A α	15 μ m	50-70 m/s	<i>efferent</i> : extrafusale Muskulatur <i>afferent</i> : Muskelspindel (Ia) / Sehnenorgan (Ib)
	A β	8 μ m	30-50 m/s	<i>afferent</i> : Muskelspindel (II) / Hautsensoren
	A γ	<5 μ m	15-30 m/s	<i>efferent</i> : intrafusale Muskulatur
	A δ	<3 μ m	12-30 m/s	<i>afferent</i> : Kälte / „heller“ Schmerz
	B	3 μ m	3-15 m/s	<i>efferent</i> : vegetative präganglionär
Nicht myelinisiert	C	1 μ m	0.5-2 m/s	<i>efferent</i> : vegetative postganglionär <i>afferent</i> : Wärme / „dumper“ Schmerz (polymodal)

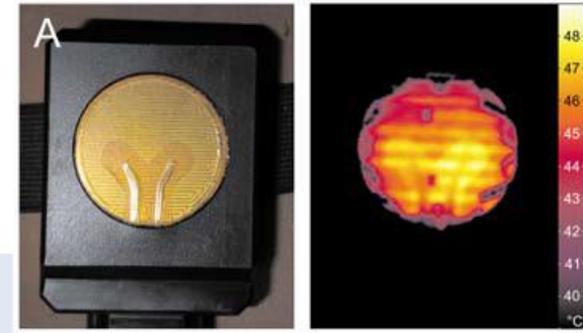
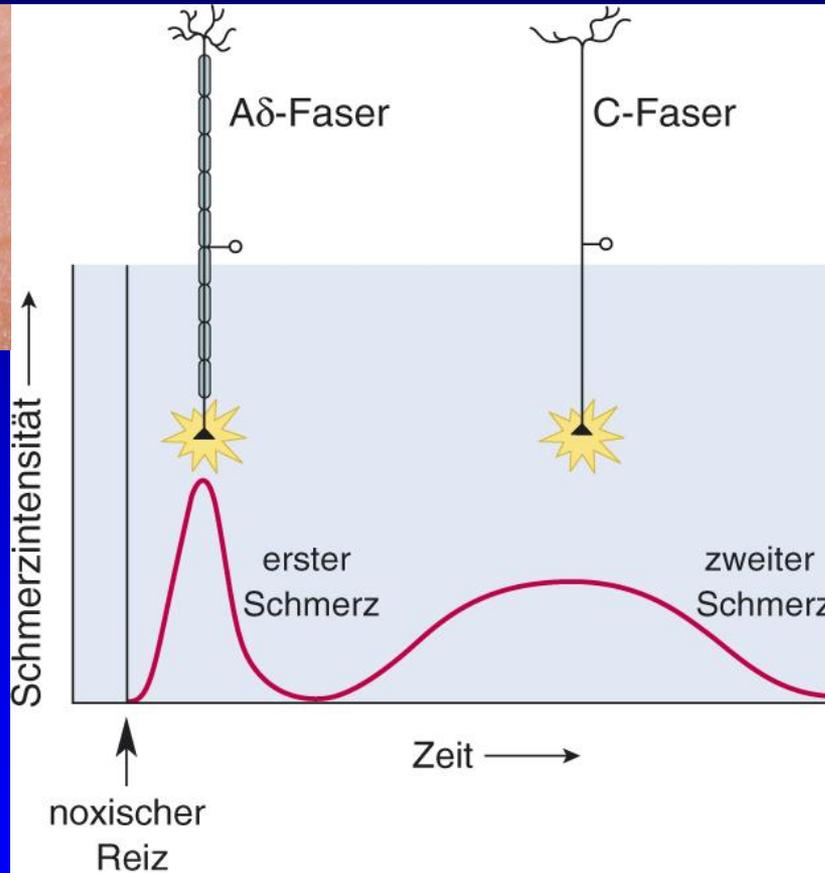
Nach Lloyd / Hunt (1943) nur sensorische (afferente) Nervenfasern von Muskel

	Fasergruppe	Durchmesser	Leitungsgeschw.	Funktion
Myelinisiert	Ia / Ib	13 μ m	50-70 m/s	Muskelspindel / Golgi-Sehnenorgan
	II	9 μ m	25-50 m/s	Muskelspindel
	III	3 μ m	10-25 m/s	(tiefe) Drucksensoren / Schmerz
Nicht myel.	IV	1 μ m	<2 m/s	Schmerz

Mechano-Sensoren der Haut (Impulse via A β -Fasern)



Nozizeptoren der Haut (Weiterleitung via A δ - und C-Fasern)



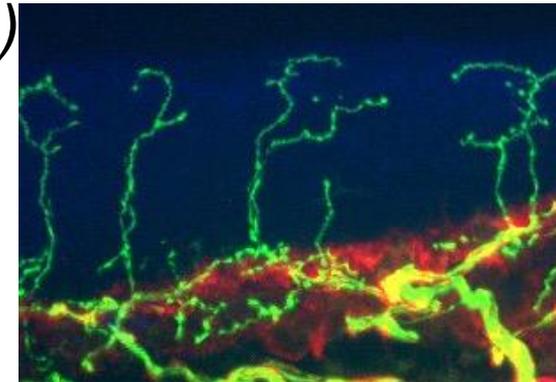
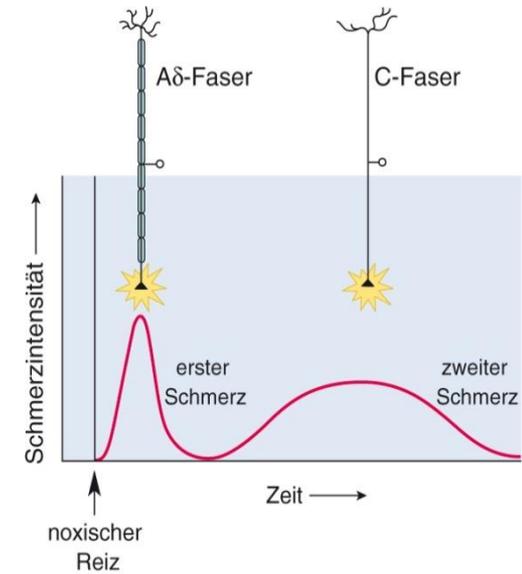
Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

Klassifizierung von Nozizeptoren

- A-delta Nozizeptoren: „heller“ Schmerz
 - **AMH-Typ I**: niedrige mechanische Erregbarkeitsschwelle (< 6 bar), hohe thermische Schwelle ($> 53^{\circ}\text{C}$), Leitungsgeschw. ~ 25 m/s
 - **AMH-Typ II**: höhere mechanische Schwelle (> 6 bar) geringe thermische Erregbarkeitsschwelle ($\sim 46^{\circ}\text{C}$), ca. ~ 15 m/s
- C-Nozizeptoren: „dumpfer, bohrender“ Schmerz
 - „polymodale“ Nozizeptoren (CMH, $\sim 45\%$)
 - chemisch, mechanisch und (thermisch) erregbar
 - *mechanisch sensitive Fasern* (CM, $\sim 20\%$)
 - low threshold mechanorezeptor LTM (Gesicht, Hände)
 - *mechanisch / thermisch in-sensitive Fasern* (CM_iH_i, $\sim 15\%$)
 - „schlafende“ oder „stumme“ Nozizeptoren

Klassifizierung und Charakteristika von Nozizeptoren

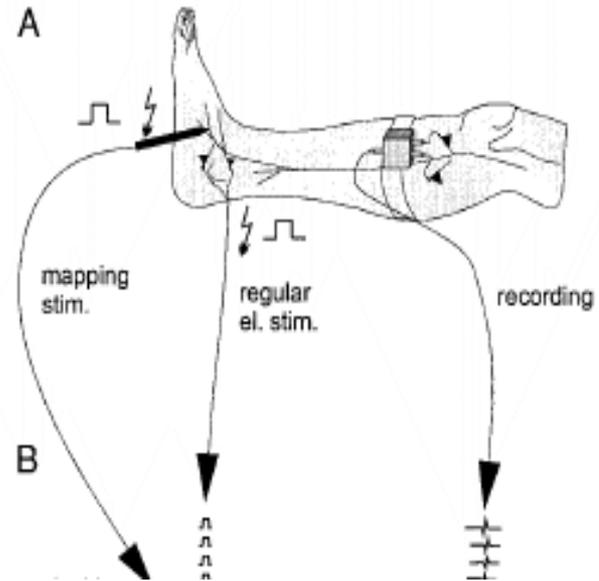
- *Nach ihrer spezifischen Erregbarkeit*
- *Expression von „Antennen“-Molekülen (Rezeptoren) für bestimmte Reizmodalitäten*
- *Nervenleitgeschwindigkeit*
- *Histochemie (Neurofilament-Myelinisierung, Nozizeptoren sind „freie“Nervenendigungen)*
- *Neuropeptide (z.B. Substanz P und CGRP)*
- *Einteilung durch maximal mögliche Aktionspotential-Frequenz Abfolge*



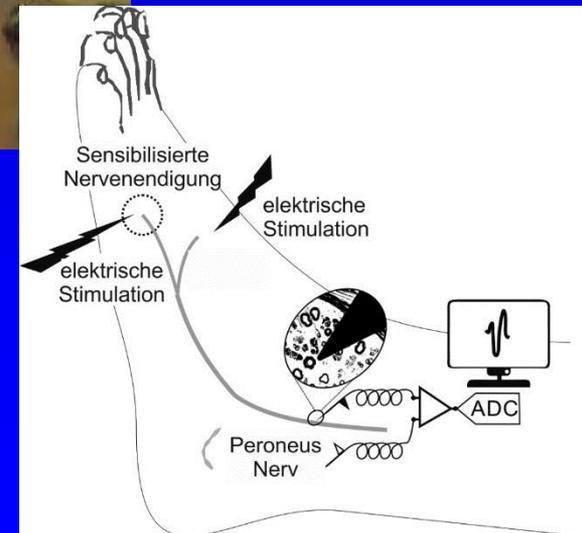
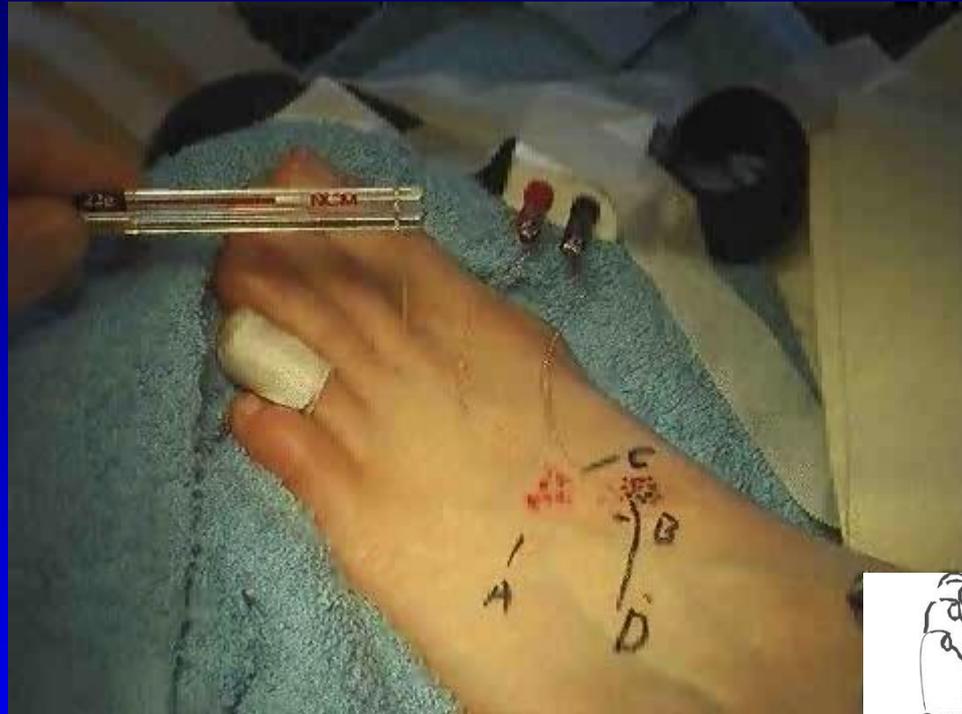
Die Nervenfasern belauschen...



HANDWERKER, AND TOREBJÖRK



Die Nervenfasern belauschen...

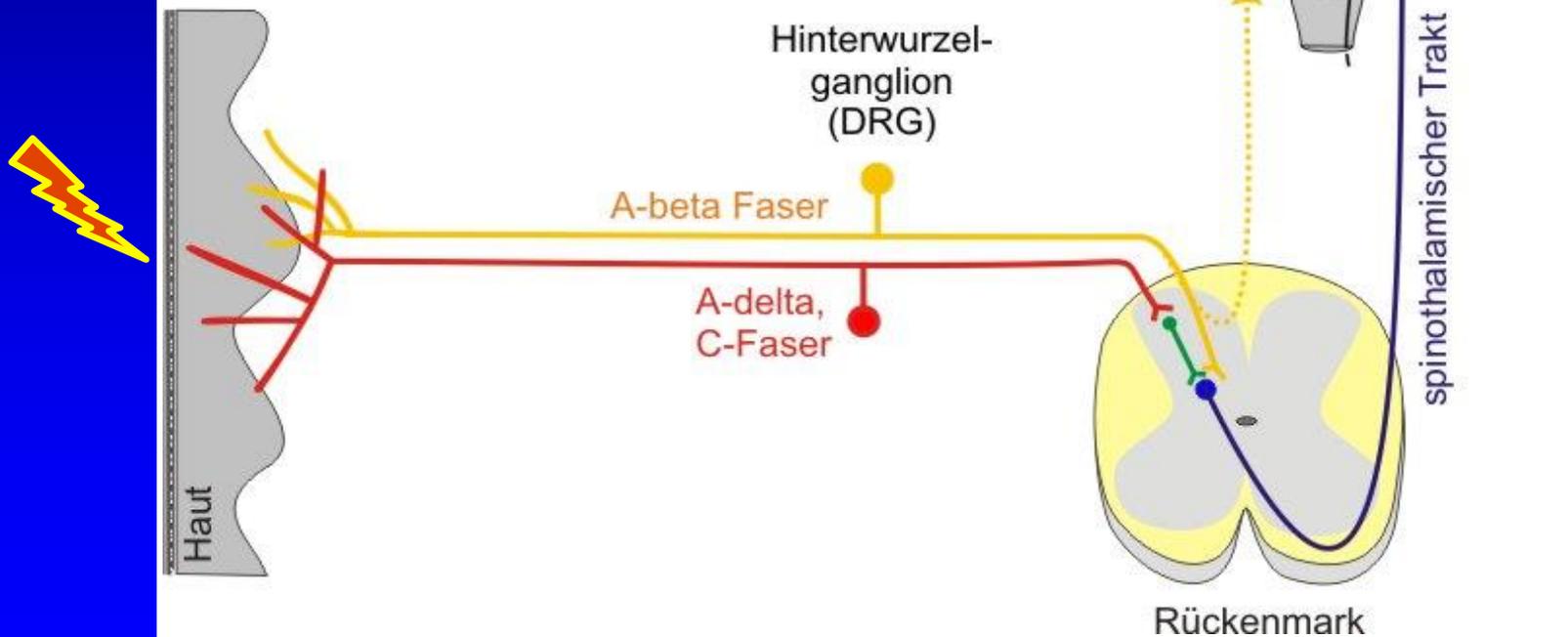


Neuronale Signalübertragung

Aktivierung nozizeptiver Afferenzen (1. Neuron)

