

Redaktion

C. Baerwald, Leipzig
 W. Graninger, Graz

H. Sprott

Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, UniversitätsSpital Zürich

Periphere Mechanismen von Gelenkschmerzen mit speziellem Fokus auf den synovialen Fibroblasten

In den letzten Jahren konnte ein enormer Wissenszuwachs auf dem Gebiet der Pathophysiologie molekularer Vorgänge der Schmerzchronifizierung in der Peripherie (außerhalb des zentralen Nervensystems, ZNS) verzeichnet werden. Dabei scheint es, dass sich prinzipielle Mechanismen, Sensibilisierung und beteiligte Rezeptoren in der Peripherie nur unwesentlich von den Vorgängen im ZNS unterscheiden. Polymodalität und Sensibilisierung am peripheren Schmerzrezeptor (Nozizeptor) sowie die Entdeckung neuer Moleküle und Kaskaden der Aktivierung und Hemmung lassen jedoch auch die Peripherie immer interessanter und auf eine besondere Weise faszinierend erscheinen.

Der Gelenkschmerz

Gelenkschmerzen sind ein im klinischen Alltag sehr häufiges Phänomen und in der Sprechstunde des Rheumatologen der weitaus häufigste Grund für eine Konsultation des Patienten. Entzündliche, degenerative oder traumatische Ursachen liegen in den meisten Fällen diesem Symptom zugrunde. Interessanterweise scheint es keine wirkliche Korrelation zwischen strukturellen Veränderungen (■ **Abb. 1**) und der Schmerzintensität zu geben.

Das Ausmaß der lokalen Entzündung, nicht aber struktureller Veränderungen korreliert mit der Schmerzintensität

In einer Studie von Davis et al. [1] wurde gezeigt, dass bis zu 40% der Patienten mit ausgeprägten radiologischen Veränderungen im Kniegelenk symptomfrei waren. Auch Creamer et al. [2] konnten keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der radiologischen Veränderungen und der Schmerzintensität feststellen. Neuere Untersuchungen mit Kontrast-MRT zeigen jedoch, dass nicht der Knorpelverlust, sondern das Ausmaß der lokalen Entzündung mit der Symptomatik des Patienten korreliert [3]. Damit stellt sich die Frage nach der Nozizepti-

on und dem bzw. den Nozizeptor(en) im Gelenk.

Periartikuläre (Sehnen, Bänder, Muskeln, Fettgewebe, Haut) und artikuläre Strukturen (Synovialis, Periost, Gelenkkapsel, Menisken), mit Ausnahme des Knorpels, sind sehr gut mit schmerzleitenden Fasern versorgt. Insbesondere bei der Entstehung einer lokalen Entzündung im Gelenk reagiert die Synovialis in erster Linie und ist somit eine wichtige Struktur für die Ausschüttung proinflammatorischer und nozizeptiver Moleküle, die die entsprechenden Rezeptoren des peripheren Nervensystems aktivieren und damit den Prozess der Schmerzfortleitung initiieren. Damit ist der synoviale Fibroblast in das Zentrum der Erforschung des Gelenkschmerzes gerückt. So konnte bereits gezeigt werden, dass der synoviale

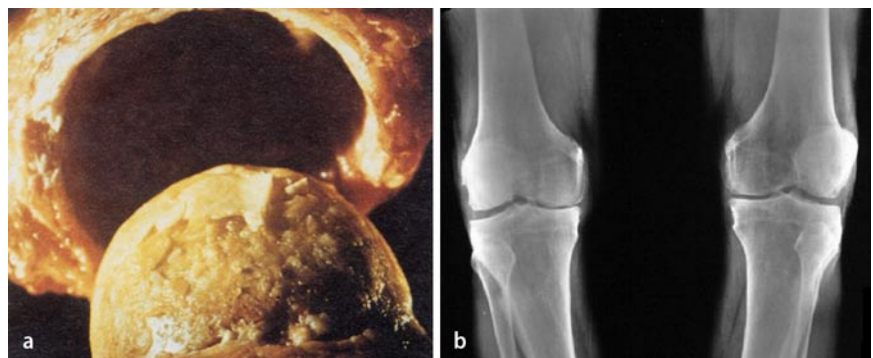


Abb. 1 ▲ **a** Anatomisches Präparat eines arthrotischen Gelenks mit ausgeprägten Knorpeldefekten. **b** Ausgeprägte Gelenkspaltverschmälerung als ein radiologisches Zeichen einer Gonarthrose

