

Pathophysiologie und Therapie bei neuropathischen Schmerzen

Neuropathische Schmerzen sind definiert als Schmerzen durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems (1). Bei der Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen stehen in den letzten Jahren insbesondere Veränderungen von Ionenkanälen im Zentrum. Auch eine erbliche Ursache für neuropathische Schmerzen ist wahrscheinlich häufiger, als bisher angenommen wurde.

.....
CLAUDIA SOMMER

Die Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (International Association for the Study of Pain, IASP) definiert neuropathische Schmerzen als Schmerzen, die durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems bedingt sind (1). Neuropathischer Schmerz kann aufgrund einer solchen Läsion im schmerzleitenden System selbst über die akute Schädigung hinaus persistieren und somit zur eigenständigen chronischen Erkrankung werden. Die Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen umfasst ein komplexes und redundantes System von neuronalen Verbindungen und Molekülen, das nur langsam verstanden wird. Die neuroanatomischen Veränderungen umfassen eine Kombination aus peripheren und zentralen Adaptations- und Maladaptationsmechanismen, die molekularen Veränderungen sind vielfältig und umfassen Veränderungen sowohl in pro- als auch in antinozizeptiven Systemen. Im Fokus stehen in den letzten Jahren Veränderungen von Ionenkanälen, die Regulation von Zytokinen, Chemokinen und ent-

zündlichen Peptiden, Veränderungen in der Expression von Cannabinoiden, TRP-Kanälen und NMDA-Rezeptoren.

Spontanaktivität

Normalerweise entstehen Schmerzen, wenn Nozizeptoren (C-Fasern und A-delta-Fasern) via Stimulation ihrer Rezeptoren und Ionenkanäle durch einen adäquaten Reiz erregt werden und durch Membrandepolarisation eine fortgeleitete elektrische Aktivität produzieren. Unter pathologischen Bedingungen kann solche Aktivität auch «spontan», ohne speziellen Stimulus an den Rezeptoren oder in den Axonen selbst, entstehen. Dies nennt man Spontanaktivität oder ektope Aktivität (*Abbildung 1*). Ektope Aktivität kann auf verschiedenen Ebenen des Nervensystems entstehen. Dies ist experimentell in zahlreichen Tiermodellen gezeigt worden, auch durch neurophysiologische Einzelfaserableitungen an Patienten und gesunden Versuchspersonen (2). Vor allem die Untergruppe der mechanoinsensitiven C-Fasern scheint für die Spontanaktivität verantwortlich zu sein (3). Die Ursache der Spontanaktivität liegt in einem veränderten Gleichgewicht der Ionenkanalaktivität. Die Depolarisierung der Axonmembran erfolgt durch einen Einwärtsstrom von positiv geladenen Natriumionen, vermittelt durch die Öffnung von spannungsabhängigen Natriumkanälen. Das negative Ruhepotenzial wird später nach Inaktivierung der Natriumkanäle beziehungsweise Aktivierung spannungsabhängiger Kaliumkanäle wieder erreicht. Somit kann eine vermehrte Erregbarkeit der Membran vereinfacht betrachtet durch mangelnde Inaktivierung von Natriumkanälen bedingt sein oder durch unzureichende Aktivierung von Kaliumkanälen. Im humanen Genom sind 10 Gene bekannt, die für verschiedene spannungsabhängige Natriumkanäle kodieren (SCN1A–SCN11A). Die Proteine wurden in der einheitlichen Nomenklatur Nav (= spannungsabhängiger Natriumkanal) 1.1 bis 1.9 genannt (4). Im Nervensystem unterscheidet man zwischen Natriumkanälen, die durch das Pufferfischgift Tetrodotoxin (TTX) blockierbar sind, und solchen, die durch TTX nicht blockierbar sind. Es gibt Bestrebungen, durch Antagonisierung von solchen Natriumkanälen, die spezifisch auf Nozizeptoren exprimiert werden, selektive und nebenwirkungsarme Analgetika zu entwickeln. Von besonderem Interesse sind hierbei der Kanal Nav 1.7 und die TTX-resistenten Kanäle Nav 1.8 und Nav 1.9 (5). Mit der Entdeckung von Mutationen im Gen für Nav 1.7 bei der Erythromelalgie, einer Erkrankung mit sehr starken Brennschmerzen bei Erwärmung und Belastung, und bei der Erkrankung mit paroxysmalen extremen Schmerzen (PEPD)

