

# Humane Schmerzmodelle – Chancen und Limitationen<sup>\*1</sup>

## Chances and limitations of human pain models

**M. Schmelz**

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim gGmbH  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

► **Zusammenfassung:** Humane Schmerzmodelle werden eingesetzt, um analgetische Testsubstanzen zu überprüfen, aber auch um Mechanismen der Schmerzentstehung zu untersuchen. Generell unterscheidet man solche Modelle, in denen Nozizeptoren akut in physiologischer Weise aktiviert werden, von solchen, die Aspekte der Sensibilisierung beim Schmerzpatienten imitieren. In letzter Zeit sind große Fortschritte im Bereich neuer humaner Schmerzmodelle zu verzeichnen, so dass sie bei der Entwicklung neuer Pharmaka eine größere Rolle spielen. Besonders erfolgreich können humane Schmerzmodelle dort eingesetzt werden, wo die Interaktion einer Testsubstanz mit dem Humanrezeptor *in vivo* überprüft werden soll („target engagement“). Außerdem wurden auch für die zentrale Sensibilisierung, die einen wichtigen Aspekt des neuropathischen Schmerzes darstellt, Schmerzmodelle entwickelt und charakterisiert. Für den klinisch wichtigsten Aspekt, den Spontanschmerz, fehlen jedoch derzeit noch gesicherte Informationen über dessen Pathomechanismen und entsprechend sind auch keine humanen Schmerzmodelle verfügbar. Daher muss sich die Schmerzforschung in erster Linie in einem patientenorientierten Ansatz um weitere Aufklärung der Pathomechanismen bemühen. Zur Überprüfung der Wirksamkeit von Testsubstanzen können damit humane Schmerzmodelle zwar wichtige Informationen liefern, Patientenstudien aber in keinem Fall ersetzen.

► **Schlüsselwörter:** Schmerz – Hyperalgesie – Sensibilisierung.

► **Summary:** Human pain models are used both to test analgesic compounds and to study pain mechanisms. There are basically two types of pain model, one involving acute stimulation of nociceptors under physiological conditions, the other imitating aspects of pain sensitisation. Recent advances in the development of these pain models have increased their importance for the development of new analgesics, in particular for *in vivo* testing of the interaction of the analgesic candidate with the human receptor (“target engagement”). Well-characterized models have been developed for central sensitisation, an important aspect of neuropathic pain. However, our knowledge

of the clinically important pathomechanisms of spontaneous pain is limited, and human models are lacking. Pain research therefore aims to achieve a better understanding of clinical pain mechanisms using a patient-centred approach. Thus, the major concern of pain research must be a patient-oriented approach to the further clarification of the relevant pathomechanisms. For investigating the effectiveness of analgesic substances, human pain models can provide useful information, but are no alternative to patient studies.

► **Keywords:** Pain – Hyperalgesia – Sensitisation.

## Einleitung

Humane Schmerzmodelle werden in der Regel zur Untersuchung von Schmerzmechanismen oder bei „proof of concept“-Studien eingesetzt. Es gibt jedoch keinen Konsens darüber, welchen Beitrag sie zur Vorhersage analgetischer Effekte bei Patienten mit chronischem Schmerz leisten. Dabei ist insbesondere zu klären, inwieweit die Mechanismen des humanen Schmerzmodells mit denen klinischer Schmerzzustände übereinstimmen. Es ist hilfreich, humane Schmerzmodelle in zwei Arten von Modellen aufzuteilen: 1) Modelle, bei denen nur die physiologische Nozizeptorenfunktion durch subjektive und objektive Methoden getestet wird, und 2) Modelle, die bestimmte Aspekte pathophysiologischer Schmerzzustände nachahmen einschließlich reversibler Sensibilisierung oder Schmerzüberempfindlichkeit. Es kann nicht erwartet werden, dass Modelle, die nur die physiologische Aktivierung der Nozizeptoren testen, auch Informationen über den Krankheitszustand liefern. Dennoch sind diese Modelle von großer Bedeutung, wenn die Interaktion eines möglichen Medikaments mit dessen Zielstruktur getestet wird („target engagement studies“). So induziert z. B. die intrakutane Injektion einer Lösung mit niedrigem pH-Wert Schmerz und ein Axonreflexsyndrom durch die Aktivierung von soge-

\* Rechte vorbehalten

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Klaus van Ackern anlässlich seiner akademischen Verabschiedung gewidmet.

► nannten ASICs („acid-sensing“ Ionenkanal). Werden Blocker dieses Kanals vor der Injektion gegeben, sollten Schmerz und Axonreflexerythem reduziert werden und somit anzeigen, dass der Blocker sein Zielmolekül beim Menschen in einer bestimmten Dosierung funktionell blockiert („target engagement“). Wenngleich ein positives Ergebnis für die Bestimmung der angemessenen Dosierung wichtig sein kann, so können die Ergebnisse jedoch keine Information zur Rolle des niedrigen pH-Wertes bei einem Schmerzzustand geben und keine Vorhersage über den analgetischen Effekt der Testsubstanz bei Schmerzpatienten liefern.