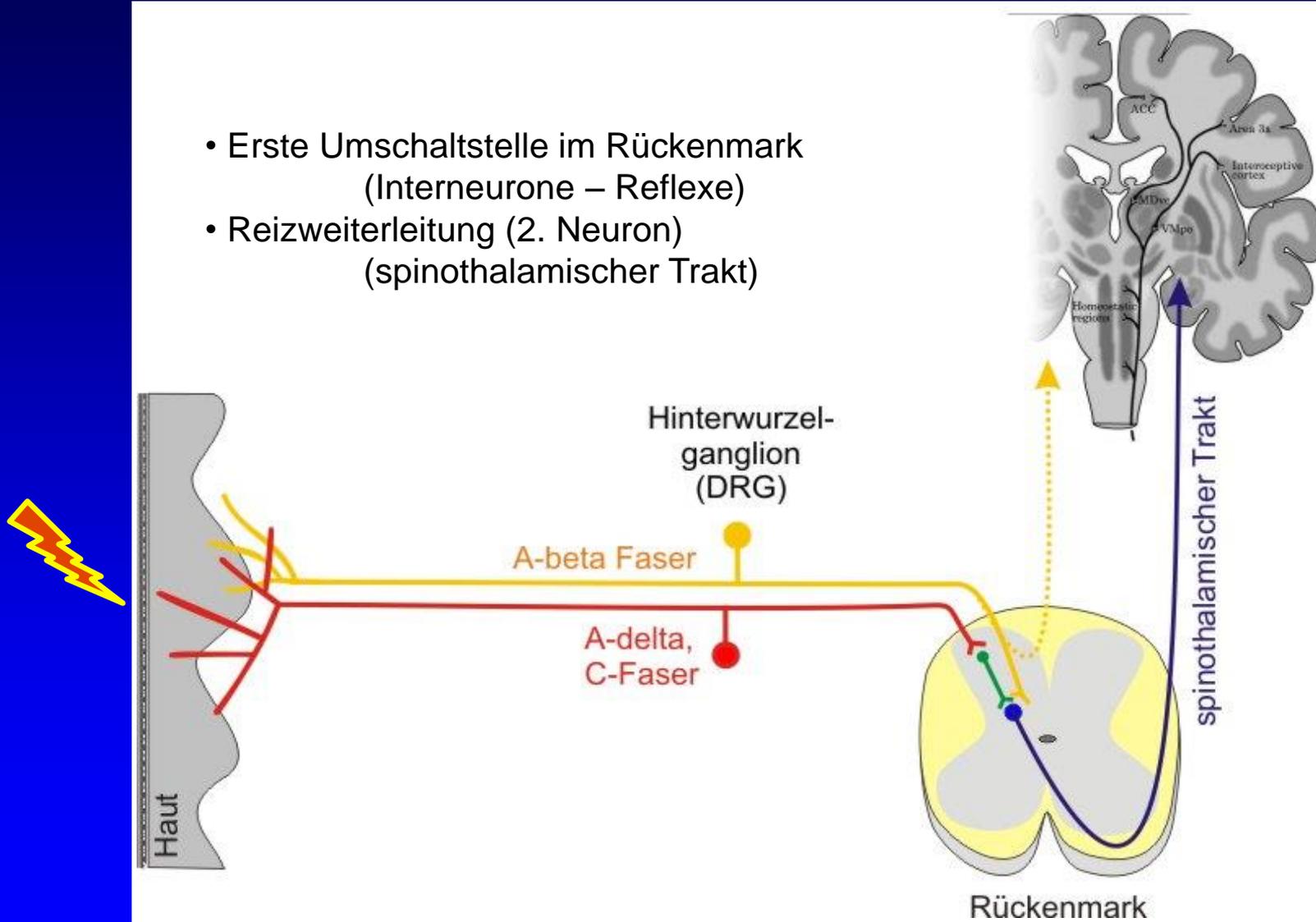
- mechanisch
- thermisch
- chemisch
- elektrisch

Aktionspotential-Weiterleitung zum ZNS



Neuronale Signalübertragung

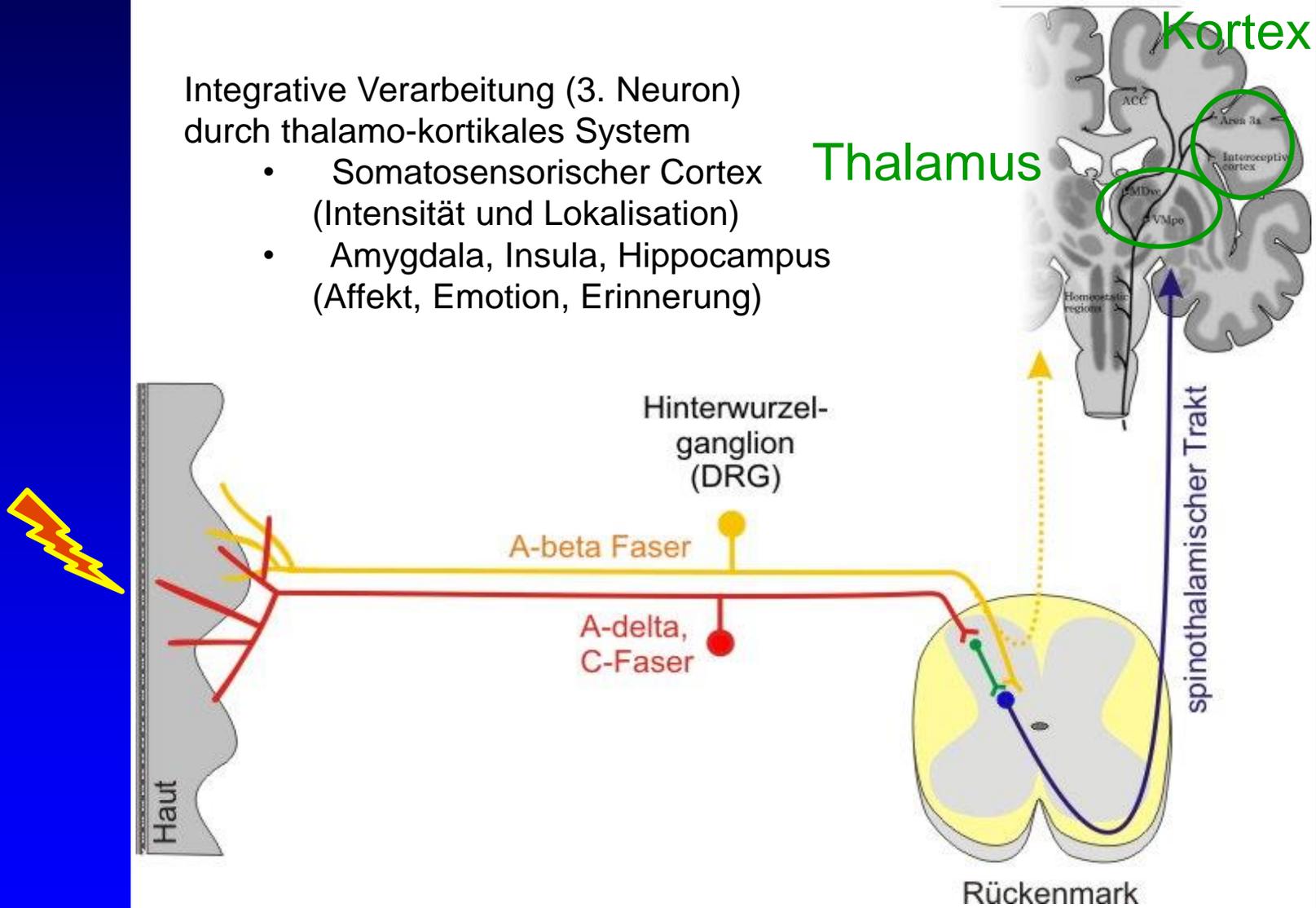
- Erste Umschaltstelle im Rückenmark (Interneurone – Reflexe)
- Reizweiterleitung (2. Neuron) (spinothalamischer Trakt)



Neuronale Signalübertragung

Integrative Verarbeitung (3. Neuron)
durch thalamo-kortikales System

- Somatosensorischer Cortex (Intensität und Lokalisation)
- Amygdala, Insula, Hippocampus (Affekt, Emotion, Erinnerung)



Kortex

Thalamus

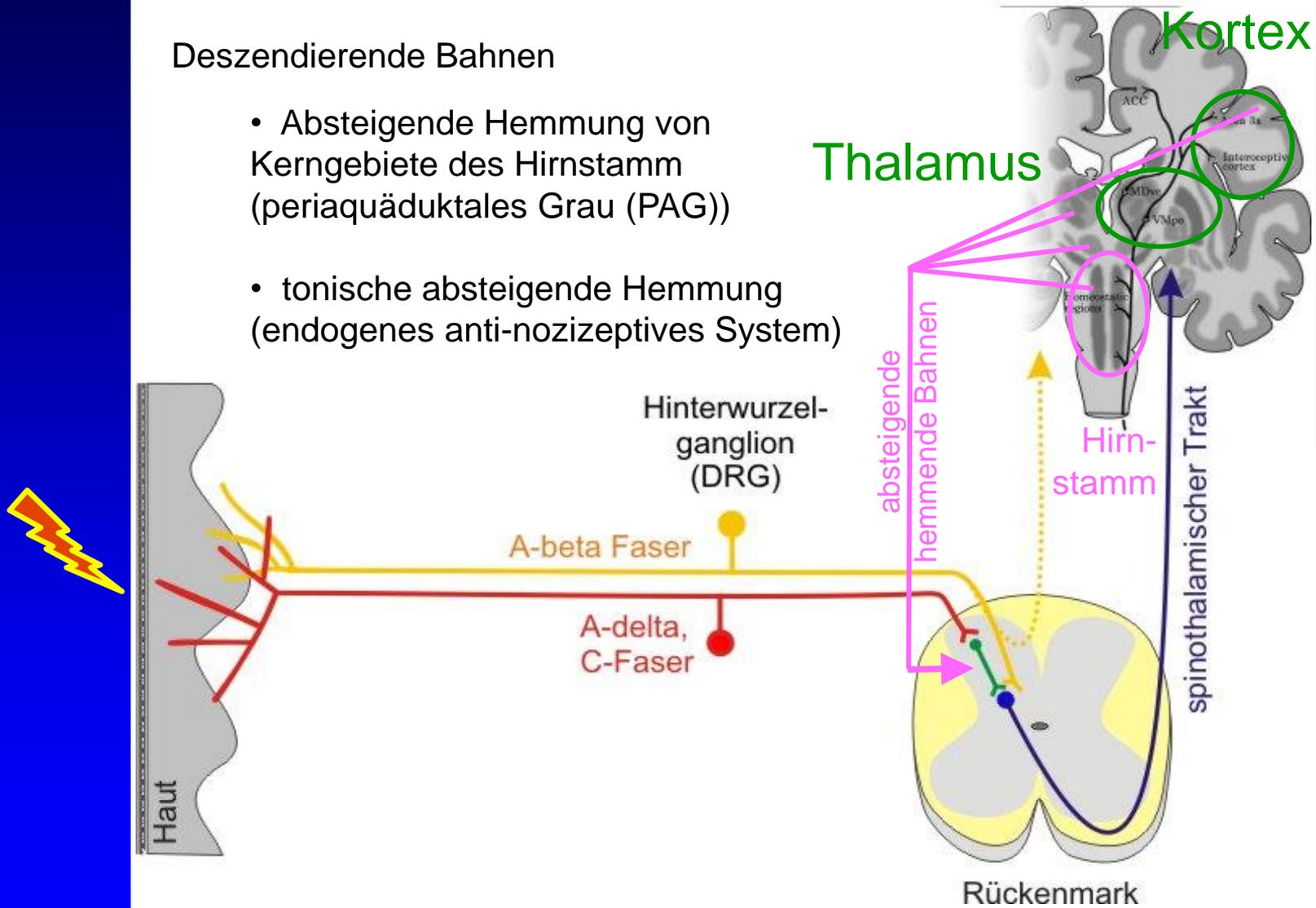
spinothalamischer Trakt

Rückenmark

Neuronale Signalübertragung

Deszendierende Bahnen

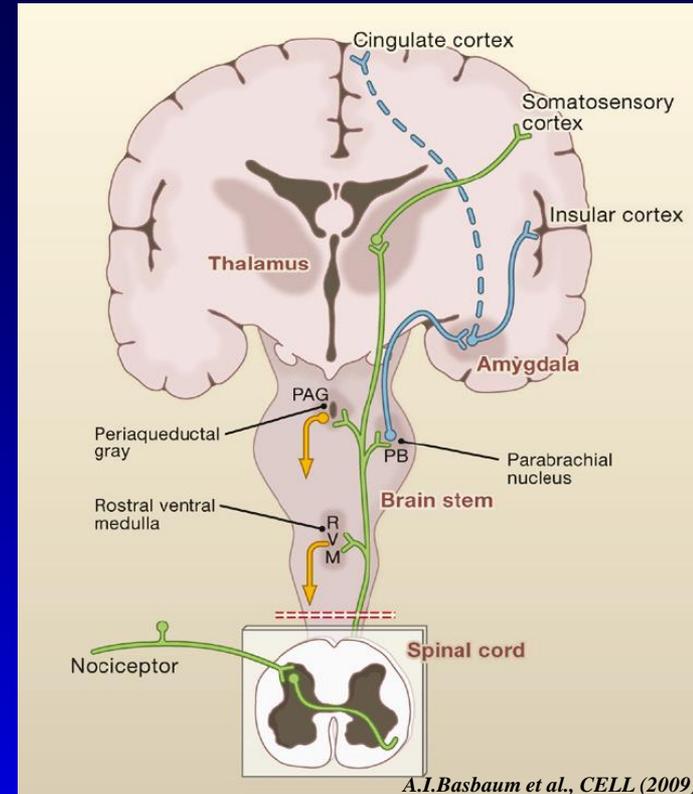
- Absteigende Hemmung von Kerngebiete des Hirnstamm (periaquäduktales Grau (PAG))
- tonische absteigende Hemmung (endogenes anti-nozizeptives System)



Deszendierende Hemmung

➤ **Zentrale Rolle: periventrikuläres (periaquäduktales) Höhlengrau (PAG)**

- Input aus Hypothalamus, Amygdala und Inselrinde (Freisetzung von β -Endorphin)
- Hohe Dichte an Opioidrezeptoren
- PAG projiziert auf Raphe-Kern (Serotonin)
- Hemmung von „wide-dynamic-range“ (WDR) Neuronen und indirekte Hemmung spinaler Interneurone (tonische Hemmung, physiologisch nicht-opioiderg)



➤ **PAG unabhängige (segmentale) Schmerzhemmung**

- Aktivierung hemmender (spinaler) Interneurone (TENS -- „transkutane elektrische Nervenstimulation“ *high frequency / low intensity* -- *low frequency / high intensity*)
- schmerzhaftes Gegenirritation (ehem. DNIC - „diffuse nox. inhibitory control“, heute CPM – conditioned pain modulation)
- Stress-Analgesie (kurzfristig, Endorphin-Ausschüttung)