Merksätze

- ❖ **Neuropathische Schmerzen sind per Definition bedingt durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems.**
 - ❖ **Neben spontanen Schmerzen und Parästhesien kommt es häufig zu evozierten Schmerzen (Hyperalgesie oder Allodynie) durch Sensibilisierung afferenter Neurone.**
 - ❖ **Als potenzielle Medikamente werden unter anderen Substanzen untersucht, die antagonistisch auf an der Schmerzgenese beteiligte Natriumkanäle wirken.**
-

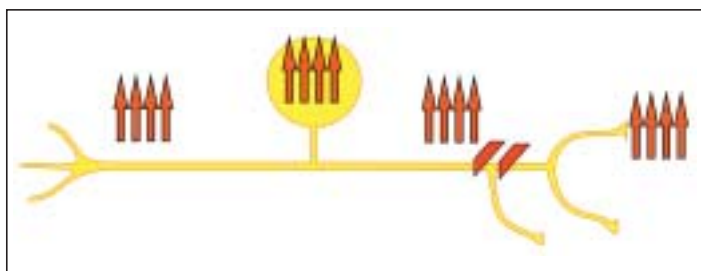


Abbildung 1: Schematische Darstellung von Spontanaktivität an einem geschädigten primär afferenten Neuron: Die Spontanaktivität (Pfeile) kann an den Rezeptoren, im Verlauf des Axons oder am Spinalganglion entstehen.

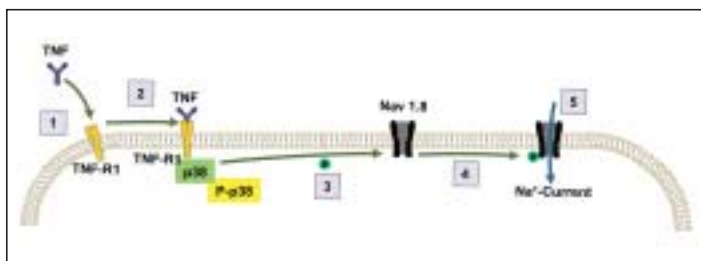


Abbildung 2: Beispiel für einen Mechanismus der Sensibilisierung: Ein Zytokin wie TNF (1) kann durch Bindung an seinen Rezeptor (2) Proteinkinasen aktivieren (3, hier ist die Phosphorylierung der p38-MAP-Kinase gezeigt), welche Natriumkanäle phosphorylieren (4), was wiederum den Natriumeinstrom verstärkt (5).

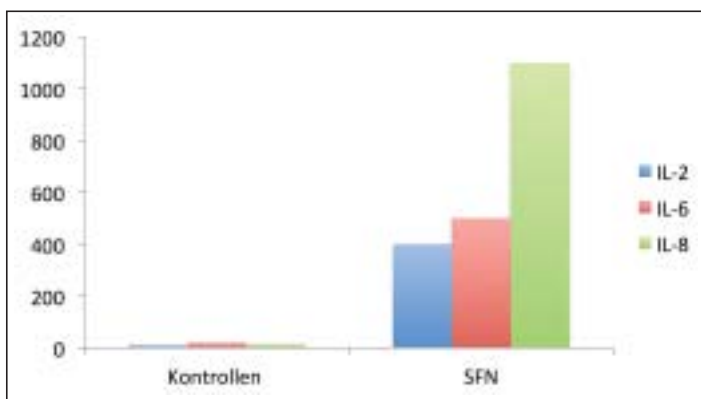


Abbildung 3: Beispiel für eine mögliche Sensibilisierung der Nozizeptoren bei Patienten mit Small-fiber-Neuropathie (SFN): In der betroffenen schmerzhaften Haut von Patienten mit längenabhängiger SFN ist die Expression von proinflammatorischen Interleukinen (IL) deutlich erhöht (Darstellung der relativen Genexpression, modifiziert nach [12]).