Schmerzmodelle wurden entwickelt, um verschiedene Aspekte klinischer Schmerzzustände zu imitieren, wobei periphere und zentrale neuronale Sensibilisierung eine wichtige Rolle beim akutem und insbesondere beim chronischen Schmerz spielen [1,2]. Die Muster der experimentell ausgelösten Schmerzüberempfindlichkeit in der Peripherie (primäre Hyperalgesie) und im zentralen Nervensystem (sekundäre Hyperalgesie) korrelieren mit dem klinischen Bild beim Schmerzpatienten und werden daher als Surrogat-Marker klinischer Schmerzzustände verwendet. Der Vorhersagewert der experimentellen Modelle ist dabei umso größer, je enger die Surrogat-Marker mit den Symptomen bei klinischen Schmerzzuständen zusammenhängen. Die Hauptaufgabe bei der Entwicklung von humanen Schmerzmodellen besteht darin, Mechanismen, die beim chronischen Schmerzpatienten identifiziert wurden, im Schmerzmodell nachzuahmen. Leider ist unser Wissen über klinisch relevante Schmerzmechanismen bei Patienten sehr begrenzt und schließt die molekulare Ebene noch nicht ein. Es gibt keinen Zweifel daran, dass die aktuellen humanen Schmerzmodelle noch nicht die gesamte Komplexität der Pathophysiologie klinischer Schmerzzustände nachahmen können (Abb. 1). Wichtige Aspekte klinischer Schmerzzustände, wie z. B. spontaner Schmerz, können durch humane Schmerzmodelle nicht imitiert werden, da Verletzungen, die strukturelle und damit anhaltende Veränderungen im Nervensystem hervorrufen, bei gesunden Probanden ethisch inakzeptabel sind.

Dieser Artikel beschreibt zunächst einfache Schmerzmodelle mit physiologischer Aktivierung der Nozizeptoren und danach pathophysiologische Modelle neuronaler Sensibilisierung. Die Modelle der neuronalen Sensibilisierung werden weiter aufgeteilt in Modelle mit lokaler Entzündung, die eine periphere Sensibilisierung verursachen (wie z.B. Sonnenbrand) und in Modelle aktivitätsabhängiger zentraler Sensibilisierung (wie z. B. Injektion von Capsaicin

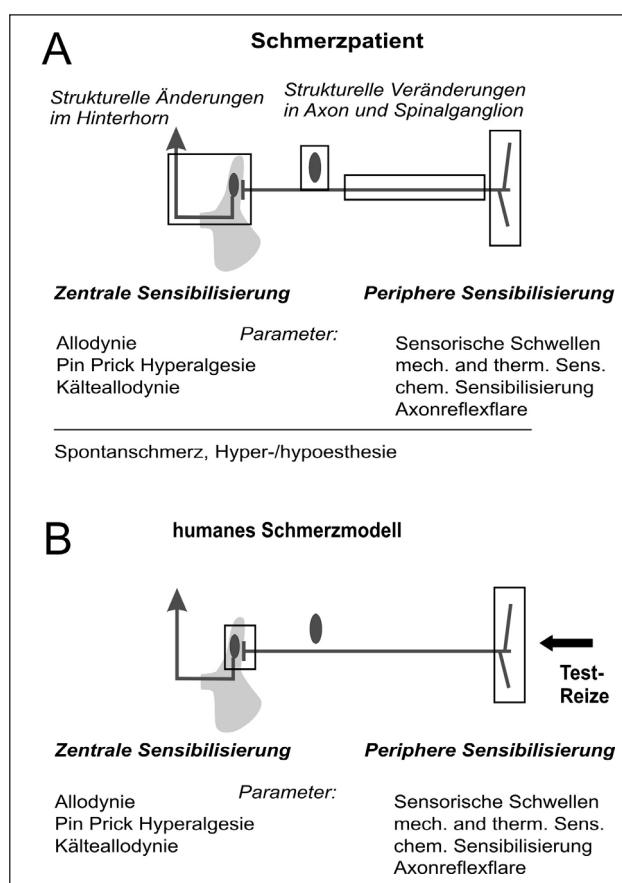


Abb. 1: **A:** Schema von neuronalen Veränderungen, die zu chronischem Schmerz führen können, und Testvariablen, mit denen diese Veränderung gemessen werden können. **B:** Schema von Aspekten, die durch humane Schmerzmodelle abgedeckt werden. Strukturelle Veränderungen des Nervensystems und Spontanschmerz werden mit humanen Schmerzmodellen nicht ausgelöst und können somit auch nicht getestet werden.

oder thermisch oder elektrisch hervorgerufene Hyperalgesie).