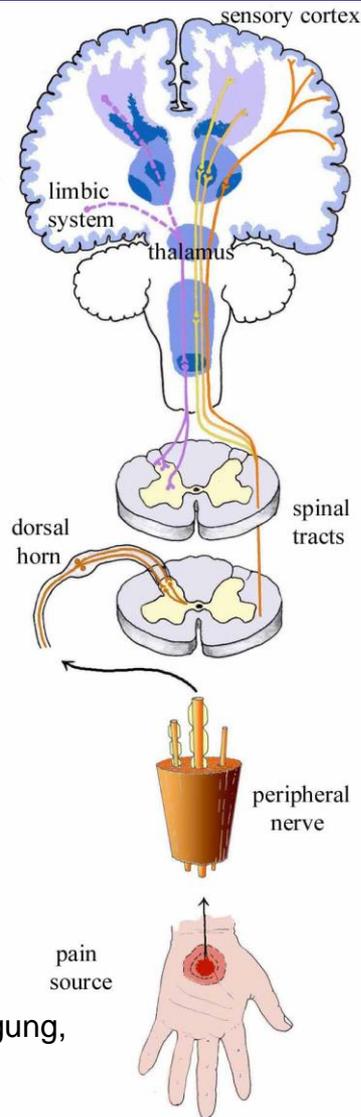
Lokalisation,
diskriminative
und affektive
Prozesse

Verschaltung
auf neuronale
Kerngebiete

Synaptische
Übertragung

Axon,
Ionen-Kanäle

Nozizeptive
Nervenfasern-
endigung,
Sensibilisierung



Cortex

Kleinhirn

koordinierte
Abwehrreaktionen

Limbisches System

Endogene Schmerz-
hemmung

Thalamus
opticus

Formatio
reticularis

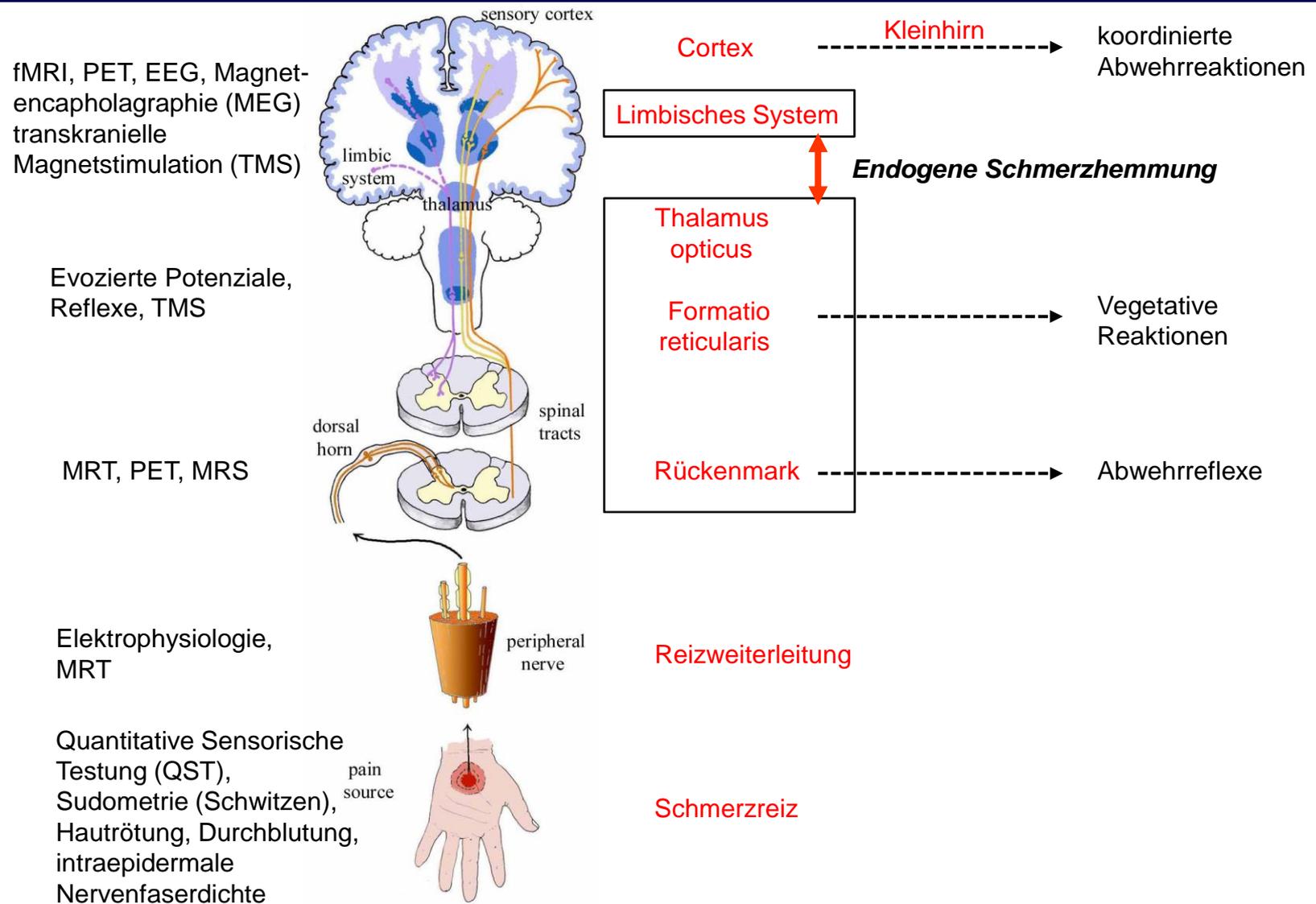
Vegetative
Reaktionen

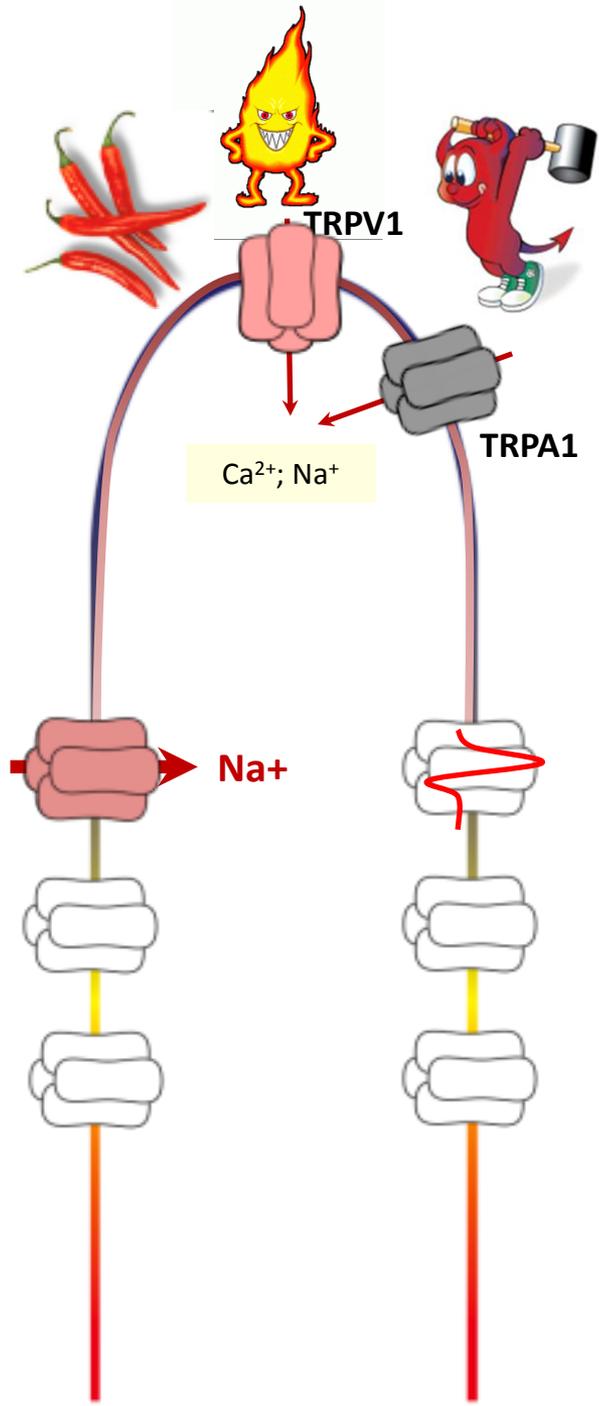
Rückenmark

Abwehrreflexe

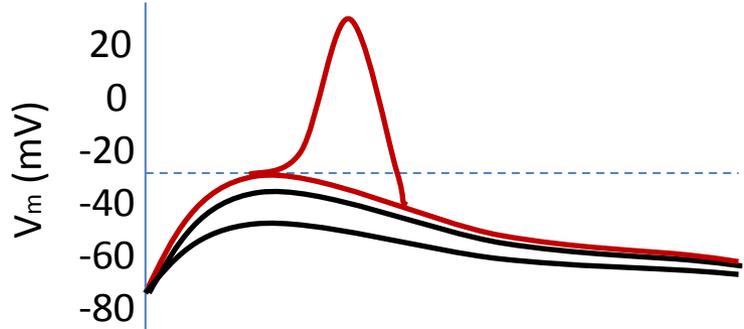
Reizweiterleitung

Schmerzreiz





TRANSDUKTION



TRANSFORMATION

WEITERLEITUNG

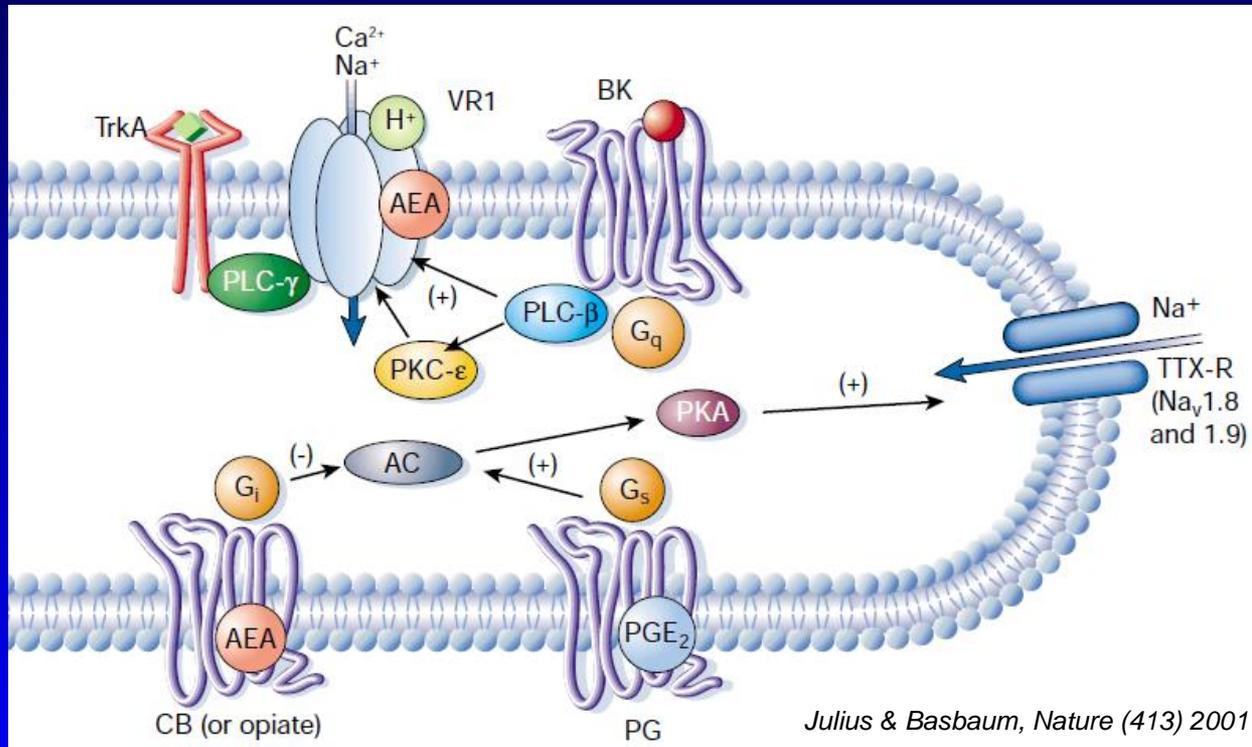
Periphere (akute) Nozizeptor-Sensibilisierung



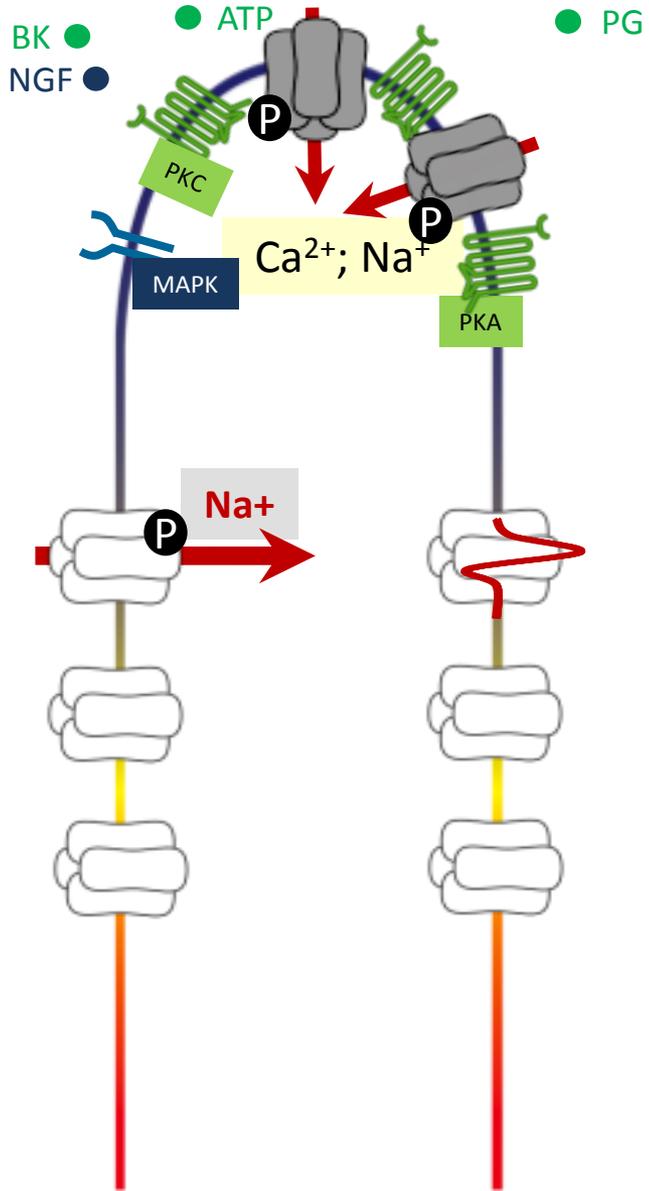
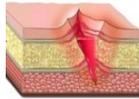
- *Absenkung der Erregungsschwelle*
→ gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber nicht-noxischer Reize (z.B. Wärme, leichte Berührung)
- *Übererregbarkeit auf überschwellige Reize*
→ Überempfindlichkeit auf potentiell noxische Reize (Hitze, Kratzen, Nadelstiche etc.)

