Artikel online veröffentlicht: 25.08.2020

Physiologie der Schmerzentstehung in der Peripherie

Physiology of Pain Generation in the Periphery

Autoren
Annett Eitner[1], Frank Richter[2], Hans-Georg Schaible[2]

Institute
1 Klinik für Unfall-, Hand-, Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Jena, Jena
2 Institut für Physiologie 1, Universitätsklinikum Jena, Jena

Schlüsselwörter
Nozizeptor, Sensibilisierung, Gelenkschmerz, Entzündungsmediatoren, Neuropathischer Schmerz

Key words
neuropathic pain, sensitization, inflammatory mediators, nociceptor, joint pain

Online-Publikation: 26.8.2020

Bibliografie
Akt Rheumatol 2020; 45: 402–412
DOI 10.1055/a-1203-1192
ISSN 0341-051X
© 2020. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Prof. Hans-Georg Schaible
Institut für Physiologie 1
Universitätsklinikum Jena
Teichgraben 8
07743 Jena
Tel.: +49 3641 9397600, Fax: +49 3641 9397602
hans-georg.schaible@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Dieser Beitrag gibt einen Überblick über den Kenntnisstand zu den Mechanismen der Schmerzentstehung im Gelenk. Er fokussiert sich auf den Vorgang der Nozizeption in nozizeptiven Nervenfasern des Gelenks und stellt dar, wie Krankheitsprozesse im Gelenk auf Nozizeptoren wirken. Während Nozizeptoren im normalen Gelenk eine hohe Erregungsschwelle besitzen und nur durch hochintensive Reize aktiviert werden, kommt es bei Gelenkerkrankungen häufig zu einer Sensibilisierung dieser Nervenfasern, sodass sie bereits auf leichte Reize (Bewegungen, Palpation) ansprechen und nach zentraler Verarbeitung Schmerzempfindungen auslösen. Eine Sensibilisierung wird meistens durch Entzündungsmediatoren ausgelöst, für die die Nozizeptoren Rezeptoren besitzen. Werden Nervenfasern im Erkrankungsprozess geschädigt, können neuropathische Schmerzmechanismen hinzukommen. Chronische Gelenkerkrankungen sind durch entzündliche und destruktive Prozesse charakterisiert. Sowohl bei primären Arthritiden als auch bei Arthrosen sind entzündliche Prozesse für die Sensibilisierung der Nozizeptoren verantwortlich. Dafür werden neben den Prostaglandinen auch proinflammatorische Zytokine und der Nervenwachstumsfaktor (NGF) verantwortlich gemacht, für die viele Nozizeptoren Rezeptoren exprimieren. Demgemäß sind diese Moleküle auch Target innovativer Schmerztherapien, z. B. die Gabe von Antikörpern gegen NGF bei Arthrose. Besonders für die Neutralisation von TNF ist ein direkt schmerzlindernder Effekt nachgewiesen, der aus der Unterbrechung von nozizeptiven Vorgängen am Nozizeptor resultiert. Der direkte pronozizeptive Effekt der Zytokine und Bindungsstellen für Fc-Fragmente von Antikörpern an Nozizeptoren zeigen, dass Immunmechanismen auch für die Schmerzentstehung große Bedeutung haben. Auch destruktive Gelenkprozesse können Schmerzen verursachen. So kann bereits die Osteoklastenaktivität im präklinischen Stadium einer Arthritis Schmerzen verursachen, und nach Ausbruch der Arthritis tragen Destruktionsprozesse zu Schmerzen bei. Inwieweit die Hemmung der Osteoklastenaktivität Gelenkschmerzen lindert, wird derzeit erforscht. Auch weitere neue Ansätze, peripher wirksame Opioide, Cannabinoide und Ionenkanalblocker werden dargestellt. Schließlich geht der Beitrag auf generelle/systemische Faktoren ein, die Krankheitsprozesse im Gelenk und die Schmerzentstehung beeinflussen. Hier wird in erster Linie die Bedeutung des Diabetes mellitus angesprochen. Diese Stoffwechselerkrankung stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung von Arthrosen dar, und sie trägt zur Schmerzintensivierung bei. Dabei können verstärkte Entzündungsprozesse und auch neuropathische Schmerzkomponenten beteiligt sein.

ABSTRACT

This review addresses our current knowledge on the mechanisms of pain generation in the joint. It focuses on the process of nociception in nociceptive nerve fibres of the joint and describes how disease processes in the joint act on nociceptors. While nociceptors of the normal joint have a high threshold for excitation and are activated only by stimuli of high intensity, disease processes in the joint often sensitise these nerve fibres such that they respond to stimuli of low intensity (movements, palpation) and, after processing in the central nervous system, elicit pain sensation. Sensitisation is frequently elicited by inflammatory mediators for which nociceptors express receptors.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

If nerve fibres are damaged during the disease process, neuropathic pain mechanisms may be triggered as well. Chronic joint diseases are characterised by inflammatory and destructive processes. In primary arthritis as well as osteoarthritis, inflammatory processes are responsible for the sensitisation of nociceptors. This process has been attributed to prostaglandins as well as, more recently, to proinflammatory cytokines and the nerve growth factor (NGF). For all of these mediators, receptors are expressed in nociceptors. Accordingly, these molecules are targets of innovative therapies, e. g. the application of antibodies to NGF to treat osteoarthritis pain. In particular, the neutralisation of TNF has been shown to elicit a direct rapid pain-reducing effect resulting from the interruption of nociceptive processes at the nociceptor. The direct pro-nociceptive effect of cytokines and the expression of binding sites for Fc fragments of antibodies in nociceptors show that immune mechanisms are important for the generation of pain. Pain can also be elicited by destructive joint processes. The activity of osteoclasts may elicit pain at the preclinical stage of arthritis, and after the outbreak of manifest arthritis, destructive processes contribute to pain. The extent to which the inhibition of osteoclast activity might alleviate pain is currently being investigated. This review also presents other novel approaches, peripherally acting opioids, cannabinoids and ion channel blockers. Finally, it addresses the importance of general/systemic factors which influence disease processes in the joint and pain generation. In particular, the importance of diabetes mellitus is addressed. This metabolic disease is a risk factor for the development of osteoarthritis and it contributes to pain aggravation, possibly by the involvement of more intense inflammatory processes as well as neuropathic pain components.

Einleitung

Allein in Deutschland leiden mehrere Millionen Menschen an Gelenkerkrankungen, welche fast immer mit anhaltenden Gelenkschmerzen, einem hohen Leidensdruck und einer Abnahme der Lebensqualität der Patienten verbunden sind. Zu den häufigsten Gelenkerkrankungen zählen die Arthrose und die rheumatoide Arthritis. Die Behandlung der Gelenkschmerzen ist sehr oft langwierig, manchmal unzureichend und häufig verbunden mit unerwünschten Nebenwirkungen. In Anbetracht der Alterung der Bevölkerung und der Zunahme von Risikofaktoren für Gelenkerkrankungen, wird die Prävalenz von Gelenkerkrankungen, v. a. der Arthrose, in den nächsten Jahren weiter steigen. Daher ist es wichtig, neue Therapieansätze für die Behandlung von Gelenkschmerzen zu entwickeln, wofür eine genaue Kenntnis der Schmerzmechanismen in der Peripherie ausschlaggebend ist. In den letzten Jahren starteten einige klinische Studien, die sich spezifisch auf neuartige Therapien des Gelenkschmerzes konzentrieren [1], sodass in den nächsten Jahren wahrscheinlich auch neue Behandlungsstrategien zu erwarten sind.

In diesem Beitrag werden die Mechanismen der Schmerzentstehung im Gelenk beschrieben, und es wird auf Komorbiditäten der Patienten mit einem möglichen Einfluss auf die Gelenkschmerzen eingegangen. Thema des Artikels sind die Schmerzmechanismen in der Peripherie. Die Weiterleitung und Verarbeitung der peripheren Informationen im Rückenmark, in den aufsteigenden Bahnen und im Gehirn selbst werden nicht näher erläutert. Da der Begriff „Schmerz“ eine bewusste Wahrnehmung beschreibt, die an eine zentrale Verarbeitung der peripheren Informationen geknüpft ist, wird im Weiteren der Begriff „Nozizeption“ verwendet. Dieser beschreibt die Erregung von Nervenfaserendigungen, der Nozizeptoren. Es wird zunächst auf die Neurobiologie der Nozizeption eingegangen. Danach wird beschrieben, wie Krankheitsprozesse im Gelenk und damit assoziierte Mediatoren Nozizeptoren aktivieren und sensibilisieren und dadurch Schmerzen erzeugen. Außerdem wird im Artikel auf neue Entwicklungen bei der Behandlung des Gelenkschmerzes eingegangen.