### Modelle mit physiologischer Aktivierung von Nozizeptoren

Diese Modelle aktivieren Nozipzeptoren, um Schmerz zu erzeugen, ohne eine periphere oder zentrale Sensibilisierung hervorzurufen. Die einfachste Vorgehensweise, um Schmerzreaktionen zu messen, ist die Psychophysik: Der Proband wird mit kontrollierten Reizen stimuliert, und die subjektiven Bewertungen der Qualität und Intensität der induzierten Reaktion werden vom Probanden abgefragt. Für die mechanische Stimulation der Haut werden am häufigsten kalibrierte Nylonfilamente (von-Frey-Haare) oder Metallnadeln mit identischer Spitze, aber unterschiedlichem Gewicht verwendet [3]. Für phasischen mechanischen Schmerz wurden Stimulatoren ►

► entwickelt, die geschwindigkeitskontrollierte Stimuli induzieren [4]. Im tieferen Gewebe werden Druckalgometer mit größerer Kontaktfläche verwendet, während bei viszeralem Schmerz Ballons mit kontrolliertem Druck eingesetzt werden. Für die thermische Stimulation kommen exakt kontrollierbare Peltier-Systeme zum Einsatz, mit denen Hitze- und Kältestimuli generiert werden können. Die Anwendung ist jedoch überwiegend auf die Haut beschränkt. Im Gegensatz zu diesen gut kontrollierbaren physikalischen Reizen ist die chemische Aktivierung von Nozizeptoren problematischer. Nicht nur die Konzentration der schmerzauslösenden Substanz, auch das Areal, der zeitliche Verlauf und die Art der Applizierung sind wichtige Parameter für die Aktivierung der Nozizeptoren und die dadurch ausgelöste Schmerzempfindung. Herkömmliche Techniken für die Applikation beinhalten die Injektion (intradermal, subkutan, intramuskulär), Infusion, Mikrodialyse, Iontophorese und epikutane Applikation. Vorteile der einfachen Injektion sind gut kontrollierbares Volumen und Konzentration der zu applizierenden Substanz, jedoch verursacht die Injektion selbst Schmerzen und kann unerwünschte lokale Entzündungen hervorrufen. Darüber hinaus kann ein schnelles Einsetzen und ein flüchtiger zeitlicher Verlauf der Nozizeptor-Aktivierung bei einigen Substanzen die psychophysische Erfassung erschweren. Eine länger anhaltende Applikation von Substanzen kann durch epikutane Applikation erreicht werden [5], was durch Iontophorese (transkutane Applikation mittels Gleichstrom) zusätzlich erleichtert werden kann [6]. Jedoch ist diese Form der lokalen Applikation beschränkt auf kleine Moleküle, die die Hornschicht durchdringen können [7]; die Applikation ruft in der Haut einen schwer vorhersagbaren Konzentrationsgradienten hervor, so dass die absolute lokale Konzentration an den nozizeptiven Endigungen im Wesentlichen unbekannt sind. Mikrodialyse oder dermale Infusionstechniken können für die Applikation von algogenen Substanzen über einen längeren Zeitraum mit einer besseren Kontrolle der lokalen Konzentration verwendet werden [8-11]; jedoch verursachen beide Techniken ein lokales Trauma durch das Einführen der Nadel, was wiederum die psychophysische Schmerzerfassung beeinträchtigen kann. Für Untersuchungen an der Cornea und an der Nasenschleimhaut wurde eine Kombination aus mechanischen, chemischen und Temperaturreizen in Form von verschiedenen Gasen und Temperaturen verwendet [12,13]. CO<sub>2</sub> verursacht einzelne Schmerzimpulse, ausgelöst durch einen niedrigen pH-Wert, während erhitzte oder abgekühlte Luft Temperaturreize darstellen und hohe Flussraten mechanische Stimulation erzeugen.

### ► Subjektive Parameter

Es gibt eine Reihe von Standardmethoden für quantitatives sensorisches Testen (QST), die mit Hilfe von mechanischen und thermischen Reizen Schmerzschwellen und Schmerztoleranz erfassen sowie Reiz-Antwort-Funktionen [14]. Die am häufigsten verwendeten Parameter beinhalten sensorische Schwellen und überschwellige Antworten. Sowohl für mechanische als auch für thermische Stimulation können langsam ansteigende Stimulusrampen verwendet werden. Die Probanden geben dann die Reizintensität an, bei der die Wahrnehmung gerade schmerhaft wird (**Schmerzschwelle**) oder gerade noch zu ertragen ist (**Schmerztoleranzschwelle**).