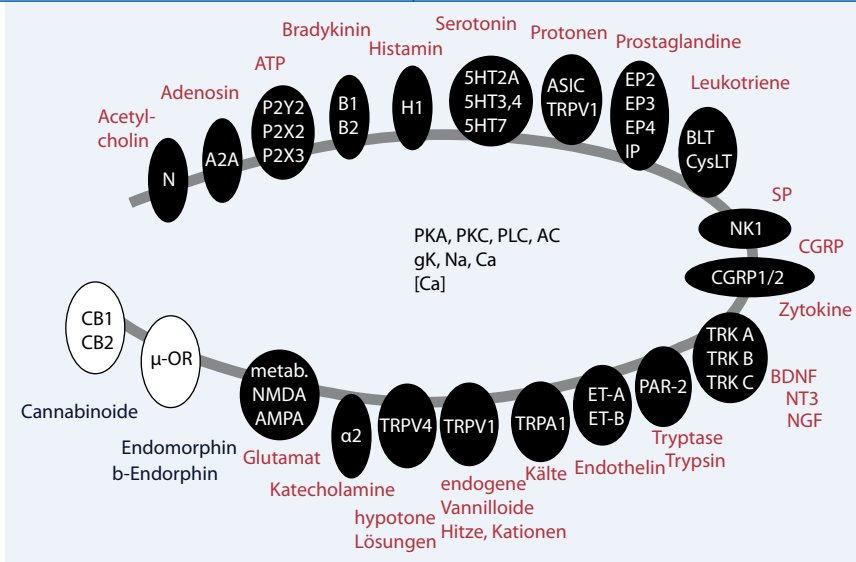


Abb. 2 ▲ Nozizeptive Substanzen und ihre Rezeptoren an der peripheren schmerzleitenden Nervenfasern (Nozizeptor). Die Aktivierung führt zu Ionenaustausch und zur Aktivierung von Proteinkinasen intrazellulär, die wiederum durch Phosphorylierungsvorgänge am Rezeptor deren Eigenschaften („Schwellen“) modifizieren (N nikotinischer Acetylcholinrezeptor, A2A Adenosin-A2a-Rezeptor, P2* ATP-empfindliche Rezeptoren, B1/2 Bradykininrezeptoren, H1 Histaminrezeptor, 5HT* Serotoninrezeptoren, ASIC „acid sensing ion channels“, TRPV1 „vanilloid receptor 1“, EP*/IP Subtypen des Prostaglandinrezeptors, BLT/CysLT Rezeptoren für Eikosanoide, SP Substanz P, NK1 Substanz-P-Rezeptor, CGRP „calcitonin gene related peptide“, CGRP1/2 CGRP-Rezeptoren, TRK* Tyrosinkinasen-Rezeptoren, BDNF „brain-derived neurotrophic factor“, NT3 Neurotrophin-3, NGF „nerve growth factor“, PAR-2 Protease-aktivierter Rezeptor-2, ET-A/B Endothelinrezeptoren, TRP*, Transient-receptor-potential-Rezeptor, α2 Adrenozeptor, NMDA N-Methyl-d-Aspartat, AMPA α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure, μ-OR Mu-Opioidrezeptor, CB Cannabinoidrezeptoren, PK* Proteinkinasen, AC Adenylatcyclase, g* Kanäle). (Mod. nach [8], mit freundlicher Genehmigung der Uni-Med Verlag AG, Bremen)

Fibroblast verschiedene Interleukine, wie z. B. IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-11, IL-15, zu sezernieren vermag [4]. In der Folge entsteht eine lokale Hyperalgesie.

— **Charakteristischerweise führt Bewegung bzw. mechanische Reizung zu einer Exazerbation der Schmerzsymptomatik.**

Sensibilisierungsprozesse am präterminalen Nozizeptor folgen. Am Gelenk der Ratte wurde diese Pathophysiologie des Schmerzes bereits gezeigt [5]. Neben mechanosensitiven afferenten Nozizeptoren werden mechanoinsensitive Afferenzen („silent nociceptors“) beschrieben, die insbesondere bei chronischen Reizzuständen aktiviert werden [6]. Die von speziellen nozizeptiven Nervenfasern (speziell C- und Aδ-Fasern) generierten Aktionspotenziale, deren Weiterleitung in das Hinterhorn des Rückenmarks und die Mechanismen der zentralen Sensibilisierung sollen explizit nicht Gegenstand dieser Abhandlung sein.