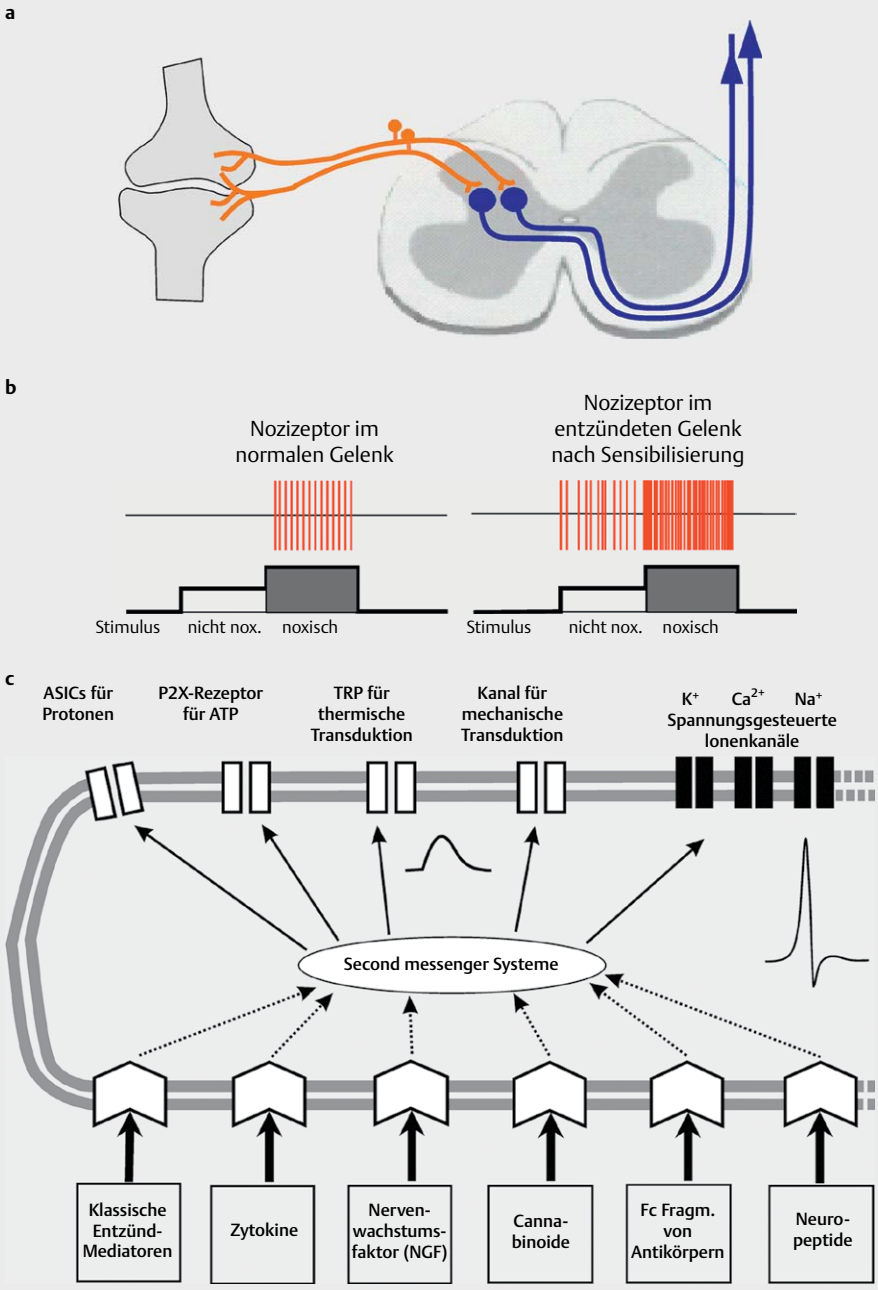
Nozizeptoren im Gelenk

▶ **Abb. 1a** zeigt schematisch Gelenknozizeptoren mit ihren afferenten Nervenfasern und deren Verschaltung im Rückenmark. Außer dem Gelenkknorpel sind alle Gelenkstrukturen (Gelenkkapsel, Fettgewebe, Gelenkbänder, Periost und Synovialgewebe) durch Nozizeptoren innerviert. Nozizeptoren sind Nervenfasern mit freien sensorischen Nervenfaserendigungen, die auf die Erkennung gewebeschädigender (noxischer) Reize spezialisiert sind. Sie können auf mechanische, thermische und chemische noxische Reize reagieren. Die freien Nervenendigungen gehören zu 80 % zu den nichtmyelinisierten und langsam leitenden C-Fasern [2], nur ein kleiner Anteil gehört zu den dünn myelinisierten und daher etwas schneller leitenden Aδ-Fasern. Typische mechanisch-noxische Reize für Gelenknozizeptoren sind Bewegungen über den normalen Bewegungsbereich eines Gelenkes hinaus, eine Verdrehung im Gelenk oder ein plötzlicher und sehr starker Druck auf das Gelenk. In einem gesunden Gelenk lösen nur solch starke mechanische Reize Schmerzen aus. Entsprechend werden typische Gelenknozizeptoren im normalen Gelenk nur durch hochintensive mechanische Reize erregt (▶ **Abb. 1b**). Da viele Nozizeptoren nicht nur auf mechanische, sondern auch auf noxische thermische oder chemische Stimuli antworten, werden sie als „polymodale Nozizeptoren“ bezeichnet.

Neben diesen klassischen polymodalen Nozizeptoren wurden auch „stumme“ Nozizeptoren im Gelenk beschrieben. Diese Gruppe der Nozizeptoren hat eine sehr hohe Reizschwelle und wird erst durch extrem hohe Reizintensitäten oder im Ergebnis einer peripheren Sensibilisierung (siehe unten) erregt [3]. Man schätzt, dass etwa ein Drittel der sensorischen C-Fasern und ein kleiner Anteil der nozizeptiven Aδ-Fasern des Gelenks zu den „stummen“ Nozizeptoren zählen.

Neben ihrer Eigenschaft als Sensoren für noxische Reize besitzen viele Nozizeptoren auch die Eigenschaft, aus ihrer sensorischen Endigung Neuropeptide (Substanz P, Calcitonin gene-related peptide, CGRP) freizusetzen. Diese Neuropeptide werden vom Zellkörper im Spinalganglion in die Peripherie transportiert und dort bei Reizung freigesetzt. Sie bewirken eine sogenannte „neurogene Ent-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 1** Schematische Darstellung von Gelenknozizeptoren und ihren afferenten Nervenfasern, der Auswirkung einer Sensibilisierung auf das Antwortverhalten eines Nozizeptors und den wesentlichen Ionenkanälen und Rezeptoren, die die Funktion eines Nozizeptors ermöglichen. **a** Ein symbolisches Gelenk wird von nozizeptiven Nervenfasern (orange) versorgt. Die nozizeptiven Nervenfasern ziehen zum Rückenmark, treten durch die Hinterwurzel ein und werden im Hinterhorn des Rückenmarks synaptisch auf das zweite Neuron (blau) verschaltet. Vom Rückenmark wird die nozizeptive Information zum Thalamus geleitet, was durch die beiden aufsteigenden blauen Pfeile symbolisiert wird. **b** Vergleich der Zahl der Aktionspotenziale eines Nozizeptors bei nicht-noxischer und noxischer Reizung im gesunden Gelenk und nach peripherer Sensibilisierung. Im gesunden Gelenk werden Aktionspotenziale nur durch noxische Reize ausgelöst, ein nicht-noxischer Reiz kann den Nozizeptor nicht erregen. Nach einer peripheren Sensibilisierung erregt der nicht-noxische Reiz den Nozizeptor bereits stark, ein noxischer Reiz führt zu einer deutlich höheren Frequenz von Aktionspotenzialen als im gesunden Knie. **c** Schematische Darstellung der sensorischen Endigung eines Nozizeptors mit spannungsgesteuerten Ionenkanälen (schwarz, rechts oben), die für die Entstehung des Aktionspotenzials und die Steuerung der Erregbarkeit verantwortlich sind, und mit einer Auswahl von Ionenkanälen für die Transduktion verschiedener noxischer Stimuli (oben). Nicht alle diese Transduktionskanäle sind in jedem Nozizeptor vorhanden. An der unteren Seite des Nozizeptors wird eine Auswahl wichtiger Rezeptoren für Entzündungsmediatoren, Zytokine, Neuropeptide, Immunfaktoren und andere Botenstoffe symbolisch dargestellt. Diese Rezeptoren üben ihre Wirkung über Second messenger-Systeme aus (gepunktete Pfeillinien) und können über diese Wege (durchgezogene Pfeillinien) die Transduktionskanäle oder die Ionenkanäle, die das Aktionspotenzial generieren, in ihrem Öffnungsverhalten modifizieren.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

zündung". Diese trägt signifikant zur Entstehung von Gelenkentzündungen bei [2, 3].

Sensibilisierung von Gelenknozizeptoren bei Entzündung

Ein wesentliches Symptom von Gelenkerkrankungen ist der Gelenkschmerz. In einem erkrankten Gelenk empfindet der Betroffene Schmerzen bei normalen Bewegungen, beim Gehen oder bei einer gewöhnlichen Palpation. Eine wichtige Grundlage dafür ist die „Sensibilisierung" der Gelenknozizeptoren für Reize. Die Sensibilisierung für Reize ist eine besondere Eigenschaft der nozizeptiven Aδ- und C-Fasern [2]. Dabei beobachtet man ein Absinken der Erregungsschwelle der Nervenfasern in den Reiz-Bereich, der normalerweise keine Schmerzen auslösen würde (▶ **Abb. 1b**). Eine Sensibilisierung von Nozizeptoren wird bei entzündlichen Gelenkerkrankungen wie der Arthritis, aber auch bei der Arthrose beobachtet [3, 4]. Sie ist, zusammen mit zentralnervösen Mechanismen, Grundlage einer „Hyperalgesie". Von einer mechanischen Hyperalgesie spricht man, wenn normalerweise nicht schmerzhafte mechanische Reize als schmerzhaft empfunden werden. Von einer thermischen Hyperalgesie spricht man, wenn normalerweise nicht schmerzhafte thermische Reize (Wärme oder Kälte) als schmerzhaft empfunden werden. Werden entsprechende Reize vermieden, kann auch die Schmerzhaftigkeit verschwinden. Dies ist allerdings im täglichen Leben in der Regel nicht möglich. Von der Hyperalgesie ist der Dauerschmerz abzugrenzen. Er kann Ausdruck einer dauerhaften Aktivierung der Nozizeptoren sein, aber auch auf neuropathische Komponenten hinweisen (siehe unten).