**Überschwellige-Stimulation:** Bei der überschweligen mechanischen oder thermischen Stimulation wird ein mäßig schmerhafter Reiz für einen definierten Zeitraum appliziert. Die Probanden bewerten dann die Schmerhaftigkeit dieser Stimulation, wobei am häufigsten die visuelle oder numerische Analogskala verwendet wird. Die Probanden sollen dazu proportional zu der empfundenen Schmerzstärke einen Skalenwert zwischen 0-100 einstellen oder nennen, wobei die Null 'kein Schmerz' bedeutet und die 100 den 'stärksten vorstellbaren Schmerz'.

### Objektive Parameter

**Neurogene Entzündung:** In der Haut führt eine Aktivierung von Nozizeptoren zu einer Neuropeptid-Freisetzung im Innervationsgebiet der primären Afferenzen in Form eines "Axon-Reflexes" [15]. Die Freisetzung der Neuropeptide Substanz P und Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) verursacht eine Vasodilatation im Innervationsgebiet der aktivierte Nozizeptoren, die bei einer einzelnen Faser bis zu 10 cm Durchmesser auf der Haut haben können. Das Erythem, das dabei entsteht, wird „Axon Reflex Flare“ genannt. Die Fläche der Rötung, aber nicht ihre Intensität, ist ein indirektes Maß für die Aktivierung der Nozizeptoren [16]. Das Erkennen der Flare-Reaktion kann visuell geschehen, ist jedoch mittels Laser-Doppler-Scanner wesentlich sensibler und zuverlässiger zu erfassen [17]. Während die neurogene Proteinextravasation ein zuverlässiger Indikator der Nozizeptor-Aktivierung bei Nagetieren ist, konnte dieser Effekt nicht bei gesunden Probanden festgestellt werden [18], jedoch bei chronischen Schmerzpatienten (komplexes regionales Schmerzsyndrom) [19].

**Evozierte Potenziale:** Durch phasische thermische Reize, die durch Laser oder schnelle Peltier-Thermoden (CHEPS) erzeugt wurden, können sensorisch evozierte Potenziale gemessen werden, die

durch A $\delta$ -Fasern mediert sind. Sensorisch evozierte Potenziale sind dabei besonders sensitiv, um eine Minderfunktion des Systems anzuzeigen [20]. Sehr späte, sogenannte „ultra late potentials“, die von C-Nozizeptoren ausgelöste werden, können zwar unter bestimmten Bedingungen abgeleitet werden [21], sind jedoch wenig robust. Demgegenüber haben sich chemisch evozierte Potenziale und Änderungen des Nasenschleimhautpotenzials als geeignete objektive Parameter für die Nozizeptoraktivierung erwiesen [22, 23].

### Modelle neuronaler Sensibilisierung

Schmerzmodelle können nach folgenden Gesichtspunkten klassifiziert werden: nach dem zugrunde liegenden Mechanismus (inflammatorisch vs. neuropathisch), dem beteiligten Gewebe (Haut vs. Muskeln vs. Viszera) und dem zeitlichen Verlauf (akut vs. subchronisch). Die wichtigsten Kategorien sind jedoch die peripherie oder zentrale Sensibilisierung.

Bei der peripheren Sensibilisierung setzen endogene oder exogene Mediatoren die Erregungsschwelle herab und erhöhen die Entladungsrate bei überschweligen Reizen in den primär afferenten Nozizeptoren.

Im Gegensatz dazu ist bei der zentralen Sensibilisierung die spinale Verarbeitung afferenter Information so sehr sensibilisiert, dass normalerweise nicht schmerzhafte Reize Schmerz verursachen (Allodynie) oder normalerweise leicht schmerzhafte Reize als stärker empfunden werden (Hyperalgesie).

Konzeptionell werden die beiden Formen der Sensibilisierung zwar strikt getrennt, die derzeitigen Schmerzmodelle basieren dennoch meist auf einer Kombination peripherer und zentraler Sensibilisierung. So führt z. B. die lokale Applikation von Capsaicin zu einer primären Sensibilisierung auf den Hitzereiz, was an der erniedrigten Hitzeschmerzschwelle am stimulierten Hautareal zu erkennen ist (primäre Hyperalgesie). Zusätzlich ruft das nozizeptive Feuern zum Rückenmark eine zentrale Sensibilisierung hervor, was sich durch mechanische Allodynie und Hyperalgesie in dem Gebiet um das Stimulationsareal herum zeigt (sekundäre Hyperalgesie).

### Peripherie Sensibilisierung

Peripherie Sensibilisierung kann durch endogene oder exogene Mediatoren hervorgerufen werden. Im Rahmen der **exogenen Mediatoren** wird am häufigsten lokal appliziertes Capsaicin eingesetzt. Die Applikation von Capsaicin aktiviert TRPV1-Rezeptoren, was zu einer langfristigen Blockade der Nozizeptoren führt. Dieser Prozess wird als Desensibilisierung bezeichnet.