wurden erstmals Natriumkanalmutationen als Ursache von erblichen Schmerzkrankungen identifiziert (6). Auch bei einigen Patienten mit idiopathischer schmerzhafter Small-fiber-Neuropathie wurden Nav-1.7- und kürzlich auch Nav-1.8-Mutationen identifiziert. Eine erbliche Ursache für neuropathische Schmerzen ist somit wahrscheinlich häufiger, als bisher angenommen wurde.

Periphere Sensibilisierung

Neben spontanen Schmerzen und Parästhesien treten bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen häufig evozierte Schmerzen auf, wie die verstärkte Wahrnehmung schmerz-

hafter Reize (Hyperalgesie) oder die Wahrnehmung von Schmerz bei normalerweise nicht schmerzhaften Reizen (Allodynie). Diese Phänomene erklärt man zum Teil durch Sensibilisierung der afferenten Neurone. Sensibilisierung bedeutet, dass eine geringere Depolarisation nötig ist, um ein Aktionspotenzial zu initiieren, und dass somit die Schwelle für die Auslösung eines Aktionspotenzials herabgesetzt ist. Zudem können dann überschwellige Reize eine vermehrte Antwort hervorrufen, das heißt, die Reiz-Antwort-Funktion ist nach links verschoben.

Substanzen, die eine Sensibilisierung afferenter Neurone bewirken können, sind Entzündungsmediatoren oder Nervenwachstumsfaktoren. Diese können nach Nervenläsion in Schwann-Zellen oder einwandernden Makrophagen produziert oder aus C-Faser-Endigungen freigesetzt werden. Die Mediatoren aktivieren membrangebundene Rezeptoren, welche über eine Signaltransduktionkaskade Kinasen wie Proteinkinase A (PKA) und Proteinkinase C (PKC) aktivieren. Diese Kinasen können Natriumkanäle wie Nav 1.8 und Nav 1.9 phosphorylieren und so den Natriumstrom durch die Kanäle fördern (7) (Abbildung 2).

Wichtige Mediatoren nach Nervenläsion sind die proinflammatorischen Zytokine (8). Diese steigen in Nerven nach einer Läsion rasch an (9), und Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF) oder Interleukin-1 (IL-1) können an Nervenfasern in vitro ektope Aktivität auslösen, wobei geschädigte Nervenfasern und deren benachbarte Fasern für TNF sensibilisiert sind (10). Patienten mit schmerzhafter Polyneuropathie haben im Gegensatz zu Patienten mit Neuropathien ohne Schmerzen vermehrt proinflammatorische Zytokinprofile im peripheren Blut (11), und bei bestimmten Formen von Small-fiber-Neuropathie sind Zytokine in der betroffenen, schmerzhaften Haut vermehrt (12) (Abbildung 3).