Die Sensibilisierung ist Ausdruck einer gesteigerten Empfindlichkeit der Nozizeptoren für chemische, mechanische sowie thermische Stimuli. Für eine Sensibilisierung verantwortlich sind in der Regel Entzündungsmediatoren (z. B. Prostaglandine, Neuropeptide oder Zytokine) oder Neurotrophine aus dem umliegenden Gewebe [1–5]. Über Rezeptoren in der Nozizeptormembran aktivieren diese Mediatoren Second messenger-Wege in den Nervenzellen und damit assoziierte Proteinkinasen, welche daraufhin Ionenkanäle phosphorylieren (s.u.). Dadurch verändern sich u. a. das Schwellenpotenzial oder das Öffnungsverhalten der für die Erregung zuständigen Ionenkanäle, wodurch die Nervenfaser empfindlicher für Reize wird. Ein weiterer Mechanismus der Sensibilisierung ist der Einbau zusätzlicher Ionenkanäle in die Membran der nozizeptiven Endigung, was gleichfalls zu einer stärkeren Antwort auf einen normalerweise nicht-noxischen Stimulus führt [3].

Molekulare Funktionsweise des Nozizeptors

In der Membran einer sensiblen Nervenfaserendigung sind verschiedene Ionenkanäle und Rezeptoren vorhanden, die für die Transduktion eines Reizes (Reizaufnahme) und für die Entstehung von Aktionspotenzialen verantwortlich sind. Die Transduktion ist der Vorgang, bei dem ein Reiz durch Öffnung von Ionenkanälen eine Depolarisation, also ein Rezeptorpotenzial erzeugt. Wichtige Kanäle und Rezeptoren für Transduktionsprozesse in den sensorischen Endigungen im Gelenk sind in ▶ **Abb. 1c** schematisch dargestellt [4]. Die ▶ **Abb. 3** (siehe unten) wird zusammenfassen, welche dieser Ionenkanäle und Rezeptoren Angriffspunkt von Pharmaka sind.

Das Rezeptorpotenzial öffnet spannungsabhängige Natrium-Kanäle. Generell öffnen und schließen sich spannungsabhängige Ionenkanäle in Abhängigkeit vom Membranpotenzial. Spannungsabhängige Na^+-Kanäle sind für die Entstehung eines Aktionspotenzials verantwortlich. Überschreitet die Depolarisation durch das Rezeptorpotenzial das spezifische Schwellenpotenzial der Natriumkanäle, kommt es zur Entstehung von Aktionspotenzialen, die in der Nervenfaser bis in das Rückenmark fortgeleitet werden (▶ **Abb. 1a**). Spannungsgesteuerte K^+-Kanäle sind für das Ruhepotenzial und die Repolarisation nach einem Aktionspotenzial verantwortlich. Spannungsgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle steuern ebenfalls die Erregbarkeit, und sie spielen eine Rolle bei der Freisetzung der Neuropeptide aus den Endigungen.

Wie oben angedeutet, sind für die Transduktion Ionenkanäle zuständig, welche durch mechanische oder thermische Reize bzw. durch verschiedene Liganden aktiviert werden. Die Reize führen zu einer Konformationsänderung und damit zu der Öffnung des Ionenkanals, und die einströmenden Ionen erzeugen ein Rezeptorpotenzial. Verschiedenste Liganden beeinflussen die Öffnungseigenschaften dieser Kanäle und können daher die Transduktion modifizieren.

Eine wichtige Gruppe von Ionenkanälen sind die Transient Rezeptor Potenzial (TRP) Kanäle. Sie bilden eine umfangreiche heterogene Gruppe von Kationenkanälen, die für die Transduktion von thermischen und mechanischen Reizen zuständig sind. Ein wichtiger Kationenkanal für die Transduktion noxischer thermischer Reize (schmerzhafter Hitze-Reize) ist der TRPV1-Kanal [6]. Er ist besonders in Hautnozizeptoren untersucht. Dort wird er durch schmerzhafte Hitzereize geöffnet. Er kann auch durch Capsaicin, das Brennschmerz auslösende Gewürz in Chilischoten, geöffnet werden. Der TRPV1-Kanal kann bei Entzündungen sensibilisiert werden und dann zur thermischen Hyperalgesie beitragen [6]. Langdauernde Applikation von Capsaicin (Capsaicinpflaster auf die Haut) kann für eine gewisse Zeit und reversibel die Funktion der Nervenfasern „zerstören" und wird daher auch in der Schmerztherapie verwendet. Auch im Gelenk wurde der TRPV1 nachgewiesen [7]. Seine Rolle bei der Transduktion von Reizen im Gelenk ist jedoch noch unzureichend geklärt. Eine neuere klinische Studie zeigte, dass die intraartikuläre Applikation eines synthetischen Capsaicins, welches speziell den TRPV1 adressiert, zu einer reversiblen Deaktivierung von Nozizeptoren im Gelenk führt [1].

Für die Transduktion mechanischer Stimuli im Gelenk ist der TRPV4-Kanal von Bedeutung. Er ist v. a. bei den langsam leitenden C-Fasern, nicht aber bei den schnell leitenden Aδ-Fasern in die Transduktion mechanischer Reize eingebunden [8]. Werden TRPV4-Kanäle durch einen spezifischen Antagonisten blockiert, sind die Antworten der C-Fasern auf mechanische Reize, z. B. Bewegungen, stark reduziert [8]. Viele TRP-Kanäle kommen nicht nur in den Nervenfasern vor, sondern auch in anderen Zellen des Gelenks, z. B. in Chondrozyten vor [8]. Ihre Bedeutung für die Gelenkfunktion ist noch nicht abschließend geklärt.

Weiterhin sind Na^+-permeable ASIC-Kanäle (acid sensing ionic channel) vorhanden, welche durch Protonen aktiviert werden, die v. a. bei Entzündungsreaktionen vermehrt freigesetzt werden. Eine Reihe von Entzündungsmediatoren, Neuropeptide, Kationen und andere Substanzen beeinflussen die Öffnungseigenschaften der ASIC-Kanäle [9]. Bei Mäusen mit einer Arthritis konnte ein starker Einfluss des ASIC3-Kanals auf das Schmerzverhalten der Tiere gezeigt werden [10].

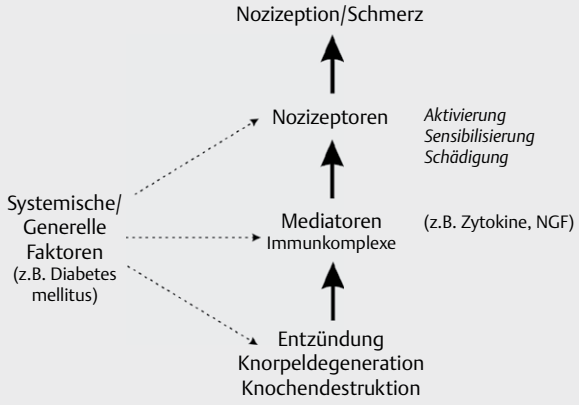
Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Wichtig zu erwähnen sind hier auch die an sensorischen C-Fasern vorhandenen P2X-Ionenkanäle, die durch extrazelluläres ATP aktiviert werden können. Sie können eine große Bedeutung bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen sowie neuropathischen Schmerzen besitzen [11]. Eine Blockierung von P2X-Ionenkanälen durch selektive Antagonisten zeigte in vorklinischen Modellen zu chronischen, neuropathischen sowie Krebs-induzierten Schmerzen vielversprechende Resultate [11].

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Kanälen der Transduktion haben metabotrope Rezeptoren keinen direkten Einfluss auf das Membranpotenzial, sondern sie beeinflussen die Ionenkanäle über intrazelluläre Signalkaskaden, z. B. über Guanosintriphosphat-bindende Proteine (G-Proteine). Untereinheiten des G-Proteins können entweder direkt Ionenkanäle öffnen oder über verschiedene Enzyme einer Signalkaskade Ionenkanäle phosphorylieren und damit für eine Änderung der Öffnungseigenschaften der Ionenkanäle sorgen. Weiterhin kann die Expression der Ionenkanäle durch die Aktivierung von metabotropen Rezeptoren beeinflusst werden. Man unterscheidet bei den metabotropen Rezeptoren aufgrund der intrazellulären Signalweiterleitung zwischen G-Protein-gekoppelten und Enzym-gekoppelten Rezeptoren. Für die Schmerzentstehung wesentliche metabotrope Rezeptoren werden im Folgenden im Kontext von Erkrankungen besprochen.