► toren und sensibilisiert die lokalen nozizeptiven Endigungen gegenüber Hitzereizen, wobei die molekularen Mechanismen der Sensibilisierung des Rezeptors komplex sind. Ein ähnliches Sensibilisierungsmuster wird durch die Applikation von Senföl hervorgerufen, welches vermutlich zusätzlich TRPA1-Rezeptoren aktiviert. Im Gegensatz dazu wurde eine lokale Applikation von Menthol eingesetzt, die TRPM8-Rezeptoren aktivieren, um eine Kälte- und Kälte-Schmerz-Erfahrung hervorzurufen [24]. Die induzierte thermische Sensibilisierung bei Mentholmodellen ist sehr intensiv und robust. Es ist jedoch nicht ganz klar, welcher endogene Mechanismus der Sensibilisierung in diesem Fall moduliert wird. Von daher werden diese Modelle im Wesentlichen für „target engagement studies“ verwendet.

Lokale Sensibilisierung kann auch durch **endogene Mediatoren** ausgelöst werden. Tonischer Druck auf eine Hautfalte löst eine lokale Entzündungsreaktion aus, so dass eine Wiederholung des Drucks den Schmerz verstärkt [25,26]. Es ist nicht ganz klar, ob ein verstärkter Schmerz durch Kneifen eine reine mechanische Hyperalgesie darstellt oder eine Kombination aus mechanischer Stimulation und lokaler Ischämie [27]. Dennoch handelt es sich um ein sehr einfaches und robustes Modell, um die analgetischen Effekte von NSAIDs zu testen [25,26].

Interessanterweise verursacht das Modell, bei dem Schmerz durch Kneifen verursacht wird, als eines der wenigen eine akute mechanische Sensibilisierung während sich eine primäre mechanische Hyperalgesie bei anderen Modellen mit endogenen Mediatoren langsam, über mehrere Stunden hinweg, entwickelt (z. B. Sonnenbrand [28-30] und [31,32]). Während die Bestrahlung mit UVB-Licht schmerzfrei ist, gehört die Applikation eines -20° Stimulus beim Kältemodell zu den schmerhaften Modellen. Es wird im Allgemeinen angenommen, dass die Entzündungsmodelle in erster Linie eine lokale Sensibilisierung der nozizeptiven Endigungen (primäre Hyperalgesie), die auf das entzündete Gebiet beschränkt ist, hervorrufen. Dennoch wird bei intensiverer Stimulation oder einem größeren Sonnenbrandareal die spontane Aktivität der Nozizeptoren verstärkt, was zu einem erhöhten afferenten Input und zu zentraler Sensibilisierung führt [29]. Die Kälteleision lässt eine Pigmentierung oder Depigmentierung der Haut zurück, die einige Monate andauern kann. UVB-Bestrahlung führt zu einem Sonnenbrand, und Hitze-läsionen können, je nach dem angewendeten Temperaturprotokoll, Blasen erzeugen.

Mechanische Hyperalgesie, die durch endogene Mechanismen hervorgerufen wird, kann beim Gesunden insbesondere durch exzentrische Muskel-

arbeit erzeugt werden, die einen verzögerten Muskelkater verursacht (delayed onset muscle soreness – DOMS). Der genaue Mechanismus, der zu einer Hypersensibilisierung innerhalb dieses Modells einer Mikroverletzung führt, ist noch nicht genau erforscht, und eine kontrollierte mechanische Stimulation der Muskeln erfordert sehr aufwändige Stimulations-techniken. Darüber hinaus passt sich der Schmerz an wiederholte Reize innerhalb eines solchen Modells an und kann daher die meisten klinischen Muskelschmerzzustände nicht nachahmen. Dennoch zeigte dieses Modell in pharmakologischen Studien einen analgetischen Effekt von NSAIDs und Morphin [33].

### Zentrale Sensibilisierung

Zentrale Sensibilisierung ist Hauptmerkmal des neuropathischen Schmerzes. Einige Studien zeigen, dass Aktivität von primären Nozizeptoren den Prozess der zentralen Sensibilisierung anstoßen [1,2]. In der Tat konnte gezeigt werden, dass sekundäre mechanische Allodynie (touch allodynia) oder Hyperalgesie durch punktförmige Reize (pin prick hyperalgesia) in einem unterschiedlichen räumlichen Ausmaß je nach Intensität des weiteren Schmerzes bei neuropathischen Schmerzpatienten variiert [34]. Bei Probanden kann eine reversible zentrale Sensibilisierung durch Aktivierung von Nozizeptoren erzeugt werden; dazu wurden elektrische [35], chemische [36, 37] oder Hitzereize eingesetzt [5,38-40]. Am häufigsten wird dazu die intrakutane Injektion von Capsaicin verwendet: Capsaicin führt zu einer transienten, aber sehr starken Aktivierung von Nozizeptoren, die im Rückenmark eine sekundäre mechanische Hyperalgesia auslöst. Elektrische Reize erscheinen ideal für eine Nozizeptoraktivierung; allerdings werden Reize mit hoher Stromdichte benötigt, um die Untergruppe von mechano-insensitiven C-Nozizeptoren zu aktivieren, die bei der Induktion der zentralen Sensibilisierung eine besondere Rolle spielen [41]. Werden Stromreize mit hoher Stromdichte beim Menschen eingesetzt, dann lassen sich damit eine zentrale Sensibilisierung auslösen und für mehrere Stunden aufrechterhalten (Abb. 2) [35,42-44].