Auch neurotrophe Faktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung von neuropathischen Schmerzen. Nach Nervenläsion kommt es zunächst zu einer Reduktion des normalerweise von den Endorganen zum Nerv transportierten Nervenwachstumsfaktors (Nerve Growth Factor, NGF), dann jedoch wird NGF vermehrt in Schwann-Zellen produziert. Der neutralisierende NGF-Antikörper Tanezumab war nach ersten Studiendaten ein vielversprechendes Schmerzmedikament (13). In den letzten Jahren sind zahlreiche weitere Moleküle als neuropathische Schmerzen auslösend oder unterhaltend diskutiert worden, wobei die Frage, welches die wirklich relevanten Substanzen oder Rezeptoren sind, noch nicht gelöst ist. Gute Kandidaten und somit auch mögliche Angriffspunkte für neue Pharmaka sind die Rezeptoren der «Transient Receptor Potential Vanilloid»-(TRPV)-Familie, wovon TRPV-1 (Capsaicinrezeptor) am besten erforscht ist (14). Bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie wurde im letzten Jahr das Stoffwechselprodukt Methylglyoxal als zentraler Verursacher von Schmerzen identifiziert (15), wobei ein möglicher Wirkmechanismus die Sensibilisierung von Nav-1.8-Kanälen umfasst. Viele der Mechanismen, die zu neuropathischen Schmerzen beitragen, werden durch die Degeneration von Axonen und die damit einhergehenden Abläufe ausgelöst (Wallerische Degeneration) (16). Substanzen, die zugleich neuroprotektive beziehungsweise regenerationsfördernde wie auch analgetische Eigenschaften haben,

wären somit für die Therapie neuropathischer Schmerzen besonders geeignet.

Zentrale Sensibilisierung

Auch in zentralen Neuronen kann es zu Sensibilisierung kommen (17). Dabei kann die periphere Aktivität die zentralen Umbauvorgänge dynamisch unterhalten. Die erste zentrale Schaltstelle ist das Hinterhorn des Rückenmarks. Dort beeinflussen komplexe Schaltkreise die Informationen, die zu höheren ZNS-Zentren aufsteigen. Der Ausstrom von dort wird auch durch absteigende Systeme, die weitgehend antinozizeptiv sind, aber auch pronozizeptiv sein können, modifiziert.

Eine wichtige Rolle bei der zentralen Sensibilisierung spielen die Glutamatrezeptoren. Glutamat vermittelt seine Wirkungen über drei Typen von Rezeptoren, die ionotropen N-methyl-D-aspartate-(NMDA-) und Non-NMDA-Rezeptoren, sogenannte AMPA/Kainat-Rezeptoren, und die metabotropen Rezeptoren. Für die zentrale Sensibilisierung wird in erster Linie der NMDA-Rezeptor verantwortlich gemacht. Dem Einsatz der NMDA-Rezeptor-Antagonisten in der Praxis stehen ihre psychomimetischen und motorischen Nebenwirkungen entgegen, sodass versucht wird, ähnlich wirksame Substanzen mit günstigerem Nebenwirkungsprofil zu entwickeln. Neben den Neuronen spielt die spinale Mikroglia eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung von neuropathischen Schmerzen. Die spinale Mikroglia wird nach Nervenläsion über die Chemokine Fraktalkin und CCL2 sowie über die Toll-like-Rezeptoren (TRL) aktiviert (18). Aktivierte Mikrogliazellen produzieren vermehrt Entzündungsmediatoren, was die Schmerzkaskade potenziert. Proinflammatorische Zytokine fördern im Rückenmark die Erregbarkeit der Neurone durch exzitatorische, antiinflammatorische Zytokine und durch inhibitorische Neurotransmitter (19). Die Inhibition der Mikrogliaaktivierung, zum Beispiel durch Minozyklin, bewirkt in vielen Schmerzmodellen eine Analgesie; die Übertragung der Befunde in die klinische Praxis ist noch nicht gelungen.

Ein wichtiger inhibitorischer Transmitter im Rückenmark mit prä- und postsynaptischer Wirkung ist die Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Die Freisetzung des Neurotrophins BDNF aus Mikroglia kann die Wirkung von GABA im Hinterhorn von einer inhibitorischen in eine exzitatorische umwandeln und somit neuropathische Schmerzen verstärken (20). Eine spezifische Aktivierung von GABAergen Neuronen mit Alpha-2- und Alpha-3-Untereinheiten kann neuropathische Schmerzen hemmen (21).