Wirkung von Krankheitsprozessen im Gelenk auf Gelenknozizeptoren

In diesem Abschnitt wird beschrieben, wie es bei Gelenkerkrankungen zur Aktivierung und Sensibilisierung von Nozizeptoren und damit zur Schmerzentstehung kommt (▶ **Abb. 2**). Viele Gelenkerkrankungen sind durch Entzündung und Destruktion von Knorpel und Knochen charakterisiert. Der Einsatz von neuen bildgebenden Verfahren, die auch die „Weichteile" des Gelenks darstellen, erlaubt es neuerdings, nach Korrelationen zwischen den pathologischen Prozessen und den Schmerzen zu suchen. Solche Untersuchungen haben gezeigt, dass sowohl bei den Arthritiden als auch bei der Arthrose v. a. lokale Entzündungsprozesse mit dem Gelenkschmerz korrelieren [12, 13]. Daher kommt Entzündungsmediatoren eine überragende Bedeutung bei der Schmerzentstehung zu. Jedoch können auch destruktive Prozesse wie z. B. Knorpeldegeneration, Knochendestruktion bzw. Knochenmarksödeme zu Gelenkschmerzen beitragen [4, 13]. Zusätzlich spielen systemische Erkrankungen und neuropathische Veränderungen eine wesentliche Rolle (siehe unten) [4].



▶ **Abb. 2** Zusammenfassung von peripheren Mechanismen der Nozizeption, die nach zentral-nervöser Verarbeitung zur bewussten Schmerzwahrnehmung führen. Die Nozizeptoren können durch Noxen direkt erregt werden (Aktivierung) und ihre Aktivität kann durch Mediatoren aus dem erkrankten Gelenk gesteigert werden (Sensibilisierung). Nach einer Schädigung der Nozizeptoren/nozizeptiven Nervenfasern können neuropathische Schmerzen ausgelöst werden. Des Weiteren ist dargestellt, dass systemische/generelle Faktoren sowohl die pathologischen Prozesse im Gelenk als auch die Nozizeptoraktivität beeinflussen können.

Einfluss von Entzündungsmediatoren

Zahlreiche Entzündungsmediatoren können einen direkten Effekt auf Nozizeptoren ausüben, da diese Rezeptoren für diese Mediatoren besitzen. ▶ **Abb. 1c** stellt summarisch wesentliche Rezeptortypen für die verschiedenen Gruppen von Mediatoren dar, die auf sensorische Endigungen wirken können. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass neben den klassischen Entzündungsmediatoren (Bradykinin, Serotonin, Histamin, Prostaglandine) auch solche Entzündungsmediatoren direkt auf die Nervenfasern wirken können, die wichtige Funktionen im Immunsystem und in der Pathogenese der Gelenkerkrankungen haben [6].

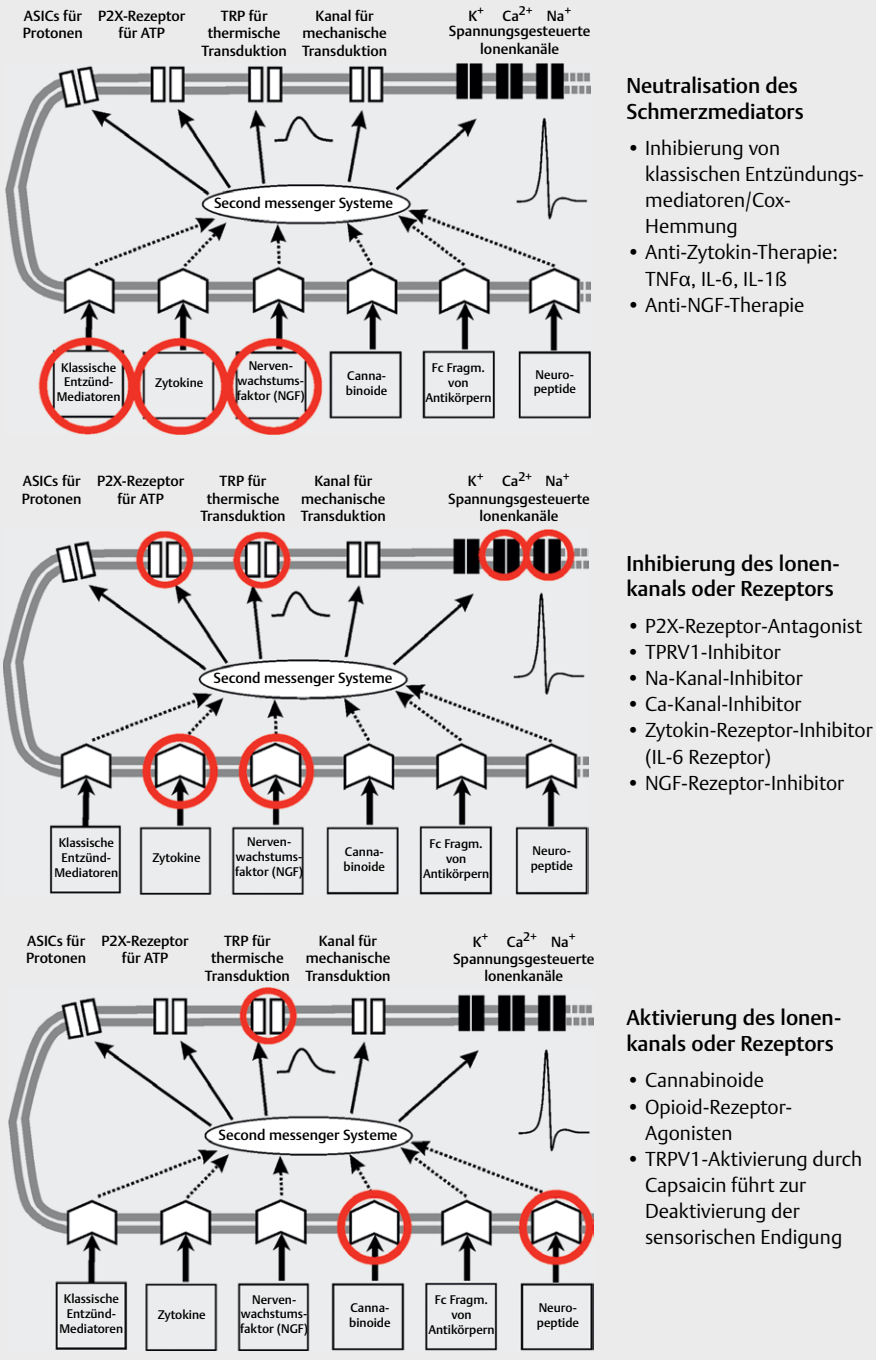
Schon lange Zeit bekannt ist die Bedeutung der Prostaglandine für den Gelenkschmerz. Prostaglandine (PGE_2, PGD_2, PGI_2) sind wichtige Entzündungsmediatoren, die einen direkten Einfluss auf Nozizeptoren ausüben können. Sie beeinflussen die Funktion verschiedener Ionenkanäle der Nozizeptoren und können diese für mechanische Stimuli sensibilisieren. Die Wirkung von PGE_2 wird über verschiedene Subtypen der PGE_2-Rezeptoren (EP1 bis EP4) vermittelt. Während die Subtypen EP2 und EP4 sensibilisierend wirken, reduziert der Subtyp EP3 die sensibilisierende Wirkung von EP2 und EP4 [3, 14]. Der Wirkmechanismus von PGE_2 ist daher sehr komplex und läuft über verschiedene Second-messenger-Wege bzw. Proteinkinasen je nachdem welche Rezeptoren aktiviert werden. Auf die verschiedenen Signalwege von PGE_2 kann hier nicht näher eingegangen werden.

Die Prostaglandine sind das klassische Target der medikamentösen Schmerztherapie. Zyklooxygenasehemmer (nicht-steroidale Antirheumatika, NSAR), wie z. B. Acetylsalicylsäure, Diclofenac oder Ibuprofen, hemmen die Produktion der Prostaglandine und reduzieren dadurch eine erhöhte Erregbarkeit von nozizeptiven Nervenfasern in akut oder chronisch entzündeten Gelenken z. B. auf mechanische Stimuli [15]. Sie stellen wichtige Basismedikamente bei der Arthroseschmerz-Therapie dar, reichen aber bei vielen Patienten nicht für eine dauerhafte Schmerzlinderung aus und weisen zahlreiche Nebenwirkungen auf [16].

In den letzten Jahren rückte das Immunsystem in das Zentrum der Schmerzforschung. Es spielt eine wichtige Rolle nicht nur für das lokale Entzündungsgeschehen, sondern ist über direkte und indirekte Mechanismen (s. o.) an einer Vielzahl von neuronalen Prozessen wie z. B. der Sensibilisierung von Nozizeptoren und der Modifikation von neuronalen Prozessen beteiligt. Wesentliche Bedeutung haben pro-inflammatorische Zytokine [6, 17, 18].

Zu den pro-nozizeptiven Zytokinen, die direkt auf Nervenfasern wirken, zählen z. B. Interleukin-1β (IL-1β), Interleukin-6 (IL-6) und TNFα, welche bei der rheumatoiden Arthritis eine wichtige Rolle

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 3** Zusammenfassende Darstellung der Therapieansätze zur medikamentösen Schmerztherapie im peripheren Nervensystem. Medikamente zur Schmerzreduktion im Gelenk können den Schmerz-auslösenden Mediator neutralisieren, Ionenkanäle bzw. Rezeptoren inhibieren oder aktivieren.

spielen [19]. Die Bedeutung dieser Zytokine für den Gelenkschmerz wurde sowohl beim Menschen als auch in experimentellen Tiermodellen nachgewiesen [4, 17].