### Prädiktiver Wert humaner Schmerzmodelle: ausreichend für „go- / no-go“-Entscheidungen?

Humane Schmerzmodelle sind ein wertvolles Instrument um zu testen, ob ein potentielles Analgetikum wirklich mit der intendierten Zielstruktur beim Menschen interagiert („target engagement“). Dieser Ansatz liefert pharmakodynamische Informationen ►

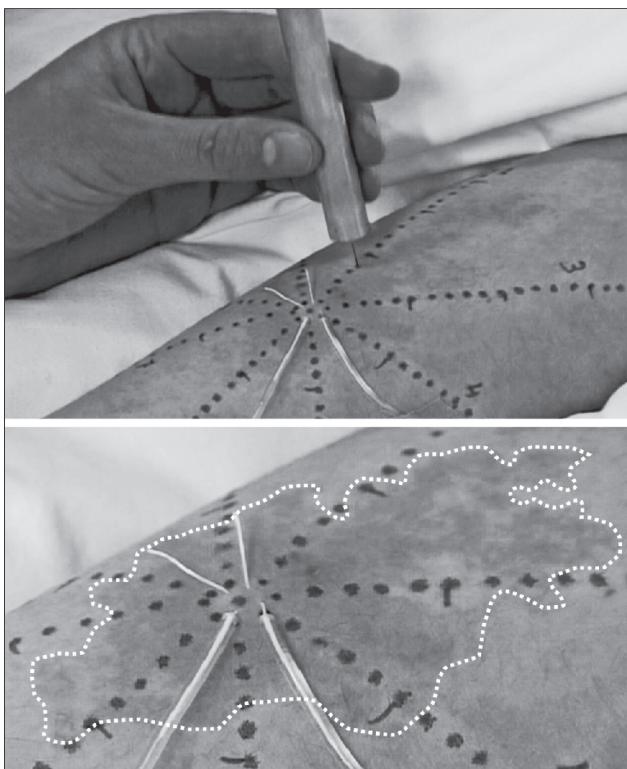


Abb. 2: Schmerzmodell ausgelöst durch elektrische Stimulation: dünne intrakutane Elektroden (weiße Linien) werden für 5 mm bei einem Abstand von 3 mm eingelegt und elektrisch stimuliert (2 Hz, 0.5 ms). Diese Stimulation bewirkt eine zentrale Sensibilisierung für punktförmige mechanische Reize (pin prick hyperalgesia), deren Ausdehnung mittels kalibrierter Gewichte gemessen wird (oben). Gleichzeitig wird ein Axonreflexsyndrom erzeugt, das den Stimulationsort umgibt, und das mittels Laser-Doppler Verfahren quantifiziert werden kann (Vergrößerung im unteren Bild). Um den Kontrast zu erhöhen ist hier der Grün-Kanal eines Farbbildes dargestellt.

► und kann die Dosisfindung erleichtern. Wird zum Beispiel Probanden ein Blocker des Capsaicinrezeptors (TRPV1) verabreicht, dann sollten die durch Capsaicin ausgelösten Schmerzen, Flare und zentrale Sensibilisierung gehemmt werden [45]. Allerdings wird damit lediglich gezeigt, dass die Testsubstanz ihren Rezeptor blockiert, in keinem Falle aber lassen sich Informationen darüber ableiten, ob dieser Rezeptor eine Rolle bei klinischen Schmerzzuständen spielt.

Pathophysiologische Schmerzmodelle dagegen versuchen, gewisse Aspekte klinischer Schmerzzustände zu imitieren, und sind wertvolle Instrumente für „proof of concept“-Studien. Allerdings ist es von höchster Wichtigkeit, das Schmerzmodell auf die vermutete Wirkung der Testsubstanz abzustimmen: Im Falle von Gabapentin, einem zugelassenen Medikament zur Behandlung neuropathischer Schmerzen, wird eine Hemmung der zentralen Sensibilisierung als Wirkungsmechanismus angenommen und dieser konnte in humanen Schmerzmodellen verifiziert werden. Analog waren Substanz-P-Antagonisten (NK1), für die der gleiche Wirkmechanismus

angenommen wurde, die aber klinisch keine analgetische Wirkung zeigten, auch in humanen Schmerzmodellen unwirksam [42]. Dieses spezielle negative Ergebnis wäre somit für die Einschätzung der Substanz-P-Antagonisten sehr wertvoll gewesen; allerdings gilt es hier zu beachten, dass zwar die zentrale Sensibilisierung durch die Schmerzmodelle gut modelliert wird, dass aber das klinisch im Vordergrund stehende Symptom, nämlich der Spontanschmerz von den derzeit vorhandenen Modellen nicht abgedeckt wird.