Neben den genannten sind eine Reihe weiterer Faktoren an der zentralen Sensibilisierung beteiligt. Die Enzyme NOS (NO-Synthetase) und COX (Zyklooxygenase) können die spinale Erregbarkeit beeinflussen. Endogenes Dynorphin sensibilisiert spinale Neurone über Bradykininrezeptoren. Matrixmetalloproteasen wurden als essenzielle Faktoren in verschiedenen Stadien der Entwicklung von neuropathischen Schmerzen identifiziert (22). Cholezystokinin (CCK) ist vermutlich für die Opiatresistenz mancher neuropathischer Schmerzen verantwortlich. Auch das purinerge System spielt bei der spinalen nozizeptiven Transmission eine Rolle. Nicht zuletzt unterliegen die spinalen Phänomene einer Kontrolle durch deszendierende Bahnen. Dazu gehören deszendierende

serotonerge Bahnen von Neuronen der Medulla und der pontinen Raphekerne sowie noradrenerge Neurone aus dem Locus coeruleus und subcoeruleus.

Ausblick und klinische Implikationen

Die neuen Erkenntnisse zu Natriumkanalmutationen als Grundlage verschiedenster hereditärer Schmerzkrankungen haben nicht nur dazu geführt, dass Antagonisten an Natriumkanalsubtypen als Schmerzmedikamente entwickelt werden (23), sondern auch, dass bekannte Mittel gegen neuropathische Schmerzen, wie Amitriptylin oder Duloxetin, auf ihre Wirkung an Natriumkanälen untersucht wurden (24, 25). Grosses Potenzial könnte die lokale Applikation von selektiven Natriumkanalhemmern haben, wozu allerdings eine Öffnung der Blut-Nerv-Schranke erforderlich sein kann (26). Konsequenzen aus der Rolle von neuroimmunen Interaktionen wurden vor allem beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom gezogen, wo es Fallberichte zur erfolgreichen Therapie mit TNF-Inhibitoren gibt (27, 28). Andere Substanzen, wie NOS-Inhibitoren, Minocyclin und Leukotrieninhibitoren, befinden sich in klinischen Studien (www.clinicaltrials.gov). ❖

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Claudia Sommer
 Neurologische Klinik
 Universitätsklinikum Würzburg
 Josef-Schneider-Strasse 11
 D-97080 Würzburg
 E-Mail: sommer@uni-wuerzburg.de

Literatur unter www.arsmedici.ch

Erstpublikation in «Psychiatrie & Neurologie» 2/2013.

Referenzen:

1. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J.: Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635.
2. Ochoa JL, Campero M, Serra J, Bostock H.: Hyperexcitable polymodal and insensitive nociceptors in painful human neuropathy. *Muscle Nerve* 2005; 32: 459–472.
3. Serra J, Bostock H, Sola R, Aleu J, Garcia E, Cokic B, Navarro X, Quiles C.: Micro-neurographic identification of spontaneous activity in C-nociceptors in neuropathic pain states in humans and rats. *Pain* 2012; 153: 42–55.
4. Goldin AL, Barchi RL, Caldwell JH, Hofmann F, Howe JR, Hunter JC, Kallen RG, Mandel G, Meisler MH, Netter YB, Noda M, Tamkun MM, Waxman SG, Wood JN, Catterall WA.: Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000; 28: 365–368.
5. Liu M, Wood JN.: The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of neuropathic pain. *Pain Med* 2011; 12 Suppl 3: S93–99.
6. Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG.: The Na[V]1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 49–62.
7. Jin X, Gereau RWT.: Acute p38-mediated modulation of tetrodotoxin-resistant sodium channels in mouse sensory neurons by tumor necrosis factor- α . *J Neurosci* 2006; 26: 246–255.
8. Sommer C, White FA.: Cytokines, chemokines, and pain. In: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson AH, editors. *Pharmacology of pain: IASP Press*; 2010. p. 279–302.
9. Üçeyler N, Sommer C.: Cytokine regulation in animal models of neuropathic pain and in human diseases. *Neurosci Lett* 2008; 437: 194–198.
10. Schäfers M, Sorkin L.: Effect of cytokines on neuronal excitability. *Neurosci Lett* 2008; 437: 188–93.
11. Üçeyler N, Rogausch JP, Toyka KV, Sommer C.: Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology* 2007; 69: 42–9.
12. Üçeyler N, Kafke W, Riediger N, He L, Necula G, Toyka KV, Sommer C.: Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology* 2010; 74: 1806–1813.
13. Katz N, Borenstein DG, Birbara C, Bramson C, Nemeth MA, Smith MD, Brown MT.: Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain* 2011; 152: 2248–2258.
14. Palazzo E, Luongo L, de Novellis V, Rossi F, Marabese I, Maione S.: Transient receptor potential vanilloid type 1 and pain development. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 9–17.
15. Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, Leffler A, Babes A, Neacsu C, Sauer SK, Eberhardt M, Schnolzer M, Lasitschka F, Neuhuber WL, Kichko TI, Konrade I, Elvert R, Mier W, Pirags V, Lukic IK, Morcos M, Dehmer T, Rabbani N, Thornalley PJ, Edelstein D, Nau C, Forbes J, Humpert PM, Schwaninger M, Ziegler D, Stern DM, Cooper ME, Haberkorn U, Brownlee M, Reeh PW, Nawroth PP.: Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med* 2012; 18: 926–933.
16. Dubovy P.: Wallerian degeneration and peripheral nerve conditions for both axonal regeneration and neuropathic pain induction. *Ann Anat* 2011; 193: 267–275.
17. Woolf CJ.: Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152: S2–15.
18. Scholz J, Woolf CJ.: The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1361–1368.
19. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR.: Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci* 2008; 28: 5189–5194.
20. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y.: BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005; 438: 1017–1021.
21. Knabl J, Witschi R, Host K, Reinold H, Zeilhofer UB, Ahmadi S, Brockhaus J, Sergejeva M, Hess A, Brune K, Fritschy JM, Rudolph U, Mohler H, Zeilhofer HU.: Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes. *Nature* 2008; 451: 330–334.
22. Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, Park JY, Zhuang ZY, Tan PH, Gao YJ, Roy K, Corfas G, Lo EH, Ji RR.: Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat Med* 2008; 14: 331–336.
23. Pexton T, Moeller-Bertram T, Schilling JM, Wallace MS.: Targeting voltage-gated calcium channels for the treatment of neuropathic pain: a review of drug development. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20: 1277–1284.
24. Wang SY, Calderon J, Kuo Wang G.: Block of neuronal Na⁺ channels by antidepressant duloxetine in a state-dependent manner. *Anesthesiology* 2010; 113: 655–665.
25. Yan L, Wang Q, Fu Q, Ye Q, Xiao H, Wan Q.: Amitriptyline inhibits currents and decreases the mRNA expression of voltage-gated sodium channels in cultured rat cortical neurons. *Brain Res* 2010; 1336: 1–9.
26. Hackel D, Krug SM, Sauer RS, Mousa SA, Bocker A, Pflucke D, Wrede EJ, Kistner K, Hoffmann T, Niedermirtl B, Sommer C, Bloch L, Huber O, Blasig IE, Amasheh S, Reeh PW, Fromm M, Brack A, Rittner HL.: Transient opening of the perineurial barrier for analgesic drug delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: E2018–2027.
27. Huygen FJ, Niehof S, Zijlstra FJ, van Hagen PM, van Daele PL.: Successful treatment of CRPS 1 with anti-TNF. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 101–3.
28. Miculescu AA, Nordquist L, Hysing EB, Butler S, Basu S, Lind AL, Gordh T.: Targeting Oxidative Injury and Cytokines' Activity in the Treatment with Anti-Tumor Necrosis Factor- α Antibody for Complex Regional Pain Syndrome 1. *Pain Pract* 2013.