Andere, „Nerv-unabhängige“ Mechanismen der Schmerzfortleitung sind wenig untersucht und damit nahezu unbekannt.

Im Folgenden werden die peripheren Schmerzmechanismen, soweit bekannt, dargestellt. Prinzipiell spricht man in der Peripherie auch von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen. Da der neuropathische Schmerz – auch in der Peripherie – im Nerv selbst entsteht (z. B. Karpaltunnelsyndrom), soll er nicht Schwerpunkt der weiteren Beschreibung sein, sondern sogenannte „primäre“, nozizeptive Schmerzmechanismen, die „downstream“ Nozizeptoren aktivieren, welche im Resultat Aktionspotenziale bestimmter Amplituden, Frequenz und Frequenzfolgen („Morsen“) generieren und nach zentral (in das Hinterhorn des Rückenmarks) weiterleiten [7]. Dies beinhaltet auch die durch eine lokale Entzündung hervorgerufenen Aktivierungen der Nozizeptoren.

Moleküle mit nozizeptiven Eigenschaften, Rezeptoren, Ionenkanäle und „Schmerz-Gene“

In **Abb. 2** sind einige wichtige nozizeptiv aktivierende Moleküle mit ihren dazugehörigen Rezeptoren zusammengefasst.

Diese interagieren mit ihren spezifischen Rezeptoren und führen zu intrazellulären Veränderungen (s. auch **Abb. 2**). Bei der Arthrose ist z. B. bekannt, dass in der Synovialflüssigkeit wie auch in den Chondrozyten erhöhte Konzentrationen von PGE₂ gefunden werden [9]. Entzündung und Matrix-degradierende Prozesse sind die Folge. Eine Hemmung der spezifischen Rezeptoren (hier der EP₄-Rezeptor) ist von potenzieller therapeutischer Relevanz. Die Erkenntnisse der Vorgänge, die im synovialen Fibroblasten von Patienten mit symptomatischer Arthrose ablaufen, sind jedoch größtenteils unbekannt [10].

— **Das Verständnis der Ionenkanäle an den peripheren Nozizeptoren ist essenziell, um diese therapeutisch beeinflussen zu können.**

Die elektrische Aktivität im Nervensystem (Generierung von Aktionspotenzialen) ist abhängig von Ionengradienten, die durch diese Kanäle gesteuert werden [11]. Ionenkanäle sind spezialisiert auf ihr spezifisches Target (Na⁺, Ca²⁺, K⁺, Cl⁻) und bestimmen durch die Dauer der Öffnung die Menge des Ionentransfers. Das bekannteste „therapeutische“ Beispiel ist die Blockade der Na⁺-Kanäle durch Lidocain. Der Nachteil (für die spezifische Schmerztherapie) ist, dass Lidocain nicht nur die Nozizeptoren, sondern auch die Na⁺-Kanäle anderer Nervenfasern blockt, was letztendlich zur Anästhesie führt.

Der Einstrom von Kalzium kann zur peripheren Sensibilisierung wie auch zur Aktivierung von kalziumabhängigen Genen führen. Im Gegensatz zum Neuron, welches nicht im Gelenk zu finden ist, können diese Prozesse im Zellkern von Synoviozyten lokal reguliert werden. Ein bekanntes Beispiel in der Schmerzforchung ist das DREAM-Gen, welches in der DREAM^{-/-}-Maus dazu führt, dass die Hemmung des *Prodynorphin*-Gens durch DREAM ausgeschaltet wird und somit

die Synthese von Dynorphin, einem endogenen Opioid, erfolgen kann, welches durch Aktivierung des spezifischen κ -Opioidrezeptors zu analgetischen Effekten führt [12]. Diese Tierversuche gaben eine gewisse Hoffnung, dass dieses Gen auch beim Menschen eine Rolle im Schmerzerleben spielen könnte [13]. Erste Untersuchungen am humanen synovialen Fibroblasten zeigen leider, dass dieses Gen, wie auch posttranslationale Vorgänge bis zur Produktion des Dynorphin-Proteins, keine Rolle im Sinne einer therapeutischen Beeinflussungsmöglichkeit zu spielen scheint [14]. Neuere Forschungen zielen jedoch weiter auf die Erkennung besonderer „Schmerz-Gene“, die speziell im synovialen Fibroblasten von Patienten mit Arthrose und Arthritis reguliert werden [15, 16].