In Experimenten konnte gezeigt werden, dass eine einzelne Injektion der Zytokine TNFα, IL-6, IL-1β, oder IL-17A in das gesunde Kniegelenk innerhalb einer Stunde zur Sensibilisierung der schnell leitenden Aδ-Fasern (durch TNFα) und der C-Fasern (durch TNFα, IL-6, IL-1β, IL-17A) führt [6, 18].

Eine Neutralisierung des Zytokins TNFα durch Etanercept oder Infliximab führte in klinischen Studien bei vielen Patienten mit rheumatoider Arthritis zu signifikanten Remissionen [20]. Bei genauer Betrachtung zeigte sich, dass die Gabe von Infliximab zu einer signifikanten Schmerzreduktion bereits innerhalb eines Tages führen kann [21]. In experimentellen Tiermodellen einer immun-vermittelten rheumatoiden Arthritis bewirkte eine Neutralisierung von TNFα eine Reduzierung der mechanischen Hyperalgesie innerhalb

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

von 1–2 Tagen, obwohl der Entzündungsprozess selbst in diesem Zeitraum nur gering abgeschwächt wurde [22]. Der schnelle Zeitverlauf der Schmerzlinderung lässt darauf schließen, dass direkte TNF-Wirkungen an Nozizeptoren unterbrochen wurden. Neben der Neutralisation von TNF werden auch Biologica zur Hemmung des IL-6-Rezeptors als auch des IL-1β-Rezeptors zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen eingesetzt [20]. Deren Wirkung auf den rheumatischen Gelenkschmerz ist nicht gut dokumentiert [18].

Abgesehen von der rheumatoiden Arthritis spielen Zytokine auch bei Arthroseprozessen eine wichtige Rolle. Klinische Studien zeigten, dass IL-6 hier ein wichtiger Schmerzmediator ist. In der Endphase der Arthrose korrelierten die Schwere einer Entzündung des synovialen Gewebes sowie die Konzentration von IL-6 in der Synovialflüssigkeit signifikant mit der Schmerzintensität des Gelenkes [12]. Dagegen sind TNFα und IL-1β in der Synovialflüssigkeit in der späten Phase der Arthrose oft nur in sehr geringen Konzentrationen oder gar nicht nachweisbar. Obwohl Zytokine für den Arthroseprozess eine wichtige Rolle spielen, wurde eine Neutralisation von Zytokinen bzw. eine Blockierung von Zytokin-Rezeptoren für eine Behandlung der Arthrose bzw. des Arthrose-Schmerzes bisher nicht therapeutisch eingesetzt.

Diese klinischen und experimentellen Befunde machen deutlich, dass Zytokine weit mehr als nur Botenstoffe zur Kommunikation zwischen Immunzellen sind. Durch ihre tiefgreifende Bedeutung für die Schmerzentstehung im Gelenk sind Zytokine ein wichtiges Target für eine antiinflammatorische und antinozizeptive Therapie geworden. Einschränkend muss allerdings festgestellt werden, dass die Neutralisierung von Zytokinen nicht bei allen Patienten wirkt. Bei vielen Patienten zeigt sich gar kein therapeutischer Effekt (Non-Responder), und bei anderen Patienten wird zwar der Krankheitsprozess abgeschwächt, aber die Schmerzen bleiben dennoch bestehen [23].

Chemokine sind eine Untergruppe der Zytokine. Sie sind Signalproteine, die bei der Migration von Immunzellen ins Gewebe eine entscheidende Rolle spielen. Sie fördern die Leukozytenmigration auch ins synoviale Gewebe des Gelenkes und bewirken hier eine Entzündung [24]. Erhöhte Konzentrationen von Chemokinen in der Gelenkflüssigkeit wurden bei Patienten mit Arthrose sowie mit rheumatoider Arthritis nachgewiesen und spielen für die peripheren Entzündungsprozesse im Gelenk eine wichtige Rolle [24].

Einige Chemokine sowie ihre Rezeptoren werden auch von Nervenzellen exprimiert [24, 25]. Es konnte gezeigt werden, dass ihre Synthese nach einer peripheren Verletzung oder Entzündung hochreguliert wird. Sie sind bei entzündlichen, post-operativen sowie neuropathischen Schmerzprozessen wesentlich beteiligt [24]. Chemokine können auch von Nozizeptoren freigesetzt werden und indirekt über die Aktivierung von Makrophagen bzw. eine Förderung von Entzündungsprozessen Nervenfasern sensibilisieren. Auch ein direkter Einfluss von Chemokinen auf Nozizeptoren wurde gefunden [25, 26].

Das Chemokin CCL2 (MCP-1) wirkt sensibilisierend auf sensorische Neurone und verstärkt die Dichte von TRPV1 Rezeptoren [26]. Bei Patienten mit Gelenkschmerzen konnte eine erhöhte Konzentration der Chemokine CCL-2 sowie MIP1ß in der Synovialflüssigkeit nachgewiesen werden, diese korrelierten signifikant mit der Schmerzsymptomatik der Patienten [27]. Auch bei Patienten mit Arthrose konnte eine Korrelation zwischen CCL-2 und den Gelenkschmerzen gefunden werden [28]. Für die weitere Aufklärung der Rolle von Chemokinen bei Gelenkschmerz und Gelenkentzündung besteht Forschungsbedarf, da viele Aspekte noch ungeklärt sind.

Nach neueren Untersuchungen können nicht nur Mediatoren des Immunsystems Nozizeptoren aktivieren und sensibilisieren, sondern auch Antigen/Antikörper-Komplexe [29–31]. Es wurden an Nozizeptoren Bindungsstellen für Fc-Fragmente von Immunglobulin G nachgewiesen, über die Antigen/Antikörper-Komplexe Nozizeptoren aktivieren bzw. sensibilisieren können und so eine thermische sowie eine mechanische Hyperalgesie hervorrufen [29]. Außerdem konnten Autoantikörper nachgewiesen werden, die gegen spezifische neuronale Proteine, einschließlich Komponenten von Ionenkanälen, gerichtet sind und Nozizeptoren direkt aktivieren [30]. Eine weitere Studie zeigte, dass eine Sensibilisierung von Nozizeptoren mittels Knorpelmatrix-Immunkomplexen erfolgen kann. Eine Injektion mit Antikörpern gegen Collagen-II verursachte eine mechanische Hyperalgesie noch bevor Anzeichen einer Entzündung auftraten [31].

Bedeutung von Knochen- und Knorpelveränderungen für die periphere Nozizeption

Neben Entzündungsprozessen besitzen auch destruktive Prozesse im Gelenk einen signifikanten Einfluss auf periphere Schmerzmechanismen [13, 23]. Die Arthritiden sind v. a. von Knochendestruktion begleitet, wobei es schwierig ist, die relative Bedeutung von Entzündungsprozessen und Knochendestruktion bei der Schmerzentstehung abzuschätzen, weil beide Vorgänge in der Regel gleichzeitig ablaufen. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass aktivierte Osteoklasten schon in der prä-klinischen Phase der rheumatoiden Arthritis über die Ausschüttung von Chemokinen Nozizeptoren sensibilisieren und so zu Schmerzen führen können [32]. Der Nachweis, dass eine Knochendestruktion signifikant zur Nozizeption während einer manifesten Gelenkentzündung beitragen kann, konnte in einem experimentellen Entzündungsmodell (Glucose-6-Phosphat Isomerase (G6PI)-induzierte Arthritis), welches in wesentlichen Aspekten der rheumatoiden Arthritis des Menschen entspricht, geführt werden [23]. Die G6PI-induzierte Arthritis ist selbstlimitierend und durch starke Entzündung und geringe Knochendestruktion gekennzeichnet. Werden allerdings vor der Arthritis-Induktion die regulatorischen T-Zellen zerstört, entsteht eine persistierende Arthritis mit starker Knochendestruktion [23]. Die selbstlimitierende Arthritis mit nur geringer Knochendestruktion ist v. a. durch eine mechanische Hyperalgesie charakterisiert. Die nicht-remittierende Arthritis mit signifikanter Knochendestruktion ist v. a. mit einer Zunahme der thermischen Hyperalgesie verbunden. Eine Therapie mit dem Bisphosphonat Zoledronsäure verminderte hier die Knochenresorption und die thermische Hyperalgesie, nicht aber die lokale mechanische Hyperalgesie [23]. Andere experimentelle Studien fanden durch eine Hemmung der Osteoklastenaktivität gleichfalls eine Verminderung des arthritischen oder des arthrotischen Schmerzes [33, 34]. Derzeit können, auch weil in keiner klinischen Studie ausschließlich Bisphosphonate zur Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden, noch keine endgültigen Schlussfolgerungen gezogen werden, in wieweit die Hemmung der Knochendestruktion per se analgetisch wirkt.