Die Frage, ob negative Testung in humanen Schmerzmodellen so schwerwiegend, dass sie die weitere Entwicklung einer Testsubstanz beendet, ist demnach abhängig vom eingesetzten Modell und dem vermuteten Wirkmechanismus. Humane Schmerzmodelle haben ihre Stärken, wenn die zu testende Wirkung klar umgrenzt ist, wie z.B. die ►

► Blockade von TRPV1-induziertem Schmerz. Demgegenüber ist die Frage nach der klinischen Wirksamkeit und den relevanten Schmerzmechanismen nur direkt am Patienten zu verifizieren. Diesen Bereich können humane Schmerzmodelle nicht abdecken, sondern es ist dazu ein patientenzentrierter Ansatz erforderlich, bei dem bestimmte Patientengruppen als „Modellerkrankung“ getestet werden, um die klinisch relevanten Mechanismen bei der Schmerzentstehung zu untersuchen.

#### Literatur

1. Devor M, Seltzer Z. Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. In: Wall PD Melzack R (eds.) Textbook of pain, 4th edition. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 1999:129-164.
2. Petersen KL, Fields HL, Brennum J, Sandroni P, Rowbotham MC. Capsaicin evoked pain and allodynia in post-herpetic neuralgia. Pain 2000;88:125-133.
3. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. Pain 2006;123:231-243.
4. Kohlloffel LU, Koltzenburg M, Handwerker HO. A novel technique for the evaluation of mechanical pain and hyperalgesia. Pain 1991;46:81-87.
5. Petersen KL, Rowbotham MC. A new human experimental pain model: the heat/capsaicin sensitization model. Neuroreport 1999;10:1511-1516.
6. Hamilton SG, Warburton J, Bhattacharjee A, Ward J, McMahon SB. ATP in human skin elicits a dose-related pain response which is potentiated under conditions of hyperalgesia. Brain 2000;123:1238-1246.
7. Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, Ikoma A. Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: A switch from pain to itch. Pain 2006;126:16-23.
8. Blunk JA, Schmelz M, Zeck S, Skov P, Likar R, Koppert W. Opioid-Induced Mast Cell Activation and Vascular Responses Is Not Mediated by  $\mu$ -Opioid Receptors: An In Vivo Microdialysis Study in Human Skin. Anesth Analg 2004;98:364-370.
9. Fairweather I, McGlone F, Reilly D, Rukwied R. Controlled dermal cell damage as human in vivo model for localised pain and inflammation. Inflamm Res 2004;53:118-123.
10. Eisenbarth H, Rukwied R, Petersen M, Schmelz M. Sensitization to bradykinin B1 and B2 receptor activation in UV-B irradiated human skin. Pain 2004;110:197-204.
11. Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Miyachi Y, Handwerker H, Schmelz M. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: Central sensitization for itch. Neurology 2004;62:212-217.
12. Chen XJ, Gallar J, Pozo MA, Baeza M, Belmonte C. CO<sub>2</sub> Stimulation of the Cornea. A Comparison Between Human Sensation and Nerve Activity in Polymodal Nociceptive Afferents of the Cat. Eur J Neurosci 1995;7:1154-1163.
13. Mohammadian P, Hummel T, Loetsch J, Kobal G. Bilateral hyperalgesia to chemical stimulation of the nasal mucosa following unilateral inflammation. Pain 1997;73:407-412.
14. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. Eur J Pain 2006;10:77-88.
15. Schmelz M, Michael K, Weidner C, Schmidt R, Torebjörk HE, Handwerker HO. Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? Neuroreport 2000;11:645-648.
16. Kramer HH, Schmelz M, Birklein F, Bickel A. Electrically stimulated axon reflexes are diminished in diabetic small fiber neuropathies. Diabetes 2004;53:769-774.
17. Bickel A, Kramer HH, Hilz MJ, Birklein F, Neundorfer B, Schmelz M. Assessment of the neurogenic flare reaction in small-fiber neuropathies. Neurology 2002;59:917-919.
18. Sauerstein K, Klede M, Hilliges M, Schmelz M. Electrically evoked neuropeptide release and neurogenic inflammation differ between rat and human skin. J Physiol 2000;529:803-810.
19. Weber M, Birklein F, Neundorfer B, Schmelz M. Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. Pain 2001;91:251-257.
20. Greffrath W, Baumgartner U, Treede RD. Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans. Pain 2007;132:301-311.
21. Magerl W, Ali Z, Ellrich J, Meyer RA, Treede RD. C- and A delta-fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. Pain 1999;82:127-137.
22. Welge-Lussen A, Wille C, Renner B, Kobal G. Test-retest reliability of chemosensory evoked potentials. J Clin Neurophysiol 2003;20:135-142.
23. Hummel T, Mohammadian P, Marchl R, Kobal G, Lotsch J. Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short- and long-lasting stimuli. Int J Psychophysiol 2003;47:147-158.
24. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Topical menthol - a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. Brain 2004;127:1159-1171.
25. Kilo S, Forster C, Geisslinger G, Brune K, Handwerker HO. Inflammatory Models of Cutaneous Hyperalgesia Are Sensitive to Effects of Ibuprofen in Man. Pain 1995;62:187-193.
26. Forster C, Magerl W, Beck A, Geisslinger G, Gall T, Brune K, et al. Differential effects of dipyrone, ibuprofen, and paracetamol on experimentally induced pain in man. Agents Actions 1992;35:112-121.
27. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjörk HE. Differential sensitivity of mechanosensitive and -insensitive C-fibers in human skin to tonic pressure and capsaicin. Soc Neurosci Abstr 1997;23, part 1:1004.
28. Koppert W, Brückl V, Weidner C, Schmelz M. Mechanically induced axon reflex and hyperalgesia in human UV-B burn are reduced by systemic lidocaine. Eur J Pain 2004;8:237-244.
29. Gustorff B, Anzenhofer S, Sycha T, Lehr S, Kress HG. The sunburn pain model: the stability of primary and secondary hyperalgesia over 10 hours in a crossover setting. Anesth Analg 2004;98:173-7, table.
30. Hoffmann RT, Schmelz M. Time course of UVA- and UVB-induced inflammation and hyperalgesia in human skin. Eur J Pain 1999;3:131-139.
31. Lotsch J, Angst MS. The  $\mu$ -opioid agonist remifentanil attenuates hyperalgesia evoked by blunt and punctuated stimuli with different potency: a pharmacological evaluation of the freeze lesion in humans. Pain 2003;102:151-161.
32. Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M, Handwerker HO. Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. Brain 1994;117:385-396.
33. Tegeder I, Meier S, Burian M, Schmidt H, Geisslinger G, Lotsch J. Peripheral opioid analgesia in experimental human pain models. Brain 2003;126:1092-1102.
34. Koltzenburg M, Torebjörk HE, Wahren LK. Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. Brain 1994;117:579-591.
35. Koppert W, Dern SK, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M. A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(+)-ketamine, and lidocaine. Anesthesiology 2001;95:395-402.
36. Simone DA, Baumann TK, LaMotte RH. Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. Pain 1989;38:99-107.
37. Simone DA, Ngeow JV, LaMotte RH. Neurogenic Spread of Hyperalgesia after Intracutaneous Injection of Capsaicin in Human Subjects. Soc Neurosci Abstr 1985;11:123.
38. Pedersen JL, Kehlet H. Secondary hyperalgesia to heat stimuli after burn injury in man. Pain 1998;76:377-384.
39. Cervero F, Gilbert R, Hammond RGE, Tanner J. Develop-