Neuropeptide

Neuropeptide, die durch efferente Mechanismen [17] nervaler Strukturen im Sinne eine „neurogenen Entzündung“ ausgeschüttet werden, konnten im Synovialgewebe von Patienten mit Arthrose und Arthritis nachgewiesen werden [18, 19, 20]. Einer dieser klassischen Mediatoren ist Substanz P [21]. Erhöhte Konzentrationen dieses proinflammatorischen Neuropeptides wurden sowohl in der Synovialflüssigkeit als auch im Serum von Patienten mit rheumatoider Arthritis gefunden [22, 23]. Durch die Aufrechterhaltung eines „Circulus vitiosus“, indem durch efferente Mechanismen Afferenzen und Rezeptoren aktiviert werden, kommt es zum Phänomen der peripheren Sensibilisierung. Die Schwelle des Rezeptors, z. B. Neurokinin-1 oder TRPV₁ („transient receptor potential vanilloid 1“, thermische Hyperalgesie; [24]), wird verschoben, und somit ist es möglich, dass z. B. ein Temperaturreiz (z. B. Körpertemperatur, Raumtemperatur) zum adäquaten Reiz für den Nozizeptor werden kann [8, 25].

Opioide und ihre Rezeptoren

Ein weiteres Beispiel für Moleküle, die eine wichtige Rolle im Prozess der Schmerzmodulation spielen – nicht nur im ZNS, sondern auch in der Peripherie außerhalb des Nervensystems, im Gelenk – ist das

Z Rheumatol 2008 DOI 10.1007/s00393-008-0354-x
© Springer Medizin Verlag 2008

H. Sprott

Periphere Mechanismen von Gelenkschmerzen mit speziellem Fokus auf den synovialen Fibroblasten

Zusammenfassung

Gelenkschmerz ist eine der am häufigsten auftretenden Schmerzformen. Etwa ein Drittel der Bevölkerung hat bereits einmal Gelenkschmerz erfahren. Bis heute ist diese Schmerzform nicht effektiv behandelbar, und Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente sind häufig gefährlich. Es ist deshalb sehr wichtig, unser Verständnis über die Ursachen und die Mechanismen von Gelenkschmerzen weiter zu verbessern. Gelenke und ihre umgebenden Strukturen sind sehr gut mit Nervenfasern versorgt, die auf mechanische Beanspruchung reagieren. Lokale Entzündungsprozesse sensibilisieren diese

Afferenzen, und es resultiert eine erniedrigte Schmerzschwelle.

Über die lokalen Prozesse, insbesondere im Synovialgewebe, ist wenig bekannt. Rezeptoren, die im Nervensystem beschrieben sind, werden zunehmend auch im synovialen Fibroblasten nachgewiesen. Deren Funktion ist noch weitgehend unbekannt. Allerdings sind neue therapeutische Angriffspunkte über andere Systeme, z. B. den TRPV1- oder den P₂X₄-Rezeptor, zu erwarten.

Schlüsselwörter

Schmerzen · Synoviale Fibroblasten · Rezeptoren · Arthrose · Rheumatoide Arthritis

Peripheral mechanisms of joint pain with special focus on the synovial fibroblast

Abstract

Joint pain is one of the most common forms of pain and is experienced by almost a third of the population at some time. To date, it has not been possible to treat joint pain effectively and side effects of commonly prescribed drugs are often hazardous. Therefore, improvements in our understanding of causes and mechanisms associated with joint pain are required. Joints and their neighbouring structures are well endowed with nerve fibres which respond to mechanical stimuli. Following local inflammation, the activation threshold of these afferent nerve fibres is significantly decreased, such that even low level stimuli encode nociception.

Currently, there is a lack about local mechanisms in synovial tissue. Various receptors, well known from the nervous system, are increasingly being detected in synovial fibroblasts. However, little is known about their function. Innovative new therapies are expected to emerge by targeting various receptors, e.g. the TRPV1- or the P₂X₄ receptor system.