HYPERALGESIE

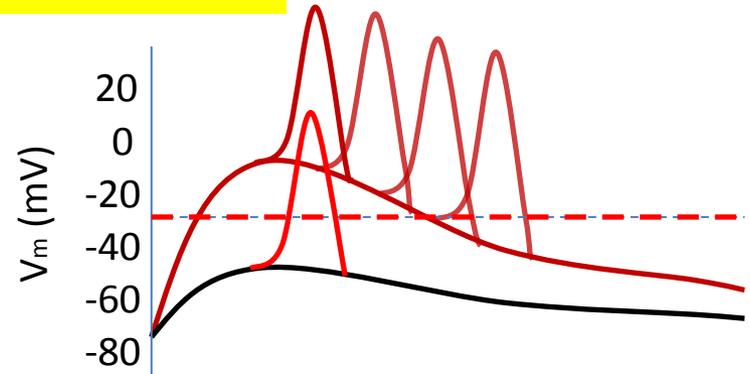
Gesteigerte Erregbarkeit peripherer Neurone



- Phosphorylierung (Protein-Kinasen) von Ionenkanälen (z.B. Natriumkanal *via* Protein-Kinase A) oder Rezeptorproteinen (z.B. Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1) *via* Protein-Kinase C)

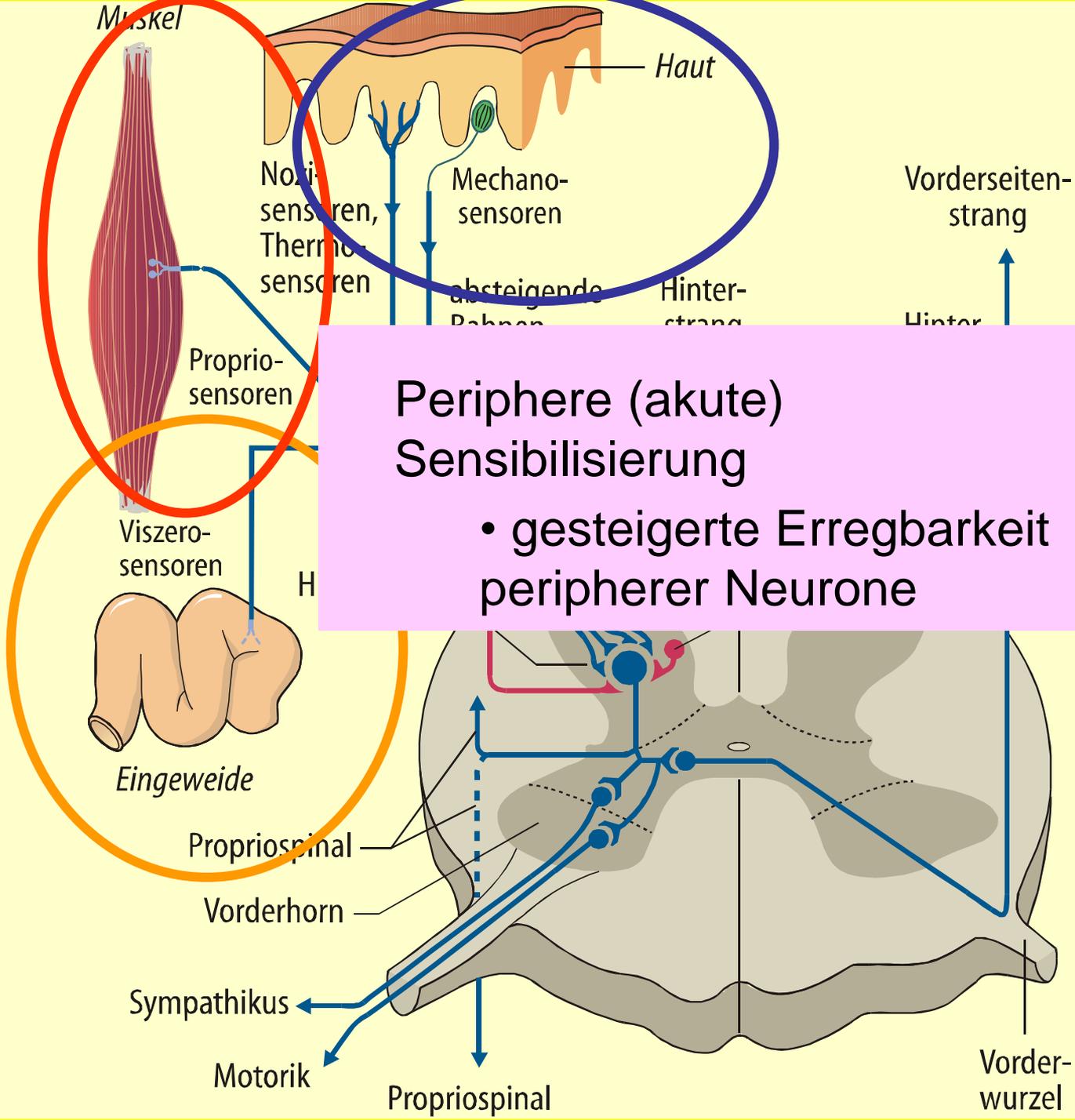


TRANSDUKTION



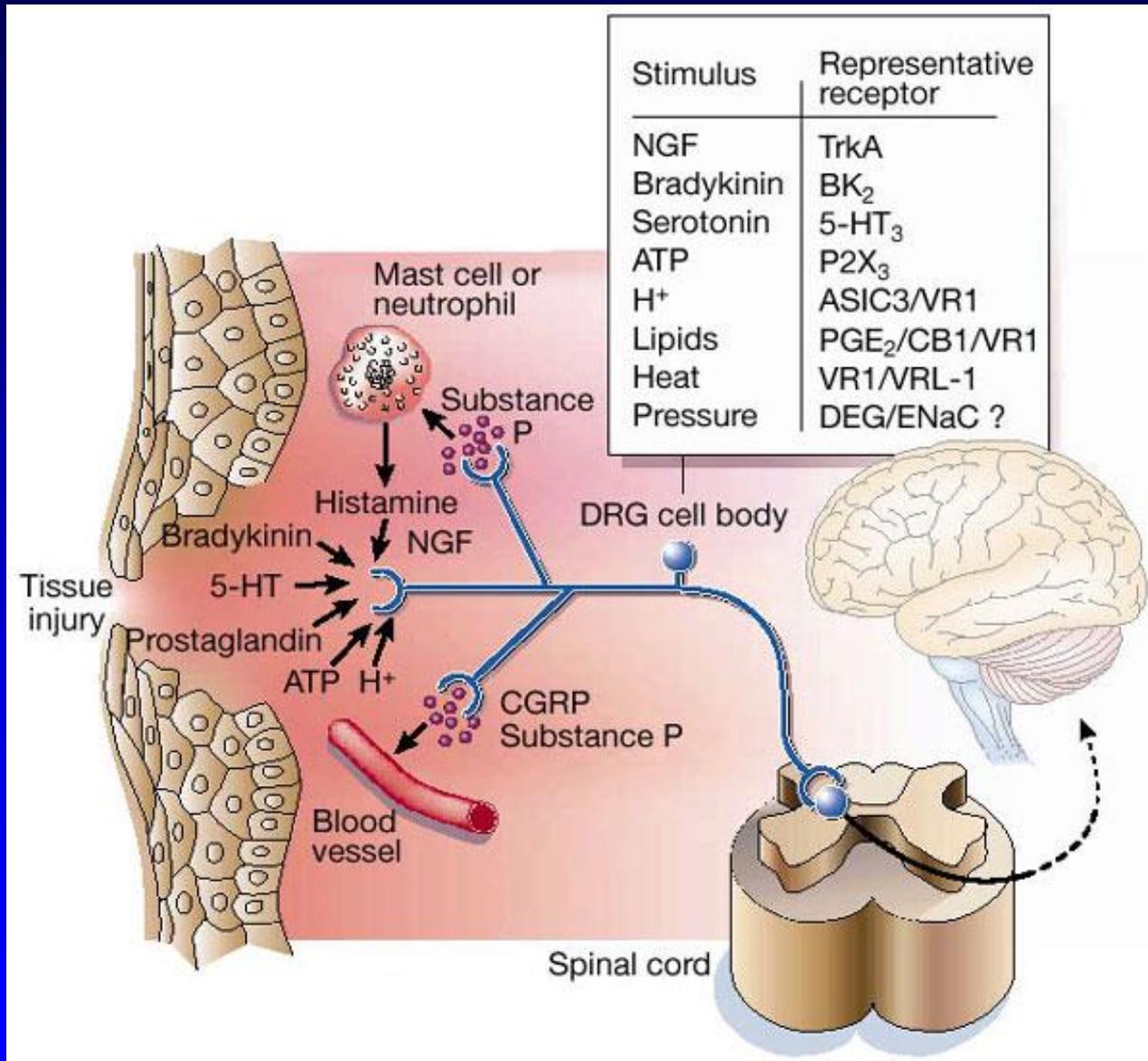
TRANSFORMATION

WEITERLEITUNG



Periphere (akute) Sensibilisierung

- gesteigerte Erregbarkeit peripherer Neurone



Periphere (akute) Sensibilisierung

-- gesteigerte Erregbarkeit peripherer Nozizeptoren --

Allgemein:

Entzündungen (MS, Guillain-Barré, ALS, CIDP...)
schädigen das Nervensystem

→ **Funktionseinschränkung**

Im Hinblick auf Schmerz:

Entzündungen erhöhen die Empfindlichkeit der Nozizeptoren

→ **Funktionssteigerung**

Empfindlichkeit wird so **angepasst**, dass die Nozizeptoren
die **veränderte Belastungsgrenze der Gewebe** signalisieren!

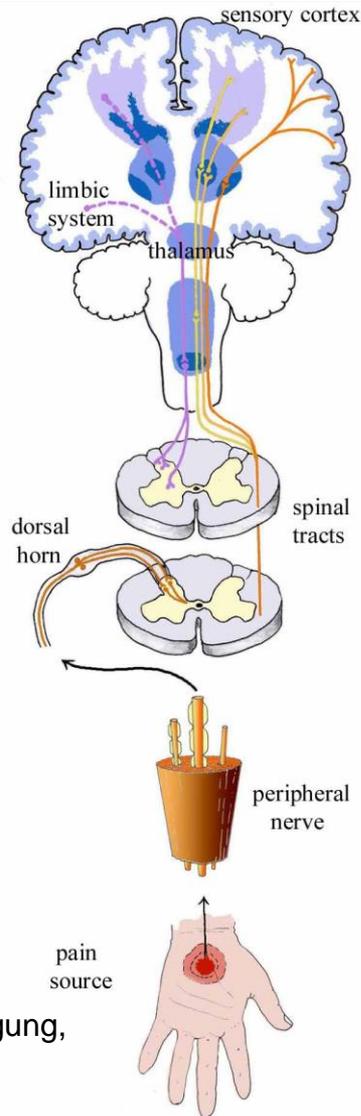
Lokalisation,
diskriminative
und affektive
Prozesse

Verschaltung
auf neuronale
Kerngebiete

Synaptische
Übertragung

Axon,
Ionen-Kanäle

Nozizeptive
Nervenfasern-
endigung,
Sensibilisierung



Cortex

Kleinhirn

koordinierte
Abwehrreaktionen

Limbisches System

Endogene Schmerz-
hemmung

Thalamus
opticus

Formatio
reticularis

Vegetative
Reaktionen

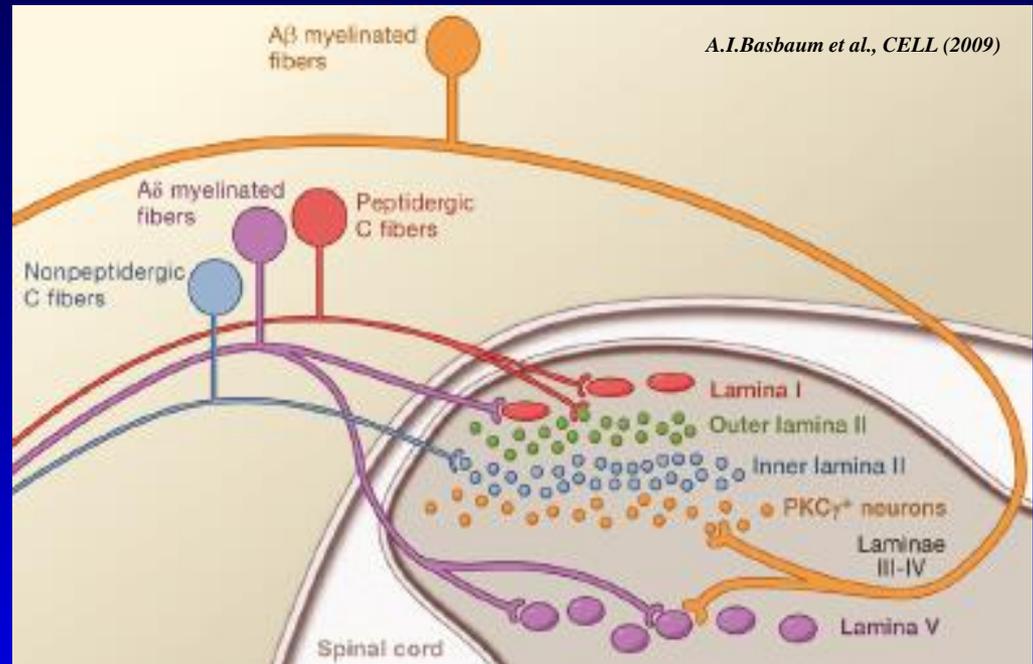
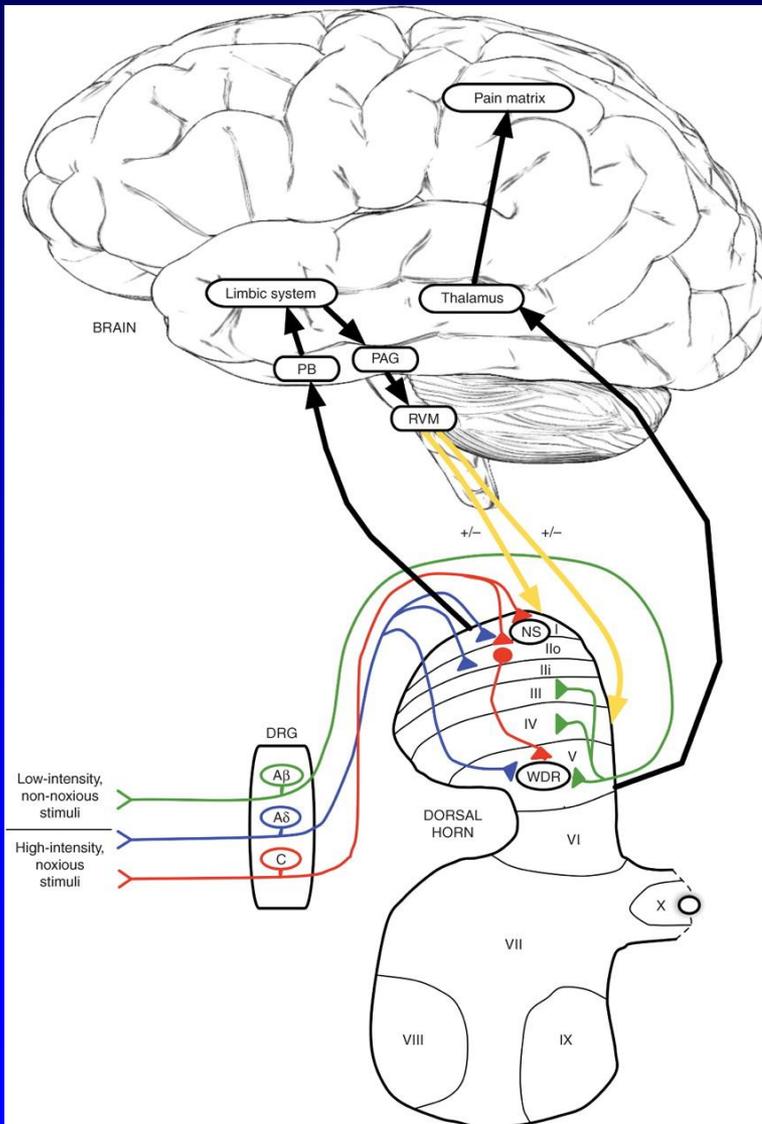
Rückenmark