- ment of Secondary Hyperalgesia Following Nonpainful Thermal Stimulation of the Skin. A Psychophysical Study in Man. *Pain* 1993;54:181-189.
- 40. Moiniche S, Dahl JB, Kehlet H.** Time course of primary and secondary hyperalgesia after heat injury to the skin. *Br J Anaesth* 1993;71:201-205.
- 41. Schmelz M, Schmidt R, Handwerker HO, Torebjörk HE.** Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. *Brain* 2000;123:560-571.
- 42. Chizh BA, Göhring M, Tröster A, Quartey GK, Schmelz M, Koppert W.** Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *Br J Anaesth* 2007;98:246-254.
- 43. Tröster A, Sittl R, Singler B, Schmelz M, Schüttler J, Koppert W.** Modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. *Anesthesiology* 2006;105:1016-1023.
- 44. Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M.** Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 2003;106:49-57.
- 45. Chizh BA, O'Donnell MB, Napolitano A, Wang J, Brooke AC, Aylott MC, et al.** The effects of the TRPV1 antagonist SB-705498 on TRPV1 receptor-mediated activity and inflammatory hyperalgesia in humans. *Pain* 2008; in press.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Martin Schmelz  
 Karl-Feuerstein Forschungsprofessur  
 Klinik für Anästhesiologie und  
 Operative Intensivmedizin  
 Medizinische Fakultät Mannheim der  
 Universität Heidelberg  
 Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3  
 68167 Mannheim, Deutschland  
 Tel.: 0621 383 5015  
 Fax: 0621 383 1463  
 E-Mail: martin.schmelz@anaes.ma.uni-heidelberg.de