Keywords

Pain · Synovial fibroblasts · Receptors · Osteoarthritis · Rheumatoid arthritis

Opioidsystem [26]. Daten unserer Forschungsgruppe zeigen z. B. eine Down-Regulation des κ - und δ -Opioidrezeptors in den synovialen Fibroblasten von Patienten mit Arthrose und Arthritis [27]. Damit werden auch mögliche therapeutische Implikationen dieser Rezeptoren in der Behandlung des Gelenkschmerzes wie auch der Gelenkentzündung immer sinnvoller.

► Die Aktivierung des κ -Opioidrezeptorsystems hat schmerzlindernde und antientzündliche Eigenschaften

So konnten Gunji et al. [28] zeigen, dass z. B. bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Blut deutlich weniger mRNA für den κ -Opioidrezeptor vorhanden war als in der gesunden Kontrollpopulation. Interessanterweise war der Wert umso niedriger, je stärker die Gelenkentzündung (und auch der Gelenkschmerz) ausgeprägt war. Andersherum wies diese Gruppe nach, dass, umso höher die Expression der mRNA dieses Rezeptors war, umso niedriger die entzündliche Aktivität der Erkrankung war. Sie schlussfolgerten, dass die Aktivierung des κ -Opioidrezeptorsystems nicht nur schmerzlindernde Eigenschaften, sondern auch ausgeprägte antientzündliche Eigenschaften hat.

Diese Eigenschaften werden vermittelt durch eine Reduktion der Expression von Adhäsionsmolekülen, der Hemmung der Einwanderung von Entzündungszellen, der Hemmung von Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF-) α sowie der Beeinflussung der mRNA-Expression wie auch der Ausschüttung von Substanz P und CGRP („calcitonin gene related peptide“). Damit werden Aktivierungsvorgänge in Entzündungszellen herunterreguliert und Zytokinausschüttungen gedrosselt [29].

Auch andere endogene Opioide, wie Enkephaline, die im Gelenk von Arthrosepatienten in erniedrigter Konzentration vorliegen [30], sind in der Lage, TNF- α und IL-1 β auf der Ebene der mRNA zu hemmen. Matrix-degradierende Enzyme, wie MMP-9 (Matrix-Metalloproteinase 9), werden damit ebenfalls beeinflusst. Diese Effekte sind durch die Gabe von Opioidantagonisten (Naloxon) reversibel, was beweist, dass dieses System antientzünd-

liche Eigenschaften besitzt, die man sich im Gelenk therapeutisch zu Nutze machen kann [31, 32, 33]. Entsprechende Studien zeigen, dass die Beeinflussung der entzündlichen Aktivität im Gelenk über das Opioidsystem vergleichbar ist mit der antientzündlichen Eigenschaft von Dexamethason.

Systemische Effekte können durch die lokale intraartikuläre Applikation von Opioiden vermieden werden [34, 35].

Der synoviale Fibroblast als „Nozizeptor“

Über die genauen Interaktionen pronozizeptiver Substanzen und die zugrunde liegende bzw. modulierte Genexpression im synovialen Fibroblasten stehen noch sehr wenige Daten zur Verfügung. So ist z. B. nicht klar, weshalb der synoviale Fibroblast Rezeptoren besitzt, die am Nerven Ionenkanäle steuern, die zur Entstehung von Aktionspotenzialen wichtig sind. Ändert der synoviale Fibroblast sein Membranpotenzial? Werden seine Schmerzrezeptoren z. B. über „Second-messenger-Prozesse“ sensibilisiert? Wie gibt er diese Information an das schmerzverarbeitende System weiter? Viele Fragen, die derzeit noch ohne Antworten sind.

In der rheumatologischen Grundlagenforschung des Schmerzes wie auch in der täglichen Praxis interessieren uns insbesondere die Prozesse bei der Entstehung chronischer Schmerzen, da wir in den Krankheitsverläufen an dieser Stelle häufig unsere therapeutischen Grenzen aufgezeigt bekommen. Ein akuter Gelenkschmerz in der Folge einer akuten Entzündung ist in den meisten Fällen gut behandelbar, nach dem Motto: „Entzündung weg – Schmerz weg“. Was also tun, wenn der Schmerz doch hartnäckiger persistiert als gewünscht? Hat unsere antiinflammatorische Therapie versagt? Liegen beim Patienten vielleicht „Gelenk-fremde“ Faktoren vor, die das Schmerzempfinden beeinflussen? Oder sollten wir die Möglichkeit erwägen, dass eine Schmerzkrankheit als eigene Entität zu betrachten und zu behandeln ist?