Abwehrreflexe

Reizweiterleitung

Schmerzreiz

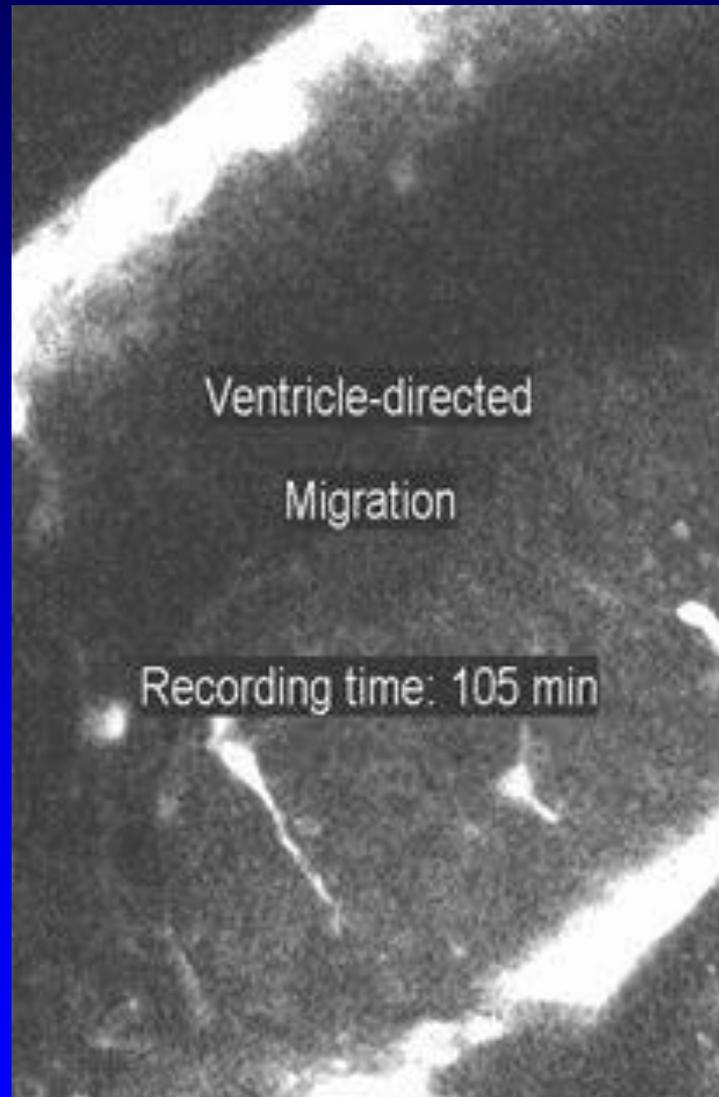
Zentrale synaptische Verschaltung



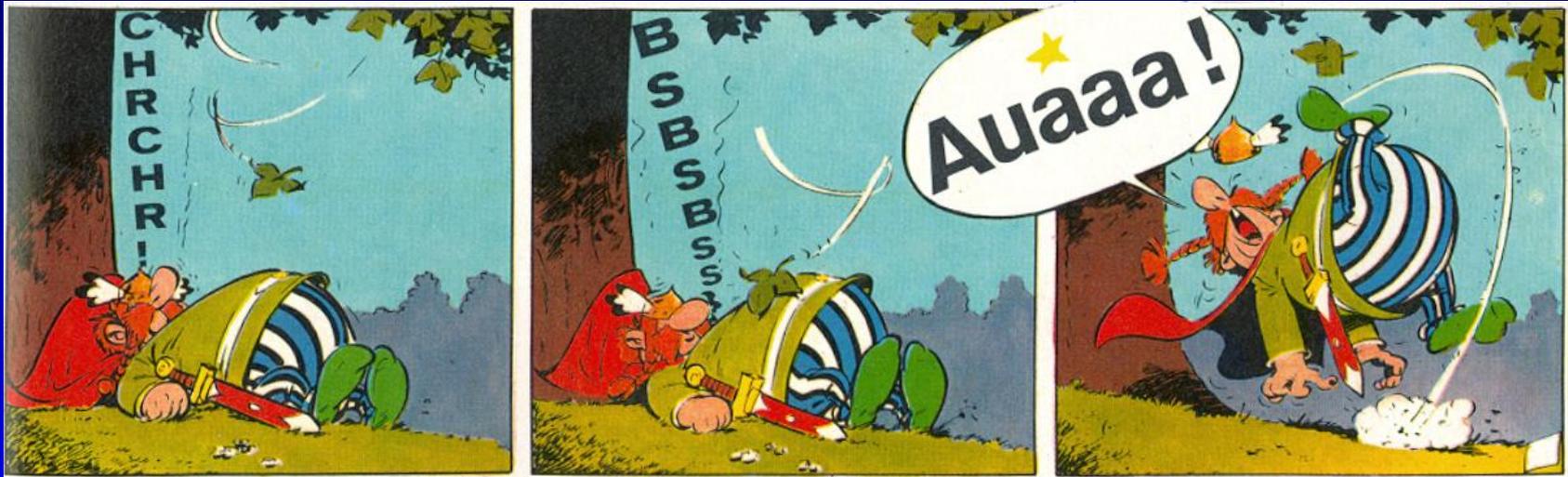
A.I. Basbaum et al., CELL (2009)

- *Lamina I*: Input C- und A-delta Faser
- *Lamina II (Substantia Gelatinosa)*: C-Faser Input und (erregende) Interneurone
- *Lamina III und IV*: nicht-noxischer Input von A-beta Fasern

Strukturelle und funktionelle Plastizität



Allodynie: Schmerz auf nicht-noxische (Berührungs-) Reize



Gosciny et al. Asterix 1978

- (periphere) Aktivierung nicht-nozizeptiver Neurone ($A\beta$ -Fasern)
- (zentrale) Wahrnehmung von Schmerz ($A\delta$ - und C-Fasern)

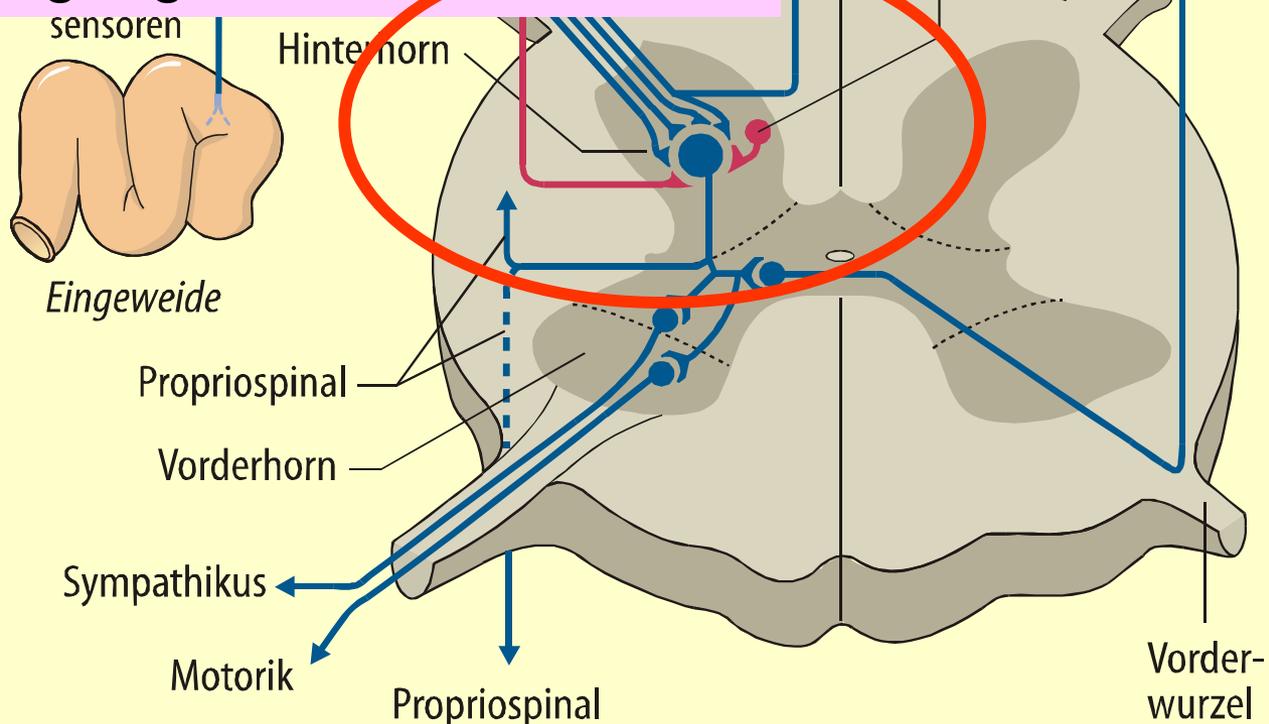
➤ Sensibilisierung spinaler Neurone

Zentrale Sensibilisierung

- gesteigertes Antwortverhalten der Hinterhorn-Neurone
- reduzierte Erregungsschwelle

Überempfindlichkeit auf nicht-noxische Reize

Übererregbarkeit auf überschwellige (potenziell noxische) Reize



Periphere und zentrale Sensibilisierung

Nozizeptor-Sensibilisierung
am Ort der Schädigung:

➤ Primäre Hyperalgesie

- thermisch (TRPV1)
- mechanisch (?)
- chemisch

Überempfindlichkeit in der
Umgebung der Schädigung:

➤ Sekundäre Hyperalgesie
(z.B. Allodynie)

- nur mechanisch (!)
(leichte Berührung oder
punktförmiger (spitzer) Reiz)

- Sensibilisierung spinaler
Neurone nach massiver C-
Faserreizung (abhängig vom
Akutschmerz – keine Allodynie
nach Anästhesie)

Entzündung und chronischer Schmerz

Analog zum Sonnenbrand
werden viele chronische Schmerzen
durch **lokale Entzündungen** initiiert.

aber

anders als bei Sonnenbrand, ist die
**Entzündungsaktivität nicht immer
parallel zur Schmerzhaftigkeit.**

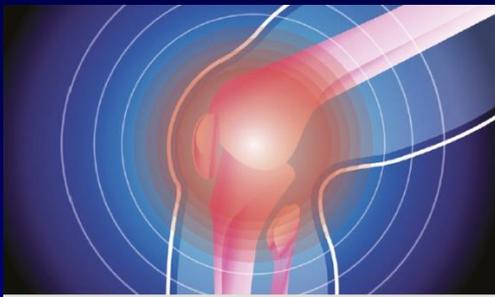
Beispiel: Entzündung der Bauchspeicheldrüse

- Nur schmerzhaft wenn der Rezeptor für Nervenwachstumsfaktor (NGF) erhöht ist (trkA)

- Gesteigerte Innervation
- Mikroskopische Zerstörung der Nervenscheiden
- **Erhöhte Expression von trkA und NGF**
- **trkA Expression korreliert mit dem Schmerz (Frequenz und Intensität)**
- **Entzündungsintensität identisch zwischen Patienten mit und ohne Schmerz**

Anti-NGF Therapie

(Pfizer, Lilly, Janssen, Abbott, Astra Zeneca, Regeneron, Johnson & Johnson)



Drug developers reboot anti-NGF pain programmes

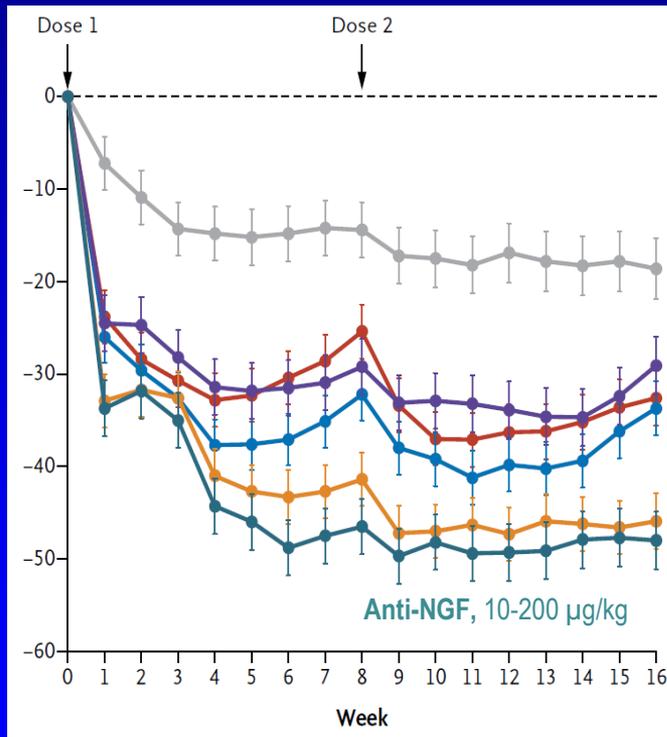
Pfizer, Eli Lilly, Janssen and Regeneron are advancing a promising class of analgesic drugs, hoping to put concerns around autonomic dysfunction and joint destruction behind them.

- Klinische Studie Phase III (*Tanezumab*[®])

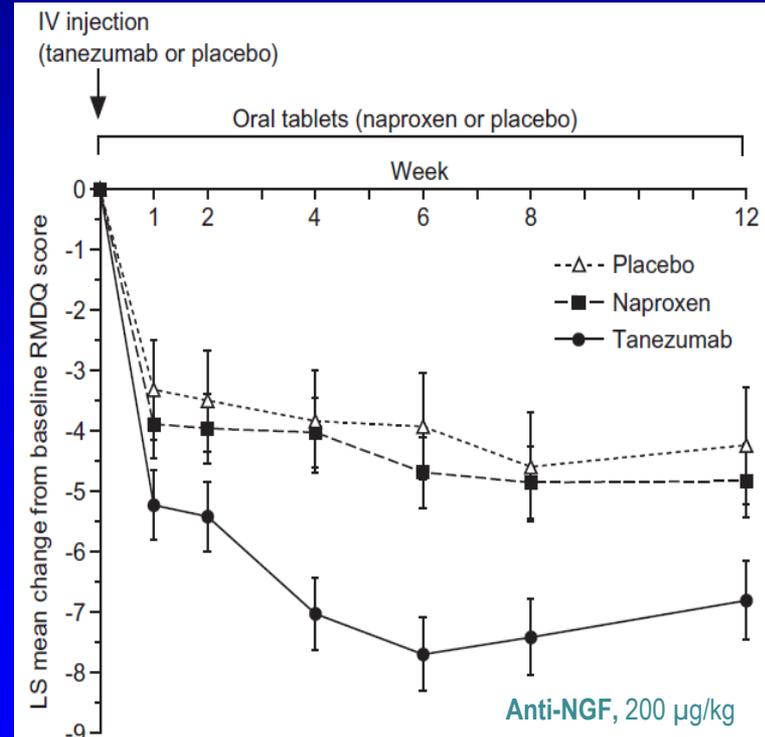
-- Osteoarthritis --

-- chronischer Rückenschmerz --

Bewegungsschmerz
(Änderung in %)