Die Arthrose ist durch eine fortschreitende Knorpelschädigung charakterisiert, die oft kombiniert mit pathologischen Knochen-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

veränderungen auftritt [4, 13]. Mit zunehmendem Grad der Arthrose werden zwar die Gelenkschmerzen im Allgemeinen stärker, jedoch korrelieren die radiologischen Veränderungen bei der Arthrose und der von Patienten geschilderte Schmerz häufig nicht direkt [35]. Die Ausbildung von Osteophyten sowie Knochenmarksläsionen waren jedoch signifikant mit dem Knieschmerz assoziiert [13]. Welche Prozesse bei den geschilderten strukturellen Veränderungen für die Schmerzentstehung wichtig sind, ist bisher nicht untersucht. Zur Zeit läuft eine klinische Studie zum Einsatz von Zoledronsäure bei der Behandlung von Gelenkschmerzen bei Arthrosepatienten mit Knochenmarksläsionen [1]. Obwohl der Gelenkknorpel selbst wegen fehlender Innervation nicht schmerzhaft ist, können aktivierte Chondrozyten eine Vielzahl nozizeptiv wirksamer pro-inflammatorischer Zytokine und Schmerz-relevanter Mediatoren ausschütten. Die freigesetzten Mediatoren können Nervenfaserendigungen in den innervierten Gelenkstrukturen erreichen und diese aktivieren oder sensibilisieren [4].

Nervenwachstumsfaktor (Nerve growth factor – NGF)

Besonders im Kontext des Arthroseschmerzes ist in den letzten Jahren der Nervenwachstumsfaktor (NGF) in den Fokus der Schmerztherapie gerückt [1, 5], obgleich NGF nicht zu den klassischen nozizeptiven Mediatoren gehört. In klinischen Studien konnte bei Arthrosepatienten gezeigt werden, dass eine Neutralisation von NGF durch die einmalige Injektion eines monoklonalen Antikörpers gegen NGF zu einer hochsignifikanten Schmerzreduktion für bis zu 56 Tagen führt. Dabei zeigten sich eine dosisabhängige Schmerzreduktion und eine Funktionsverbesserung bei mittelschwerer bis schwerer Arthrose, ohne dass bei diesen Patienten in größerem Umfang Nebenwirkungen auftraten [36].

Der Nervenwachstumsfaktor NGF wird von Immunzellen aber auch von verschiedenen Zellen des Gelenkes produziert und ausgeschüttet [5]. Er reguliert die strukturelle und funktionelle Integrität der Nozizeptoren sowie deren Sensitivität gegenüber schmerzhaften Reizen. Die intrazelluläre Domäne des NGF-Rezeptors weist eine Tyrosinkinaseaktivität auf, welche Tyrosin-Reste von Proteinen bzw. Kanälen phosphoryliert. Eine Applikation von NGF, eine Überexpression von NGF oder eine Inhibierung des NGF-Abbaus lösen eine thermische sowie mechanische Hyperalgesie aus [5], die zum einen durch eine direkte sensibilisierende Wirkung auf Neurone, zum anderen durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren im Gewebe erklärt werden kann, z. B. über eine Stimulierung von Mastzellen. Akute Effekte von NGF erfolgen über eine Modifikation der Ionen-Kanäle in der Nervenfaser, während lang-anhaltende Effekte auf einer Regulation der Kanal-Transkription und des Transportes von Ionenkanälen in die Nervenendigung beruhen [37]. Zu den von NGF regulierten Kanälen zählen z. B. der TRPV1-Rezeptor, spannungsgesteuerte Natriumkanäle sowie der ASIC3 Kanal [5, 37].

Der Einsatz eines neutralisierenden NGF-Antikörpers bei der Schmerztherapie von Arthrose-Patienten ist ein Beispiel dafür, dass Biologica in Zukunft auch bei der Schmerztherapie eine Rolle spielen werden. Derzeit wird in den USA die endgültige Zulassung dieser Therapie für die Behandlung des Arthroseschmerzes beantragt. Die Zulassung wurde zunächst zurückgestellt, weil bei einigen Patientien im Zusammenhang mit der Applikation des Antikörpers rapide Arthroseverläufe beobachtet wurden. Offensichtlich ließ sich aber ein kausaler Zusammenhang nicht sichern. Da die Forschung über NGF v. a. in der Schmerzforschung, aber nicht in der Arthroseforschung vorangetrieben wurde, bleibt abzuwarten, ob sich die Therapie der NGF-Neutralisierung als eine langfristige Alternative oder Ergänzung etablierter Therapien durchsetzen wird.

Cannabinoide

Nozizeptoren weisen Cannabinoid-Rezeptoren (CB1 und CB2) auf, die durch endogene und exogene Cannabinoide aktiviert werden können und sowohl sensibilisierend als auch inhibierend wirken [7]. Die beiden Rezeptoren CB1 und CB2 haben unterschiedliche funktionale Bedeutung für die Nozizeption. Im Tiermodell löst die Aktivierung von CB1 durch Agonisten sowohl im gesunden als auch im entzündeten Kniegelenk eine Antinozizeption aus. Dagegen reduzierte die Applikation des CB2-Rezeptoragonisten GW405833 nur die Nozizeption im gesunden Kniegelenk, aber verstärkte die Mechanonozizeption im entzündeten Kniegelenk [7]. Die verstärkte Nozizeption entstand dabei durch eine Aktivierung von TRPV1-Rezeptoren in nozizeptiven C-Fasern und konnte durch einen TRPV1-Rezeptorantagonisten verhindert werden [7].

Während zu den Effekten der Cannabinoide auf das zentrale Nervensystem bereits zahlreiche klinische Studien existieren, steht die Forschung zur funktionellen Bedeutung der CB-Rezeptoren bei der peripheren Nozizeption und ihren Interaktionen mit den übrigen Rezeptoren noch am Anfang. Jedoch wird bereits ein CB2 Agonist für die Therapie des Arthroseschmerzes entwickelt bzw. in einer klinischen Studie getestet [1].

Neuropeptide

Ein Teil der Nozizeptoren besitzt auch Rezeptoren für Neuropeptide. Einige Neuropeptide (Substanz P, CGRP) wurden bereits genannt, da sie aus den Nervenfasern bei Reizung freigesetzt werden und eine neurogene Entzündung erzeugen (siehe oben). Substanz P und CGRP können auch auf die Nervenfasern rückwirken. Ihre relative Bedeutung für die periphere Schmerzentstehung ist wahrscheinlich eher gering. Neben den Rezeptoren für diese pronozizeptiven Neuropeptide besitzen Nozizeptoren auch Rezeptoren für Neuropeptide mit hemmender Wirkung. Dazu zählen insbesondere Opioidpeptide und Somatostatin. Die endogenen Opioide haben einen signifikanten Einfluss auf die periphere Nozizeption bei der Arthrose [38]. Es wurden bereits einige Rezeptor-spezifische Substanzen für die Therapie des Arthroseschmerzes entwickelt bzw. werden schon in klinischen Studien getestet, welche die unterschiedlichen Opioid-Rezeptoren ansprechen [1]. Deren Potenzial an peripheren Nervenfasern wird jedoch derzeit therapeutisch noch nicht ausgeschöpft. Bei den Opioiden wird versucht, solche zu finden, die ausschließlich in der Peripherie wirken, da die Limitation der Opiattherapie v. a. durch die zentralnervös bedingten Nebenwirkungen gegeben ist.

Neuropathische Veränderungen

Aus der Schmerzsymptomatik bei Patienten ergeben sich Hinweise, dass bei Gelenkerkrankungen auch die Integrität der Nervenfasern selbst angegriffen werden kann. Dazu gehören z. B. sensorische Defizite in Verbindung mit Schmerzen und fremdartigen Empfindungen wie Parästhesien. Auch besonders heftige Schmerzen wie z. B. der bei Nacht im Liegen auftretende Arthroseschmerz,

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

werden als Ausdruck eines neuropathischen Geschehens diskutiert, obwohl hierzu kein Beweis vorliegt. In Modellen von Arthritis und Arthrose wurden in einem Teil der Nozizeptoren Marker von Regenerationsprozessen (z. B. ATF3) nachgewiesen [4, 23], die als Reaktion der Nervenzellen auf einen zellschädigenden Stressor oder Nervenläsionen gewertet werden. Es besteht somit Grund zur Annahme, dass Gelenkschmerzen auch eine „neuropathische" Komponente besitzen können. Durch Neuropathie in Mitleidenschaft gezogene Nervenfasern bilden häufig sogenannte ektopische Entladungen, d. h. sie produzieren Aktionspotenziale an falscher Stelle, häufig ohne Reizeinwirkung. Die Expression von ATF3 konnte je nach Modell sowohl vor, während als auch nach Abklingen der Entzündungsphase beobachtet werden [23]. Es kann vermutet werden, dass neuropathische Komponenten ein Grund dafür sein können, dass Schmerzen bereits vor Ausbruch der manifesten Erkrankung auftreten können bzw. dass Schmerzen trotz Abklingen der Krankheitsprozesse persistieren können.

Einfluss von systemischen Faktoren auf die periphere Nozizeption

Nozizeptionsprozesse können auch von systemischen Faktoren bzw. Erkrankungen beeinflusst werden. So haben aktuelle klinische Studien gezeigt, dass Komorbiditäten wie Adipositas, metabolisches Syndrom und der Diabetes mellitus die periphere Nozizeption im Kniegelenk signifikant beeinflussen und daher bei der Schmerzentstehung berücksichtigt werden müssen [12, 39, 40]. Die ▶ **Abb. 2** stellt heraus, dass diese Faktoren einerseits den Krankheitsprozess und die Freisetzung von Mediatoren beeinflussen können, dass sie andererseits auch das Potenzial haben, direkt auf die Nozizeptoren zu wirken [4, 41]. Als Beispiele sollen hier der Einfluss des Body Mass Indexes (BMI) und des Diabetes mellitus (DM) näher betrachtet werden.