► Der TRPV1-Rezeptor ist an Entzündungsschmerzen beteiligt

Nozizeptoren haben unter physiologischen Bedingungen keine Ruheaktivität. Interessanterweise besitzen sie polymodale Eigenschaften, d. h. sie lassen sich durch verschiedene noxische (externe und interne) Stimuli erregen und wandeln diese Reize in elektrische Aktivität um. So wird z. B. der TRPV1-Rezeptor durch Wärme, Änderung des Milieus (H^+ -Ionen bzw. -Protonen) oder durch Capsaicin erregt. Seine Beteiligung bei Entzündungsschmerzen ist unumstritten. Durch Engler et al. [36] wurde gezeigt, dass die mRNA dieses Rezeptors auch in den synovialen Fibroblasten von Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis exprimiert wird.

Auch auf Proteinebene konnte der Rezeptor auf dem synovialen Fibroblasten nachgewiesen werden. Mehr noch, eine Stimulation dieser Zellen in der Kultur mit Capsaicin führte zu einer Stimulation der IL-6-Produktion, welche durch den Antagonisten (Capsazepine) spezifisch gehemmt werden konnte. Damit wurde demonstriert, dass der TRPV1 in der Nozizeption auf Zellebene eine Rolle spielt, aber auch, dass es bereits hier erste spezifische Beeinflussungsmöglichkeiten gibt, die in klinischen Studien weiter zu verfolgen sind.

Bei der spezifischen Hemmung des TRPV1 durch Antagonisten gibt es jedoch verschiedene Hürden zu überwinden, da dieser Rezeptor entwicklungs-geschichtlich für die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur „verantwortlich gemacht“ wurde [37]. Hemmt man ihn, steigt die Schmerzschwelle – aber auch die Körpertemperatur. Demzufolge sind entweder TRPV1-Antagonisten zu entwickeln, die lediglich die Schmerzschwelle (und nicht die Körpertemperatur) beeinflussen oder man nutzt eine kalkulierte Hyperthermie gezielt als therapeutische Intervention.

Der P_2X_4 -Rezeptor („purinergic receptor P_2X , ligand-gated ion channel 4“), dem bei der Nozizeption und der Schmerzentstehung in der Peripherie eine wichtige Bedeutung zukommt, konnte in den gleichen kultivierten Zellen nachgewiesen werden [38]. An der Gliazelle im ZNS wurde der Zusammenhang zwischen dem purinergen ATP-Rezeptor P_2X_4 und dem Phänomen der taktilen Allodynie nach-

gewiesen [39]. Im gleichen Kontext wurde gezeigt, dass Neurotrophine, z. B. der „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF), ausgeschüttet werden, die ihrerseits Hypersensitivität, Sensibilisierung und Entzündung hervorrufen [40, 41]. Damit wirkt dieses Molekül wie ein Vermittler zwischen Gliazelle und Neuron [42], und es entsteht neuropathischer Schmerz.

➤ Dem P₂X₄-Rezeptor kommt bei der Schmerzentstehung in der Peripherie eine wichtige Bedeutung zu

Warum kann es nicht auch im Gelenk ähnliche Mechanismen geben? Dabei stellt der synoviale Fibroblast die „Gliazelle“ des Gelenks dar. Er exprimiert den ATP-Rezeptors P₂X₄ [43] und sezerniert BDNF [44]. Noch gibt es wenige Daten über die Funktion dieser Moleküle im Synovialgewebe [45]. Es liegt jedoch sehr nahe, dass es zwischen den Synoviozyten, den Entzündungszellen und möglicherweise auch zwischen den Schmerzfasern eine Kommunikation gibt, die über diese Wege abläuft.

Warum ist es wichtig, das zu wissen? Eines der wichtigsten Aufgaben der modernen Schmerztherapie ist die Identifikation neuer und effektiver Behandlungsmethoden, die deutlich bessere Verträglichkeiten haben, als die derzeit verwendeten Medikamente. Die attraktive Idee ist, neue therapeutische Substanzen zu entwickeln, die lokal, an der Stelle der Nozizeption, effektiv angreifen und damit sowohl die Schmerzquelle terminieren als auch die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer zentralen Sensibilisierung verhindern.