N. Lane et al. (2010); *New Eng. J. Med.*; Vol 363, pp 1521



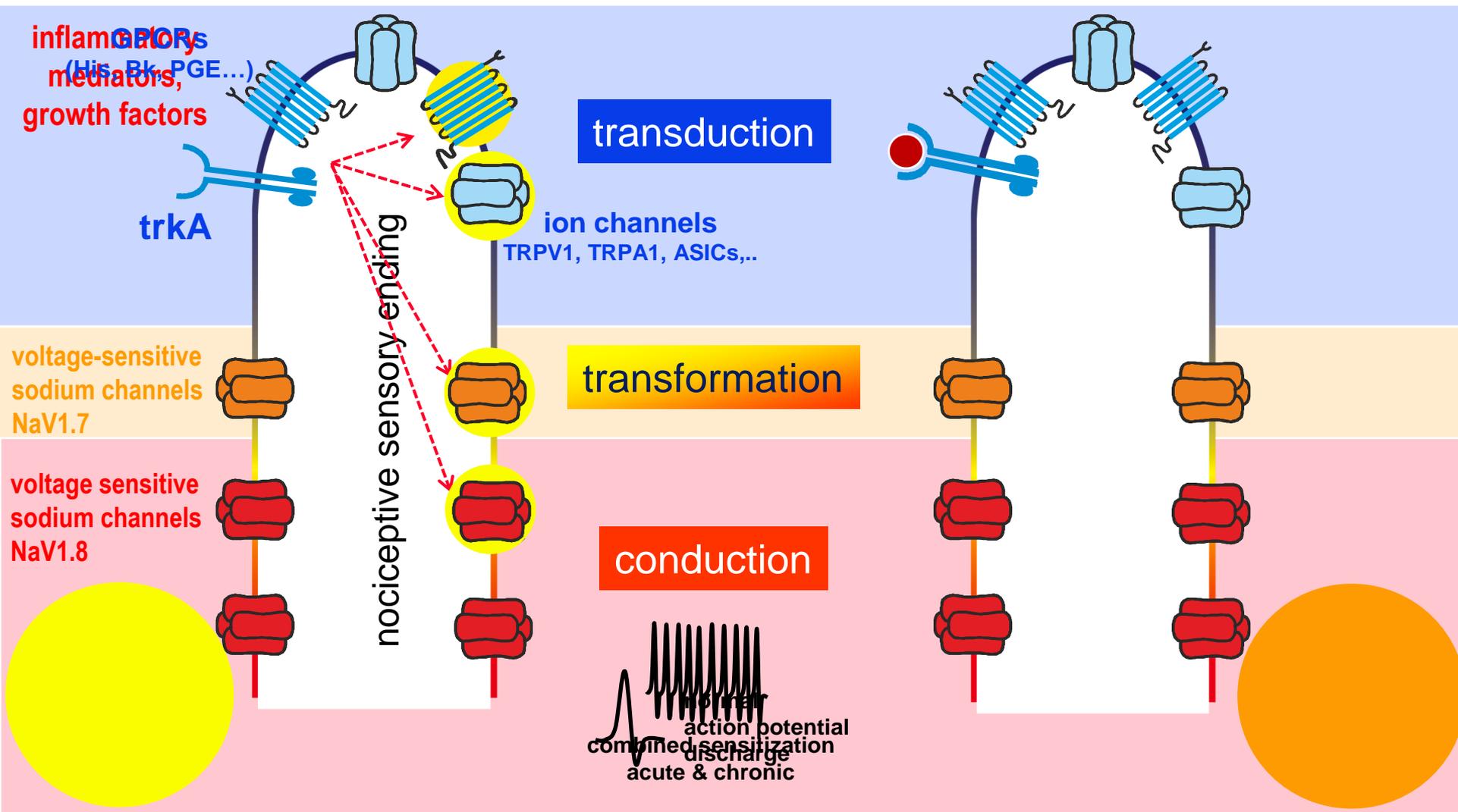
N. Katz et al. (2011); *PAIN*; Vol 152, page 2248-58

Sensibilisierung peripherer nozizeptiver Endigungen

acute:

chronic:

nerve growth factor NGF



Spezifische Nervenfasern für spezifische Empfindungen und spezifische Reaktionen ?

Externe Bedrohung

- Lokalisierte mechanische Belastung, Scherkräfte, noxische Hitze: ***Polymodale Nozizeptoren***
- Erfrierung: ***Kalt-Nozizeptoren***

Wegziehen !

Interne Bedrohung

- Chemische Reize (Übersäuerung, Entzündungsmediatoren): ***Chemo-Nozizeptoren***
(“stumme” Nozizeptoren)

Schonen/Schützen !

- Lokalisierte schädigende Reize der Epidermis (Milben etc.): ***Prurizeptoren***

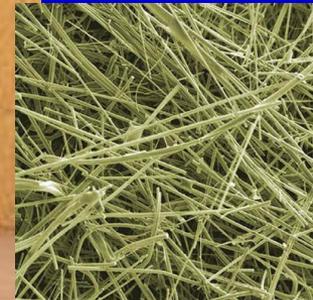
Kratzen !

Drohende Schädigungen



Schnelle Reaktion wichtig !
→ dünn myeliniserte Nozizeptoren

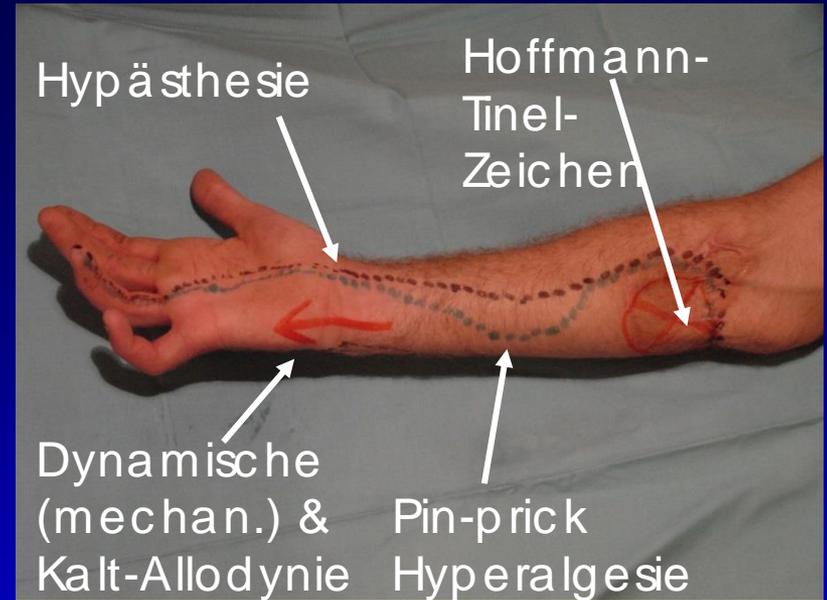
Punktuelle oberflächliche Schädigung der Haut



Reaktionszeit unkritisch !
→ unmyeliniserte Nozizeptoren

Komplexes klinisches Bild neuropathischer Schmerzen

- **Nervenfaser-unspezifische (multimodale) Beschwerden** (z.B. Allodynie trotz Hypästhesie)
- **Phänotyp nicht durch spezifische Nervenfaserstimulation induziert** (z.B. keine sek. Hyperalgesie durch polymodale Nozizeptoren)



Schlüsselprobleme Klinik -/- Grundlagenforschung

Symptome / Beschwerden der Patienten	Neurophysiologische Grundlage
Spontanschmerz	Spontane Entladung von Nozizeptoren
<i>Exzessiver evozierter Schmerz, ggf. mit Nachempfindungen</i>	<i>Überschwellige Kodierung der Aktionspotenziale, ggf. mit Nachentladung</i>
Thermale (De-)sensibilisierung	(De-)sensibilisierte Signal-Transduktion
Pin-prick Hyperalgesie / Touch-Allodynie	Sekundäre mechanische Hyperalgesie

Richtige (Tier-)Modelle für chronisch-neuropathischen Schmerz ?

➤ Läsion peripherer Nerven

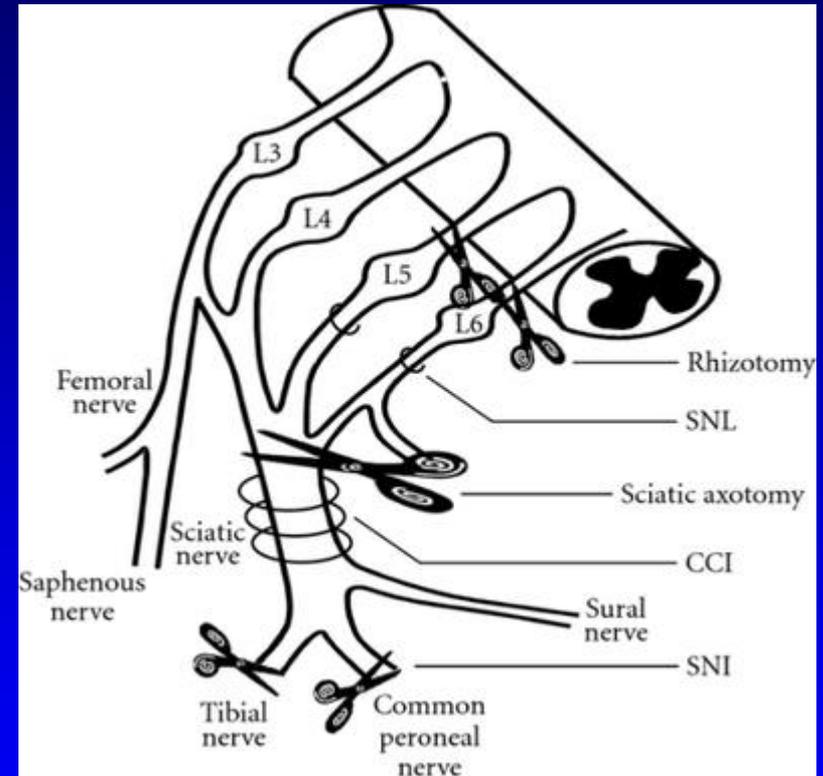
- Kompression
(z.B. spinal nerve ligation (SNL),
chronic constriction injury (CCI))
- Durchtrennung
(z.B. spared nerve injury (SNI),
Axotomie, Rhizotomie)

➤ Chemisch induzierte Neuropathie

- z.B. Vincristine, Cis- oder Oxaliplatin, Streptozotocin STZ (Diabetes)

➤ Virus- oder Tumor-Neuropathie

- z.B. Varicella Zoster Virus



Mechanismus basierte Therapie-Konzepte bei chronisch-neuropathischem Schmerz ?

Beispiel *Aprepitant* (NK-1 Rezeptor (Substanz P) Antagonist)

- Substanz P erstmals 1931 isoliert (*P* Synonym für *Pulver*)
- Als Neurotransmitter 1953 im Hinterhorn identifiziert
- Keine analgetische Wirkung (Migräne, neuropathischer Schmerz) nachgewiesen – heute Antiemetikum (seit 1998er)

Beispiel *Amitriptylin* (trizyklische Antidepressiva)

- 1960 synthetisiert – Markteinführung 1962
- Monoamin-Wiederaufnahmehemmer / Natriumkanalblocker
- Schmerzlinderung unterhalb antidepressiver Dosierung

Beispiel *Pregabalin* (Antikonvulsivum)

- Antiepileptikum 2.ter Generation – Markteinführung 2000
- GABA-Analogon / keine Rezeptorbindung
- Schliesst spannungsabhängige Calciumkanäle (Alpha-2 δ Untereinheit) und verhindert Neurotransmitterfreisetzung

Damals... NGF als Therapie-Option

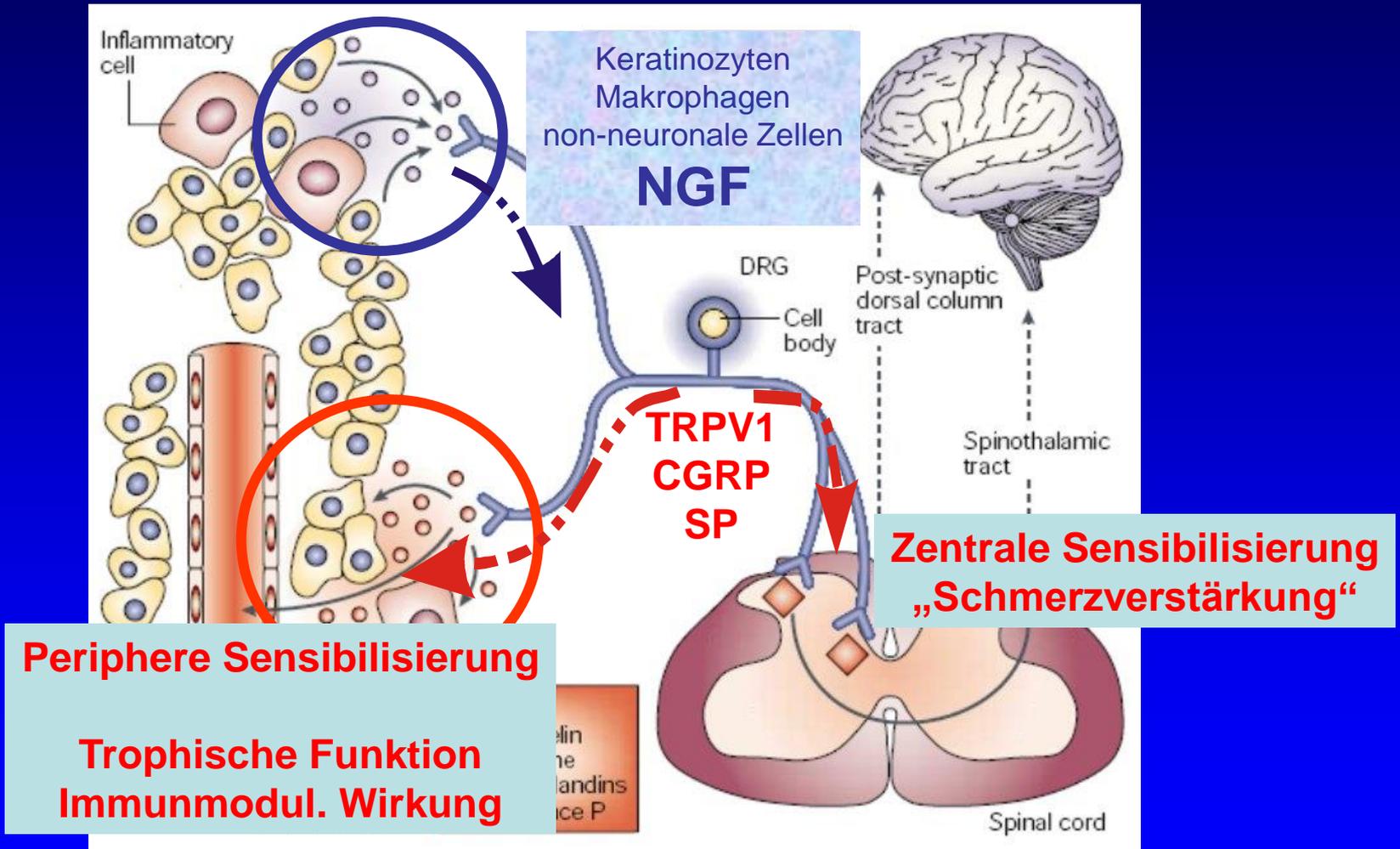
Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy

S.C. Apfel, MD; J.A. Kessler, MD; B.T. Adornato, MD; W.J. Litchy, MD; C. Sanders, PhD; C.A. Rask, MD; and the NGF Study Group*

NEUROLOGY 51 September 1998

- 3 Injektionen/Tag rhNGF (0.1-0.3 μ g/kg); 48 Wochen, 1019 Patienten
- **Hyperalgesie, Injektionsschmerz, Myalgie**

NGF-vermittelte Nozizeptor-Sensibilisierung



adapted from Mantyh et al., Nat.Rev.Cancer (2002)

Heute... anti-NGF als Therapie-Option

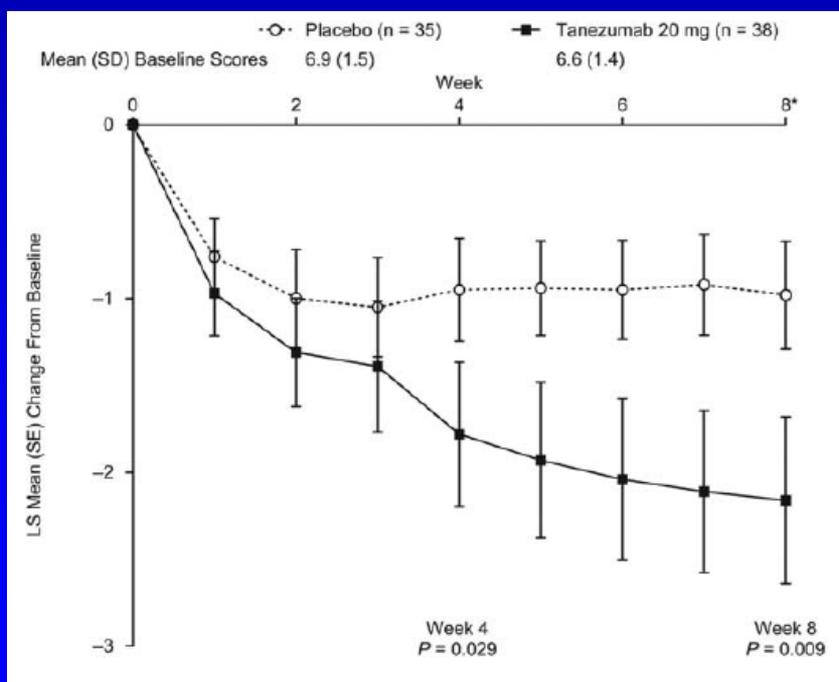
Pain Medicine 2015; 16: 1163–1176
Wiley Periodicals, Inc.