Viele Arthrosepatienten leiden an einer Adipositas (BMI > 30 kg/m^2), die zu einer massiven mechanischen Belastung der Gelenke führt. Daneben werden aus dem Fettgewebe aber auch pro-inflammatorische Zytokine freigesetzt, die eine geringgradige systemische Entzündung bewirken, welche einen Risikofaktor für die Ausbildung eines Metabolischen Syndroms oder eines Diabetes mellitus darstellt [42]. Eine Reduzierung des Körpergewichts verringerte Gelenkschmerzen [43]. Es ist jedoch unklar, ob dies die Folge der Entlastung des Gelenkes oder einer reduzierten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren ist. Klinische Studien zum Einfluss des BMI auf dem Arthroseschmerz sind widersprüchlich. Während einige Studien eine signifikante Assoziation zwischen BMI und Gelenkschmerz finden [39], zeigen andere Studien keinen direkten Zusammenhang [12]. Zu berücksichtigen ist bei solchen Untersuchungen der Einfluss von Kofaktoren. Ein hoher Prozentsatz der übergewichtigen Arthrose-Patienten hat gleichzeitig eine Diabetes-Erkrankung, diese hat wiederum ebenfalls einen Einfluss auf den Gelenkschmerz.

Diabetes mellitus (DM) ist eine häufige Komorbidität sowohl der Adipositas als auch der Arthrose [44]. Sowohl bei einer Hand-, Hüft- als auch Kniegelenksarthrose wiesen Patienten mit DM verstärkte Gelenkschmerzen auf [12, 40, 45]. Patienten mit DM Typ 2 wiesen auch persistierende Schmerzen nach endoprothetischem Ersatz des Hüft- oder des Kniegelenkes auf [46]. Welche Mechanismen für das verstärkte Schmerzempfinden der Patienten mit DM verantwortlich sind, wird gegenwärtig noch diskutiert. Obwohl DM eine systemische Erkrankung ist, zeigen sich Unterschiede direkt im Gelenk. Patienten mit DM entwickelten eine stärkere Entzündung des Synovialgewebes und wiesen eine höhere Konzentrationen des Zytokins IL-6 in der Synovialflüssigkeit auf gegenüber Patienten ohne DM [12]. Dieses Zytokin kann, wie bereits erwähnt, zu einer Sensibilisierung der Nozizeptoren führen und so eine erhöhte Schmerzhaftigkeit verursachen.

Schließlich kann DM selbst eine Ursache für den Gelenkschmerz sein. DM kann in den distalen Abschnitten der Extremitäten eine Neuropathie verursachen, wobei dünne periphere Nervenfasern zerstört werden. Man unterscheidet zwischen einer schmerzlosen diabetischen Neuropathie, bei der es zu sensorischen Verlusten kommt, und einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie. Im Durchschnitt erleiden aber nur 10–20 % der Patienten mit DM eine schmerzhafte Neuropathie [47, 48]. Daher werden eher die durch den DM verstärkten Entzündungsprozesse in der Peripherie als Ursache für die erhöhten Gelenkschmerzen diskutiert [4]. Ob es neben neuropathischen Schäden auch zu anderen zellulären Veränderungen in den Nervenfasern von diabetischen Patienten kommt, die sich auf die Nozizeption auswirken, ist unbekannt. DM führt in einigen Körperzellen zu einer Dysfunktion der Mitochondrien, zur vermehrten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, zur Bildung von AGE (advanced glycosylated end product) sowie zu einer veränderten Expression von Glucosetransportern. Methylglyoxal, eine Vorstufe von AGE, kann sensorische Nervenfasern depolarisieren und eine posttranslationale Modifikation der spannungsabhängigen Natriumkanäle induzieren [41]. In der Synovialflüssigkeit von Arthrose-Patienten mit DM wurden signifikant höhere Konzentrationen von Methylglyoxal sowie anderen AGEs verglichen mit nicht-diabetischen Arthrose-Patienten nachgewiesen [49].

Zu einer Beeinflussung der Schmerzmechanismen durch BMI und DM bei Arthritiden ist wenig bekannt. Übergewichtige Patienten mit rheumatoider Arthritis weisen erhöhte Scores bezüglich der Aktivität der Erkrankung sowie der funktionellen Einschränkung auf, welche auch Schmerzparameter beinhalten [50]. Andererseits zeigten sich bei übergewichtigen Patienten geringere radiologische Gelenkschäden bzw. ein geringeres Fortschreiten der radiologischen Gelenkschädigung [50].

Synopsis der Angriffspunkte von Pharmaka – aktuell und perspektivisch

▶ **Abb. 3** fasst die Ansatzmöglichkeiten für die medikamentöse Schmerztherapie im peripheren Nervensystem zusammen. Es sind alle Angriffspunkte aufgeführt, die bereits etabliert sind und solche, die bereits Gegenstand von laufenden Studien sind und möglicherweise Eingang in the Schmerztherapie finden werden. Ein grundsätzliches Verständnis nozizeptiver Mechanismen ist erforderlich, um die rationale Basis für den potenziellen Einsatz neuer Medikamente zu schaffen. Dies ist das Ziel dieses Beitrags.

Da dieser Beitrag auf periphere Schmerzmechanismen begrenzt ist, soll an dieser Stelle zumindest erwähnt werden, dass auch zentralnervöse Angriffspunkte von Pharmaka relevant sind. Da zahlreiche Mediatoren (z. B. Prostaglandine, Opioide, Zytokine) und deren Rezeptoren auch im Zentralnervensystem vorkommen, werden entsprechende Pharmaka auch zentrale Wirkungen haben, sofern sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Außerdem gibt es Me-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

dikamente, die die Deszendierende Hemmung, also einen endogenen Schmerzkontrollmechanismus des Gehirns, aktivieren.

Neben der medikamentösen Therapie sind nicht-medikamentöse Therapien eine wichtige Komponente der Schmerztherapie. Obwohl empirisch häufig sehr effizient, lässt sich ihre Wirkung mechanistisch nicht gut beschreiben. Als Beispiel sei die hypoalgetische Wirkung von Bewegung genannt. Es wird vermutet, dass durch aktives Bewegen sowohl opioiderge (periphere und zentralnervöse) als auch nicht-opioiderge endogene Mechanismen aktiviert werden, die zu einer Hypoalgesie führen können.

FAZIT FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS

Für den Patienten mit Gelenkerkrankungen ist der Schmerz in der Regel das größte Problem. Durch ein genaues Befragen und Untersuchen lässt sich häufig ermitteln, ob die Schmerzen hauptsächlich durch die Sensibilisierung von Nozizeptoren entstehen (sie sind in der Regel belastungsabhängig, da durch mechanische und/oder thermische Reize induziert) oder ob möglicherweise auch neuropathische Komponenten vorliegen. Eine neuropathische Komponente ist wahrscheinlich, wenn zusätzlich sensorische Defizite bestehen oder wenn Schmerzen völlig unabhängig von Belastungen auftreten. Bei Schmerzen durch Sensibilisierung ist das Zurückführen der Sensibilisierung anzustreben. Dazu dienen v. a. Prostaglandinsynthesehemmer, die allerdings häufig nur kurzfristig wirken und regelmäßig appliziert werden müssen, und häufig in ihrer Wirksamkeit nicht ausreichen. Fundamentaler wird durch die Neutralisierung von Zytokinen und NGF in den Sensibilisierungsprozess eingegriffen, und daher werden diese Therapien wahrscheinlich Eingang in die Schmerztherapie finden. Bei neuropathischen Schmerzen würden sich eher Medikamente eignen, die die Erregbarkeit der Nervenzellen reduzieren. Allerdings ist die Bedeutung neuropathischer Komponenten bei Erkrankungen der Gelenke nicht ausreichend geklärt, sodass hier noch keine endgültigen Handlungsempfehlungen abzuleiten sind. Von praktischer Bedeutung ist die Erkenntnis, dass Patienten mit Diabetes mellitus mit einer erhöhten Schmerzhaftigkeit ihrer Krankheitsprozesse rechnen müssen. Perspektivisch ist denkbar, dass bildgebende Verfahren zu besseren Differenzierungen der schmerzerzeugenden Prozesse führen können, denn es wird durch experimentelle und klinische Untersuchungen immer besser bekannt, welche Gewebeprozesse (Entzündung, Destruktion bestimmter Strukturen) zu einer Aktivierung und Sensibilisierung der Nozizeptoren führen. Schließlich muss berücksichtigt werden, dass für das Verständnis von Schmerzen nicht nur die in diesem Artikel thematisierte Nozizeption in der Peripherie von Bedeutung ist. Der Schmerz entsteht als Ergebnis neuronaler Tätigkeit im Gehirn, und hierbei müssen als weitere Kontextfaktoren psychische und soziale Faktoren mit berücksichtigt werden, wie es im biopsychosozialen Schmerzmodell formuliert ist.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung für die Unterstützung unserer Forschung

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Miller RE, Block JA, Malfait A-M. What is new in pain modification in osteoarthritis? Rheumatology 2018; 57: iv99–iv107. doi: 10.1093/rheumatology/kex522

[2] Schaible H-G, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. Pain 1993; 55: 5–54. doi: 10.1016/0304-3959(93)90183-p