Fazit für die Praxis

Schmerzintensität und Grad der Gelenkerstörung korrelieren nicht. Das ist jedoch nur der erste, etwas oberflächliche Blick auf das Problem. Beim zweiten Blick, also dem etwas genaueren, tieferen Herangehen an die Symptomatik fällt auf, dass lokale Entzündungsmechanismen und periphere Sensibilisierung/Hyperalgesie doch eine Antwort bezüglich der vom Patienten empfundenen Schmerzen geben.

Auch in der Peripherie, speziell am synovialen Fibroblasten des schmerzhaften Gelenks sind Rezeptoren beschrieben worden, die prinzipiell therapeutisch beeinflussbar sind. So kann eine intraartikuläre Opioidgabe sehr effektiv sowohl Schmerzen als auch Entzündung lindern. Momentan stehen lediglich Morphinderivate zur Verfügung, die über den μ -Opioidrezeptor wirken. Eine deutlich höhere therapeutische Potenz ist über das κ -Opioidsystem zu erwarten. Die Studien von Walker et al. [29] haben zeigen können, dass bis zu 80% der Erkrankungsaktivität allein über diesen Mechanismus „behandelbar“ sein könnten.

Neben dem Opioidsystem gibt es eine Reihe anderer peripherer Angriffspunkte, z. B. die TRPV1-Desensibilisierung durch Capsaicin, der periphere Angriff von Analgetika [46] z. B. auf die Prostaglandinsynthese, die Beeinflussung von Natriumkanälen durch „klassische“ Natriumkanalblocker, aber auch durch Medikamente wie Buprenorphin, dessen potente natriumkanalblockierende Eigenschaft erst in jüngster Zeit bekannt wurde [47]. Bei immer mehr Substanzen, z. B. dem NMDA-Rezeptorantagonist Ketamin, die durch ihre Aktion in ZNS bereits seit Langem bekannt sind, werden periphere Aktivitäten an primären Afferenzen sowie lokalanästhetische Effekte entdeckt [48, 49].

Aber auch nichtmedikamentöse schmerztherapeutische Verfahren, wie z. B. TENS, scheinen partiell über periphere α_{2A} -adrenerge Rezeptoren zu funktionieren, die in primär afferenten Neuronen und Makrophagen am nozizeptiven Reiz exprimiert werden [50]. „Mittelalterliche“ Verfahren, wie die Blutegeltherapie erleben durch neuere Studien ihre Renaissance. So konnte bei der symptomatischen Gonarthrose eine lang anhaltende Schmerzlinderung und damit eine Verbesserung der Funktion [51] und bei der Daumensattelgelenkarthrose nach einmaliger Applikation neben der Reduktion der Schmerzstärke eine über Wochen anhaltende Zunahme der Handkraft gezeigt werden [52]. Hier im Speziellen und bei der Erforschung peripherer Schmerzmechanismen und deren Beeinflussung steckt die Wissenschaft noch in den Kinderschuhen. Insbeson-

dere die Schmerz-Grundlagenforschung ist in der Pflicht, die Vorgänge in der Peripherie genauer zu beschreiben, um somit eine Vorlage für klinische Studien zu generieren, damit unseren Schmerzpatienten so effektiv wie möglich, so kausal wie möglich und so peripher wie möglich eine sinnvolle Behandlung angeboten werden kann, die nebenwirkungsarm ist und nicht schadet.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Sprott
Rheumaklinik und Institut
für Physikalische Medizin,
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastr. 25, 8091 Zürich
Schweiz
haiko.sprott@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM et al. (1992) Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 19: 1943–1949
2. Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC (1999) Determinants of pain severity in knee osteoarthritis: effect of demographic and psychosocial variables using 3 pain measures. *J Rheumatol* 26: 1785–1792
3. Hill CL, Hunter DJ, Niu J et al. (2007) Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 66: 1599–1603
4. Ritchlin C (2000) Fibroblast biology. Effector signals released by the synovial fibroblast in arthritis. *Arthritis Res* 2: 356–360
5. Brenn D, Richter F, Schaible H-G (2007) Sensitization of unmyelinated sensory fibres of the joint nerve to mechanical stimuli by interleukin-6 in the rat. An inflammatory mechanism of joint pain. *Arthritis Rheumatism* 56: 351–359
6. Schaible HG, Grubb BD (1993) Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 55: 5–54
7. Brune K, Beyer A, Schäfer M (Hrsg) (2001) Schmerz, Pathophysiologie, Pharmakologie, Therapie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 10–12
8. Wendler J, Baerwald C (Hrsg) (2004) Rheuma und Schmerz. Uni-Med Bremen, S 26–27
9. Attur M, Al-Mussawir HE, Patel J et al. (2008) Prostaglandin E₂ exerts catabolic effects in osteoarthritis cartilage: evidence for signaling via the EP4 receptor. *J Immunol* 181: 5082–5088
10. Toma V, Zeilhofer HU, Simmen BR et al. (2008) Differential gene expression of prostaglandin E₂ receptors (EP1-4) in synovial fibroblasts from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67 (Suppl II): 590
11. Gold MS (2005) Ion channels: recent advances and clinical applications. In: Flor H, Kalso E, Doostrovsky JO (eds) Proceedings of the 11th World Congress on Pain. IASP, Seattle, pp 73–81