NEUROPATHIC PAIN SECTION

Original Research Article

Exploring the Role of Tanezumab as a Novel Treatment for the Relief of Neuropathic Pain

Candace Bramson, MD,*
David N. Herrmann, MBBCh,[†] William Carey, MD,*
David Keller, PhD,* Mark T. Brown, MD,*
Christine R. West, PhD,*
Kenneth M. Verburg, PhD,* and Peter J. Dyck, MD[‡]



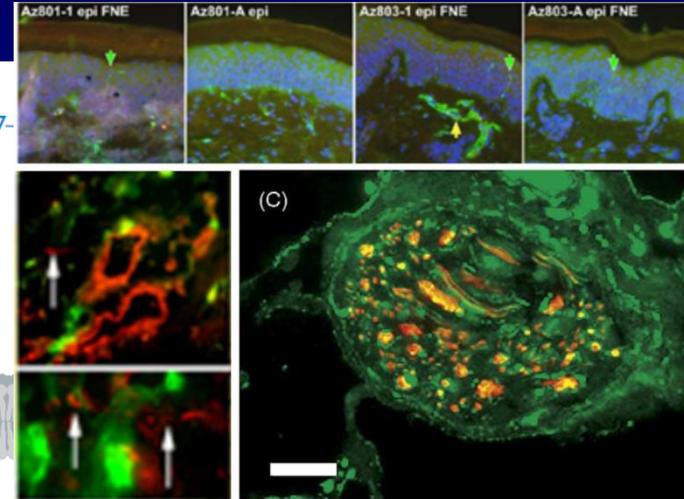
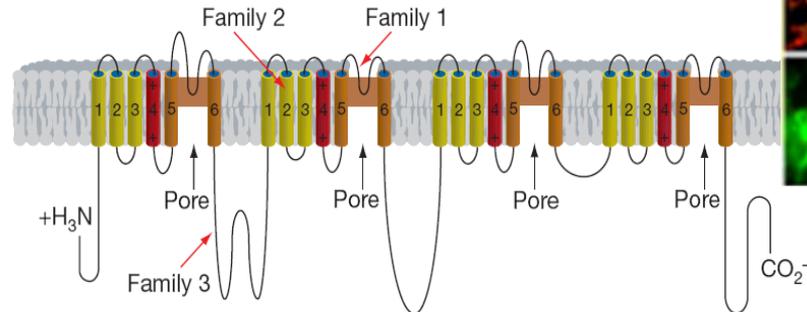
Generierung und forcierte Weiterleitung der Aktionspotentiale – Schlüssel für chronische Schmerzen ?

doi:10.1093/brain/awh514

Brain (2005), 128, 1847-

Gain-of-function mutation in $Na_v1.7$ in familial erythromelalgia induces bursting of sensory neurons

S. D. Dib-Hajj,^{1,2,3} A. M. Rush,^{1,2,3}
L. Marshall¹ and S. G. Waxman^{1,2}



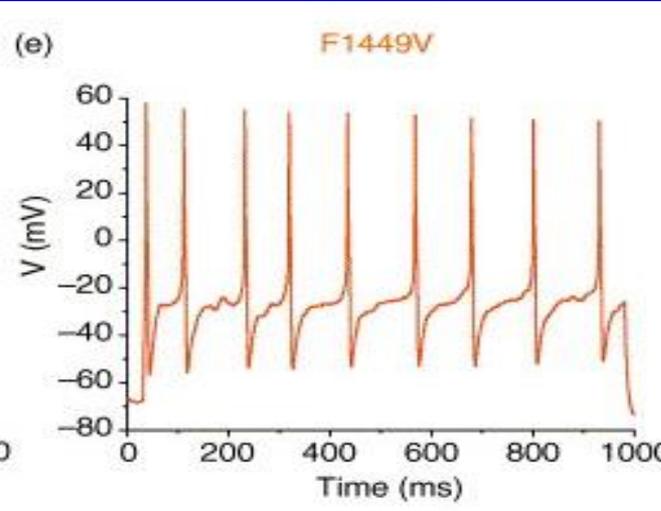
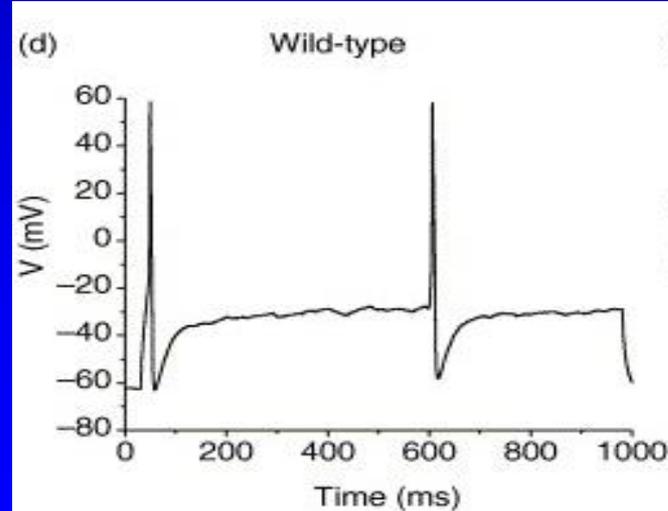
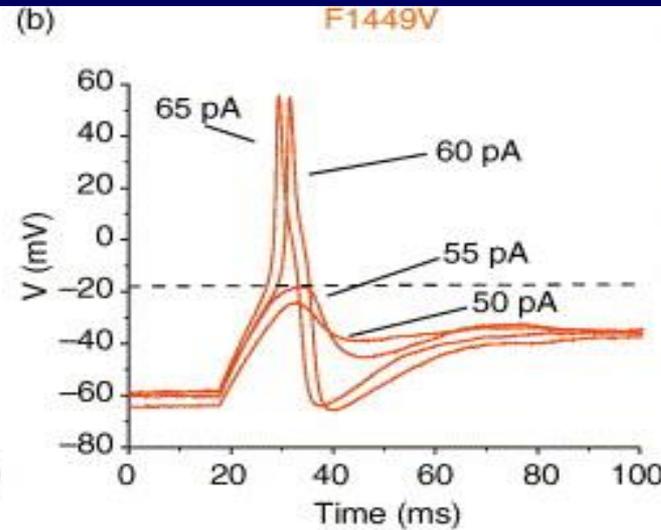
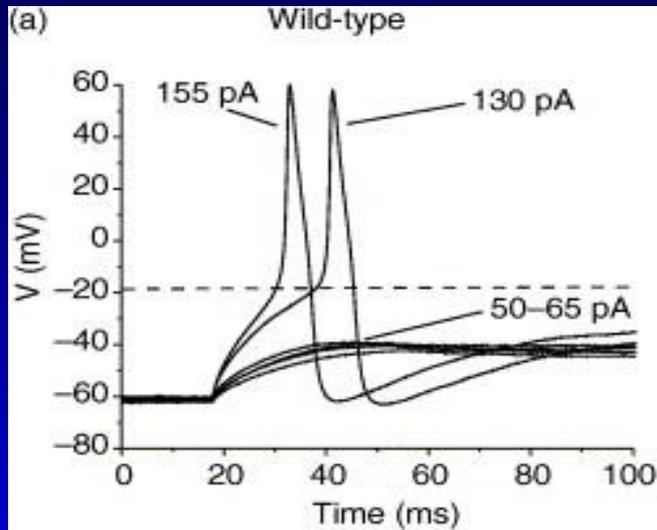
Gain-of-function $Na_v1.8$ mutations in painful neuropathy

Catharina G. Faber^{a,1}, Giuseppe Lauria^{b,1}, Ingemar S. J. Merkies^{a,c,1}, Xiaoyang Cheng^{d,e}, Chongyang Han^{d,e}, Hye-Sook Ahn^{d,e}, Anna-Karin Persson^{d,e}, Janneke G. J. Hoeijmakers^a, Monique M. Gerrits^f, Tiziana Pierro^b, Raffaella Lombardi^b, Dimos Kapetis^{b,g}, Sulayman D. Dib-Hajj^{d,e}, and Stephen G. Waxman^{d,e,2}

Departments of ^aNeurology and ^fClinical Genomics, University Medical Centre Maastricht, 6202 AZ Maastricht, The Netherlands; ^bNeuromuscular Diseases Unit and ^gBioinformatics Unit, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Foundation, "Carlo Besta," 20133 Milan, Italy; ^cDepartment of Neurology, Spaarne Hospital, 2130 AT Hoofddorp, The Netherlands; ^dDepartment of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06510; and ^eCenter for Neuroscience and Regeneration Research, Veterans Affairs Medical Center, West Haven, CT 06516

Erythromelalgia $Na_v1.7$ (SCN9A) Mutationen

Verringerte Schwelle für AP-Entstehung



Spontanaktivität von Nozizeptoren bei Patienten mit chronischem Schmerz



PAIN® 153 (2012) 42–55

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Microneurographic identification of spontaneous activity in C-nociceptors in neuropathic pain states in humans and rats

Jordi Serra^{a,b,*}, Hugh Bostock^{a,d}, Romà Solà^{a,b}, Jordi Aleu^{a,b}, Elizabeth García^{a,b}, Barbara Cokic^{a,b}, Xavier Navarro^c, Cristina Quiles^{a,b}

^aNeuroscience Technologies, Parc Científic de Barcelona, Barcelona, Spain

^bDepartment of Neurology, MC Mutua, Barcelona, Spain

^cDepartment of Cell Biology, Physiology and Immunology, Institute of Neurosciences, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

^dSobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, University College London, London, UK



PAIN® 153 (2012) 2040–2047

IASP®

High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy

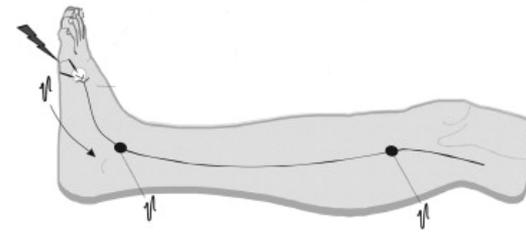
Inge Petter Kleggetveit^{a,1}, Barbara Namer^{b,1}, Roland Schmidt^c, Tormod Helås^a, Michael Rückel^b, Kristin Ørstavik^a, Martin Schmelz^d, Ellen Jørum^{a,*}

^aSection of Clinical Neurophysiology, Department of Neurology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway

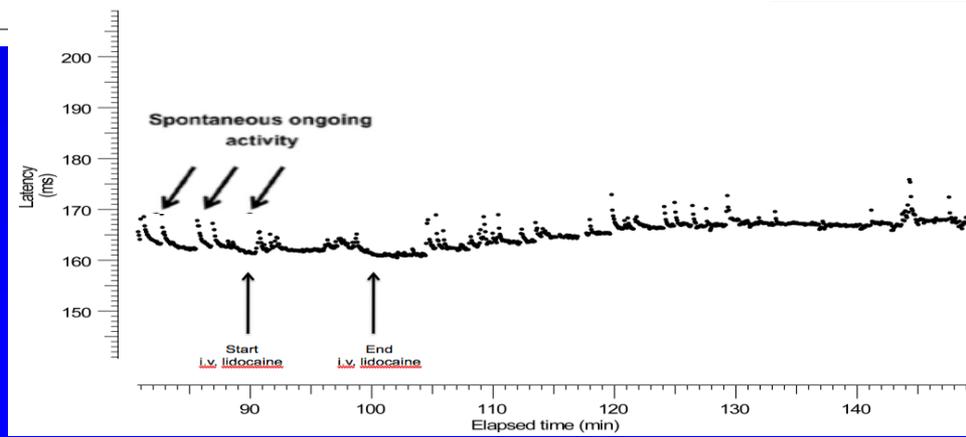
^bDepartment of Physiology and Experimental Pathophysiology, University of Erlangen/Nürnberg, Erlangen, Germany

^cDepartment of Clinical Neurophysiology, University Hospital, Uppsala, Sweden

^dDepartment of Anesthesiology and Operative Intensive Care, Mannheim, Heidelberg University, Germany



- Insbesondere „stumme“ (CMI)-Nozizeptoren betroffen
- Erhöhte Expression axonaler Natriumkanäle (NaV1.8)



Spezifische Natriumkanal-Blocker therapeutische Option neuropathischer Schmerzen ?

- Im Prinzip “Ja” ...



Article

Analgesic Effects of GpTx-1, PF-04856264 and CNV1014802 in a Mouse Model of Nav1.7-Mediated Pain

Jennifer R. Deuis^{1,2}, Joshua S. Wingerd¹, Zoltan Winter³, Thomas Durek¹, Zoltan Dekan¹, Silmara R. Sousa¹, Katharina Zimmermann³, Tali Hoffmann³, Christian Weidner³, Mohammed A. Nassar⁴, Paul F. Alewood¹, Richard J. Lewis¹ and Irina Vetter^{1,2,*}

Received: 25 January 2016; Accepted: 10 March 2016; Published: 17 March 2016

Abstract: Loss-of-function mutations of Nav1.7 lead to congenital insensitivity to pain, a rare condition resulting in individuals who are otherwise normal except for the inability to sense pain, making pharmacological inhibition of Nav1.7 a promising therapeutic strategy for the treatment of pain. We characterized a novel mouse model of Nav1.7-mediated pain based on intraplantar injection of the scorpion toxin OD1, which is suitable for rapid *in vivo* profiling of Nav1.7 inhibitors. Intraplantar injection of OD1 caused spontaneous pain behaviors, which were reversed by co-injection with Nav1.7 inhibitors and significantly reduced in Nav1.7^{-/-} mice. To validate the use of the model for profiling Nav1.7 inhibitors, we determined the Nav selectivity and tested the efficacy of the reported Nav1.7 inhibitors GpTx-1, PF-04856264 and CNV1014802 (raxatrigine). GpTx-1 selectively inhibited Nav1.7 and was effective when co-administered with OD1, but lacked efficacy when delivered systemically. PF-04856264 state-dependently and selectively inhibited Nav1.7 and significantly reduced OD1-induced spontaneous pain when delivered locally and systemically. CNV1014802 state-dependently, but non-selectively, inhibited Nav channels and was only effective in the OD1 model when delivered systemically. Our novel model of Nav1.7-mediated pain based on intraplantar injection of OD1 is thus suitable for the rapid *in vivo* characterization of the analgesic efficacy of Nav1.7 inhibitors.