[3] Schaible H-G. Joint pain – Basic mechanisms. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC eds. Wall and Melzack's Textbook of Pain. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013: 609–619

[4] Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of osteoarthritic pain. Studies in humans and experimental models. Front Mol Neurosci 2017; 10: 349. doi: 10.3389/fnmol.2017.00349

[5] Schmelz M, Mantyh P, Malfait A-M et al. Nerve growth factor antibody for the treatment of osteoarthritis pain and chronic low-back pain: mechanism of action in the context of efficacy and safety. Pain 2019; 160: 2210–2220. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001625

[6] Schaible H-G. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. Arthritis Res Ther 2014; 16: 470

[7] Schuelert N, Zhang C, Mogg AJ et al. Paradoxical effects of the cannabinoid CB2 receptor agonist GW405833 on rat osteoarthritic knee joint pain. Osteoarthritis Cartilage 2010; 18: 1536–1543. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.005

[8] Richter F, Segond von Banchet G, Schaible H-G. Transient Receptor Potential vanilloid 4 ion channel in C-fibres is involved in mechanonociception of the normal and inflamed joint. Sci Rep 2019; 9: 10928. doi: 10.1038/s41598-019-47342-x

[9] Wemmie JA, Taugher RJ, Kreple CJ. Acid-sensing ion channels in pain and disease. Nat Rev Neurosci 2013; 14: 461–471. doi: 10.1038/nrn3529

[10] Sluka KA, Rasmussen LA, Edgar MM et al. Acid-sensing ion channel 3 deficiency increases inflammation but decreases pain behavior in murine arthritis. Arthritis Rheum 2013; 65: 1194–1202. doi: 10.1002/art.37862

[11] Bernier LP, Ase AR, Seguela P. P2X receptor channels in chronic pain pathways. Br J Pharmacol 2018; 175: 2219–2230. doi: 10.1111/bph.13957

[12] Eitner A, Pester J, Vogel F et al. Pain sensation in human osteoarthritic knee joints is strongly enhanced by diabetes mellitus. Pain 2017; 158: 1743–1753. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000972

[13] Barr AJ, Campbell TM, Hopkinson D et al. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. Arthritis Res Ther 2015; 17: 228. doi: 10.1186/s13075-015-0735-x

[14] Natura G, Bär K-J, Eitner A et al. Neuronal prostaglandin E2 receptor subtype EP3 mediates antinociception during inflammation. PNAS 2013; 110: 13648–13653. doi: 10.1073/pnas.1300820110

[15] Heppelmann B, Pfeffer A, Schaible H-G et al. Effects of acetylsalicylic acid (ASA) and indomethacin on single groups III and IV units from acutely inflamed joints. Pain 1986; 26: 337–351

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[16] Malfait AM, Schnitzer TJ. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2013; 9: 654–664. doi: 10.1038/nrrheum.2013.138

[17] Miller RE, Miller RJ, Malfait AM. Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection. Cytokine 2014; 70: 185–193. doi: 10.1016/j.cyto.2014.06.019

[18] Ebersberger A. The analgesic potential of cytokine neutralization with biologicals. Eur J Pharmacol 2018; 835: 19–30. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.07.040

[19] McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol 2007; 7: 429–442. doi: 10.1038/nri2094

[20] Rein P, Mueller RB. Treatment with biologicals in rheumatoid arthritis: an overview. Rheumatol Ther 2017; 4: 247–261. doi: 10.1007/s40744-017-0073-3

[21] Hess A, Axmann R, Rech J et al. Blockade of TNF-α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. PNAS 2011; 108: 3731–3736. doi: 10.1073/pnas.1011774108

[22] Boettger MK, Hensellek S, Richter F et al. Antinociceptive effects of TNF-α neutralization in a rat model of antigen-induced arthritis: evidence of a neuronal target. Arthritis Rheum 2008; 58: 2368–2378. doi: 10.1002/art.23608

[23] Ebbinghaus M, Müller S, Segond von Banchet G et al. The contribution of inflammation and bone destruction to pain in arthritis – a study in murine glucose-6-phosphate isomerase (G6PI)-induced arthritis. Arthritis Rheumatol. 2019; 71: 2016–2026. doi: 10.1002/art.41051

[24] Scanzello CR. Chemokines and inflammation in osteoarthritis: Insights from patients and animal models. J Orthop Res 2017; 35: 735–739. doi: 10.1002/jor.23471

[25] Wang JG, Strong JA, Xie W et al. The chemokine CXCL1/growth related oncogene increases sodium currents and neuronal excitability in small diameter sensory neurons. Mol Pain 2008; 4: 38. doi: 10.1186/1744-8069-4-38

[26] Kao D-J, Li AH, Chen J-C et al. CC chemokine ligand 2 upregulates the current density and expression of TRPV1 channels and Nav 1.8 sodium channels in dorsal root ganglion neurons. J Neuroinflammation 2012; 9: 189. doi: 10.1186/1742-2094-9-189

[27] Cuellar JM, Scuderi GJ, Cuellar VG et al. Diagnostic utility of cytokine biomarkers in the evaluation of acute knee pain. J Bone Joint Surg Am 2009; 91: 2313–2320. doi: 10.2106/JBJS.H.00835

[28] Li L, Jiang BE. Serum and synovial fluid chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein 1 concentrations correlates with symptomatic severity in patients with knee osteoarthritis. Ann Clin Biochem 2015; 52: 276–282. doi: 10.1177/0004563214545117

[29] Jiang H, Shen X, Chen Z et al. Nociceptive neuronal Fc-gamma receptor I is involved in IgG immune complex induced pain in the rat. Brain Behav Immun 2017; 62: 351–361. doi: 10.1016/j.bbi.2017.03.001

[30] Dawes JM, Weir GA, Middleton et al. Immune or genetic-mediated disruption of CASPR2 causes pain hypersensitivity due to enhanced primary afferent excitability. Neuron 2018; 97: 806–822. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.033

[31] Bersellini Farinotti A, Wigerblad G, Nascimento D et al. Cartilage-binding antibodies induce pain through immune complex-mediated activation of neurons. J Exp Med 2019; 216: 1904–1924. doi: 10.1084/jem.20181657

[32] Catrina AI, Svensson CI, Malmström V et al. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2017; 13: 79–86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200

[33] Bonabello A, Galmozzi MR, Bruzzese T et al. Analgesic effect of bisphosphonates in mice. Pain 2001; 91: 269–275. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00447-4

[34] Sagar DR, Ashraf S, Xu L et al. Osteoprotegerin reduces the development of pain behaviour and joint pathology in a model of osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1558–1565. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203260

[35] Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. BMC Musculoskelet Disord 2008; 9: 116. doi: 10.1186/1471-2474-9-116

[36] Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 2010; 363: 1521–1531. doi: 10.1056/NEJMoa0901510

[37] Bennett D. NGF, sensitization of nociceptors. In: Schmidt RF, Willis WD eds. Encyclopedia of Pain. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer; 2007: 1338–1342

[38] Inglis JJ, McNamee KE, Chia S-L et al. Regulation of pain sensitivity in experimental osteoarthritis by the endogenous peripheral opioid system. Arthritis Rheum 2008; 58: 3110–3119. doi: 10.1002/art.23870

[39] Roger MW, Wilder FV. The association of BMI and knee pain among persons with radiographic knee osteoarthritis: A cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord 2008; 9: 163. doi: 10.1186/1471-2474-9-163

[40] Schett G, Kleyer A, Perricone C et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. Diabetes Care 2013; 36: 403–409. doi: 10.2337/dc12-0924

[41] Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S et al. Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. Nat Med 2012; 18: 926–933. doi: 10.1038/nm.2750

[42] Pitsavos C, Tampourlou M, Pangiotakos DB et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA study. Rev Diabetic Stud 2007; 4: 98–104. doi: 10.1900/RDS.2007.4.98

[43] Messier SP, Loeser RF, Miller GD et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. Arthritis Rheum 2004; 50: 1501–1510. doi: 10.1002/art.20256

[44] Ganz ML, Wintfeld N, Li Q et al. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States. Diabet Metab Syndrome 2014; 6: 50. doi: 10.1186/1758-5996-6-50

[45] Magnusson K, Hagen KB, Osteras N et al. Diabetes is associated with increased hand pain in erosive hand osteoarthritis: data from a population-based study. Arthritis Care Res 2015; 67: 187–195. doi: 10.1002/acr.22460

[46] Rajamäki TJ, Jämsen E, Puolakka PA et al. Diabetes is associated with persistent pain after hip and knee replacement. Acta Orthop 2015; 86: 586–593. doi: 10.3109/17453674.2015.1044389

[47] Said G. Diabetic neuropathy – a review. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3: 331–340 doi: 10.1038/ncpneuro0504

[48] Kaur S, Pandhi P, Dutta P. Painful diabetic neuropathy: an update. Ann Neurosci 2011; 18: 168–175. doi: 10.5214/ans.0972-7531.1118409

[49] Zhang W, Randell EW, Sun G et al. Hyperglycemia-related advanced glycation end-products is associated with the altered phosphatidylcholine metabolism in osteoarthritis patients with diabetes. Plos One 2017; 12: e0184105. doi: 10.1371/journal.pone.0184105

[50] Daïen CI, Sellam J. Obesity and inflammatory arthritis: impact on occurrence, disease characteristics and therapeutic response. RMD Open 2015; 1: e000012. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000012

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.