- “...aber...”

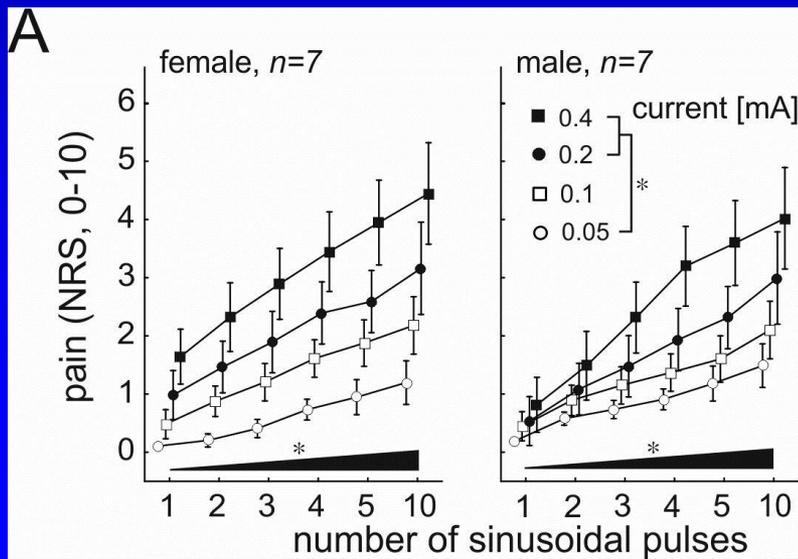
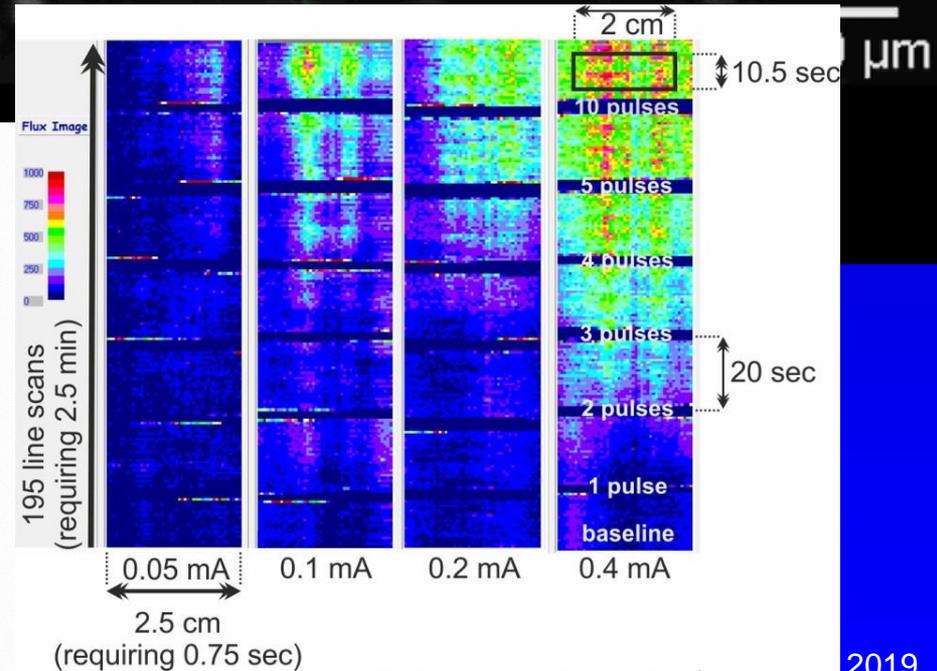
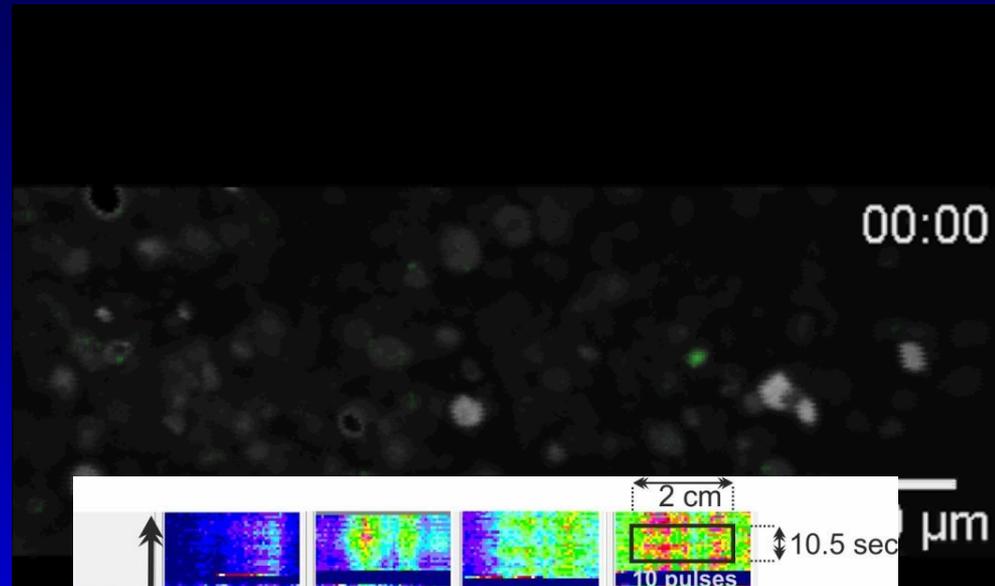
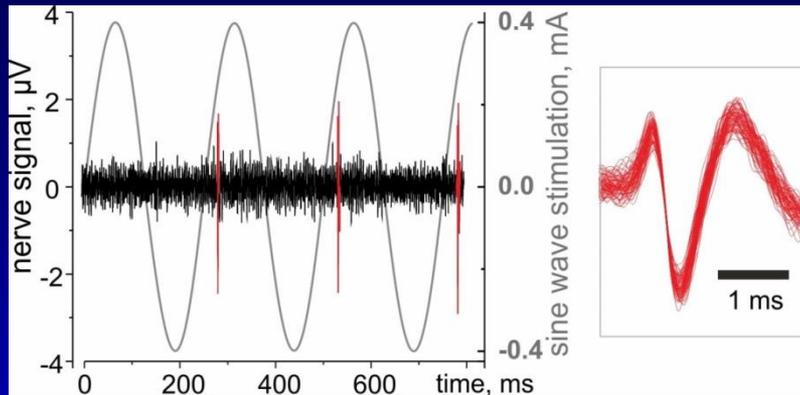
Selektivität ?

Wirksamkeits-Nachweis ?

Problematik der selektiven C-Nozizeptor Stimulation

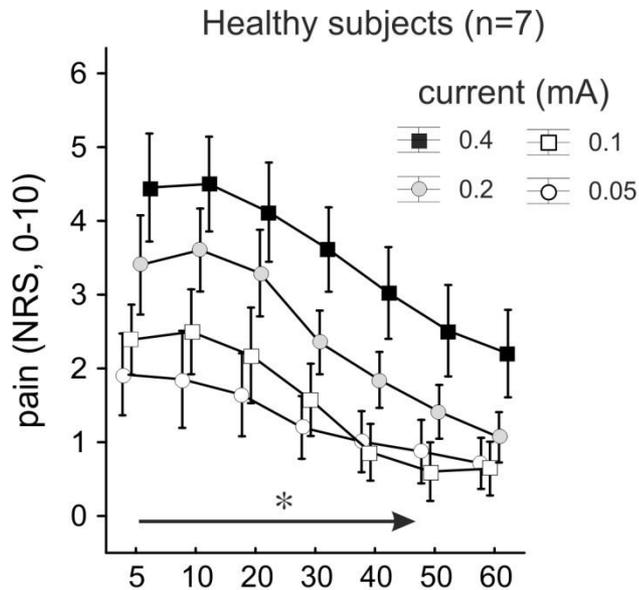
- Erregbarkeits-Schwelle:
 - “polymodale” CM-Nozizeptoren >> A-delta Fasern
 - “stumme” CMi-Nozizeptors >> “polymodale” CM-Nozizeptoren
 - Überschwellige C-Faser Aktivierung stimuliert auch A-delta Fasern
 - A-delta Faser Antwort beeinflusst C-Nozizeptor Erfassung
-
- Gewährleistung der Ionen-Kanal Spezifität bei Stimulation
-
- Klinisch (neuropathischer Schmerz):
 - “intrinsische” C-Nozizeptor Entladung (z.B. Maximalfrequenz)
 - “andauernde” C-Nozizeptor Antwort (z.B. Nachentladung)

C-Faser Stimulation durch langsam depolarisierende Reize



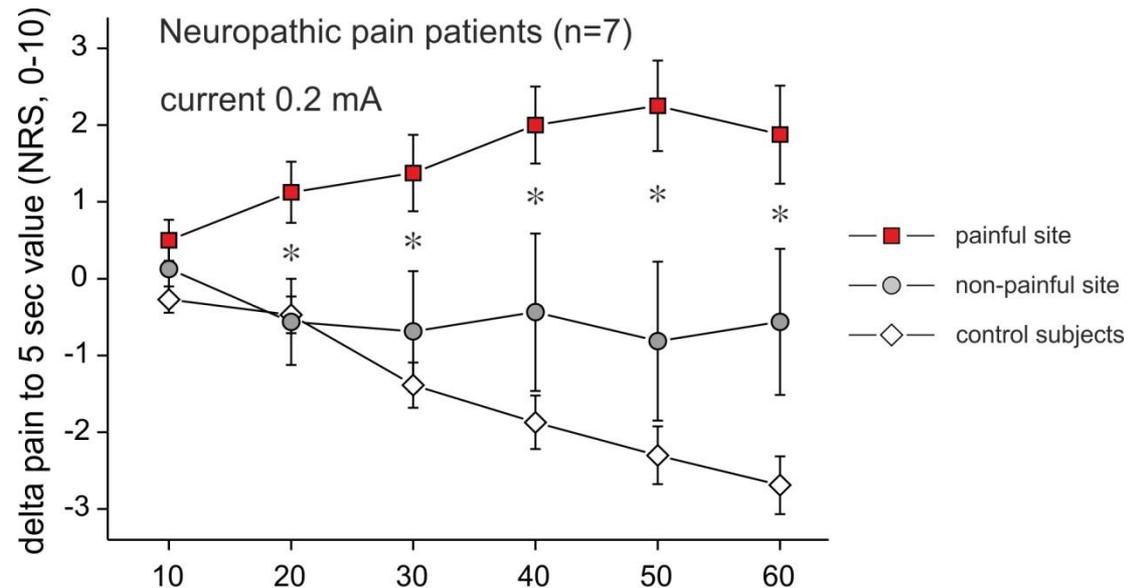
C-Faser Stimulation durch langsam depolarisierende Reize

Kontinuierliche Sinus-Stimulation



continuous sinusoidal stimulation (time, sec)

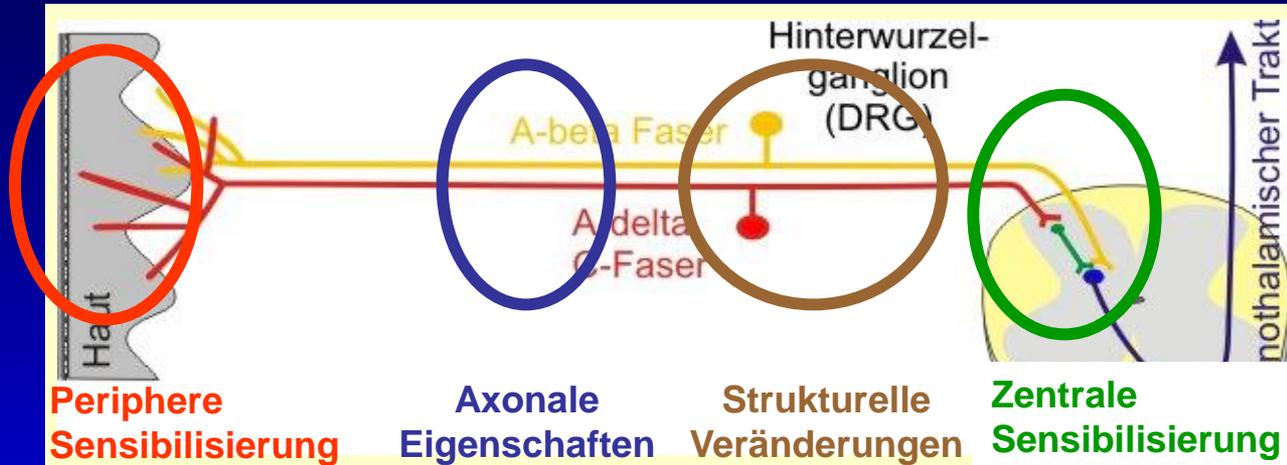
❖ Nozizeptor Addaptation bei gesunden Probanden



continuous sinusoidal stimulation (time, sec)

❖ Keine Nozizeptor Addaptation bei Patienten !

Modulationsmöglichkeiten – therapeutische Perspektiven



Funkt. Nachweis

- | | | | |
|--|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • akut | <ul style="list-style-type: none"> • akut / chronisch | <ul style="list-style-type: none"> • sub-akut / chronisch | <ul style="list-style-type: none"> • sub-akut / chronisch: |
| Sens. Schwellen | Elektr. Schwellen | ? | Allodynie |
| Mechan., Therm. | Frequenz- | | Pin-prick Hyperalgesie |
| Sensibilisierungen | abhängigkeit | | |
| Obj. Meßparameter | Spontanaktivität | | |

Pharmakol. Modulation

TRPV1-Antagonist
(AMG517, SB 705498,
GRC6211, NGD8243)
anti-NGF ?

• NaV 1.7/1.8
Inaktivatoren

• NaV 1.7/1.8
• anti-NGF
• TRPV1-Antag.?

• anti-NGF
(z.B. Tanezumab)
• CGRP-Antagonist
(MK 0974 – Phase III)

Zusammenfassung

- *Schmerz: Signal-Transduktion und -Transformation*
- *Akute (periphere) Sensibilisierung*
Entz.-Mediatoren, Rezeptorfunktion, troph. Faktoren
- *Sub-chronische / chronische (zentrale) Sensibilisierung*
troph. Faktoren, abnorme funkt. Signalweiterleitung
- *Pathologische Prozesse (nozizeptiv, neuropathisch)*
trophische Faktoren (peripher und zentral),
Veränderung der Expressionsmuster (DRG),
abnorme Signaltransduktion (Rückenmark, Cortex)
- *Therapeutische Konzepte*
Antagonisten (z.B. NGF (Tanezumab), TRPV1, CGRP)
selektive Ionen-Kanal Blocker (NaV1.7, NaV1.8)