12. Cheng HY, Pitcher GM, Laviolette SR et al. (2002) DREAM is a critical transcriptional repressor for pain modulation. *Cell* 108: 31–43
13. Reisch N, Aeschlimann A, Gay S, Sprott H (2006) The DREAM of pain relief. *Curr Rheum Rev* 2: 69–82
14. Reisch N, Engler A, Aeschlimann A et al. (2008) DREAM is reduced in synovial fibroblasts of patients with chronic arthritic pain: is it a suitable target for peripheral pain management? *Arthritis Res Ther* 10: R60
15. Toma V, Simmen BR, Gay RE et al. (2008) Differential gene expression in synovial fibroblasts from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 67 (Suppl II): 444–445
16. Toma V, Engler A, Simmen BR et al. (2008) Gene modulations exerted by ATP in cultured synovial fibroblasts from patients with osteoarthritis: results of a study with gene arrays. *Ann Rheum Dis* 67 (Suppl II): 445
17. Waldvogel HH (Hrsg) (2001) *Analgetika, Antinozizeptiva, Adjuvantien*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 52–79
18. Sprott H, Pap T, Rethage J et al. (2000) Expression of the precursor of secretoneurin, secretogranin II, in the synovium of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheum* 27: 2347–2350
19. Inoue H, Shimoyama Y, Hirabayashi K et al. (2001) Production of neuropeptide substance P by synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Neurosci Lett* 303: 149–152
20. Abad C, Martinez C, Leceta J et al. (2001) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibits collagen-induced arthritis: an experimental immunomodulatory therapy. *J Immunol* 167: 3182–3189
21. Cao YQ, Mantyh PW, Carlson EJ et al. (1998) Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. *Nature* 392: 390–394
22. Marshall KW, Chiu B, Inman RD (1990) Substance P and arthritis: analysis of plasma and synovial fluid levels. *Arthritis Rheum* 33: 87–90
23. Menkes CJ, Renoux M, Laoussadi S et al. (1993) Substance P levels in the synovium and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 20: 714–717
24. von Banchet GS, Richter J, Hüchel M et al. (2007) Fibroblast-like synovial cells from normal and inflamed knee joints differently affect the expression of pain-related receptors in sensory neurones: a co-culture study. *Arthritis Res Ther* 9: R6
25. Krause JE, DiMaggio DA, McCarson KE (1995) Alterations in neurokinin 1 receptor gene expression in models of pain and inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 73: 854–859
26. Janson W, Stein C (2003) Peripheral opioid analgesia. *Curr Pharm Biotechnol* 4: 270–274
27. Shen H, Aeschlimann A, Reisch N et al. (2005) Kappa and delta opioid receptors are expressed but down-regulated in fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 52: 1402–1410
28. Gunji N, Nagashima M, Asano G, Yoshino S (2000) Expression of kappa-opioid receptor mRNA in human peripheral blood lymphocytes and the relationship between its expression and the inflammatory changes in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 19: 95–100
29. Walker JS (2003) Anti-inflammatory effects of opioids. *Adv Exp Med Biol* 521: 148–160
30. Engler A, Toma V, Mousa SA et al. (2008) Differential expression of proenkephalin in synovial tissues from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Posterpräsentation 12th World Congress on Pain, Glasgow, UK
31. Likar R, Schäfer M, Paulak F et al. (1997) Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis. *Anesth Analg* 84: 1313–1317
32. Takeba Y, Suzuki N, Kaneko A et al. (2001) Endorphin and enkephalin ameliorate excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28: 2176–2183
33. Kalso E, Smith L, McQuay HJ, Andrew Moore R (2002) No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour—lessons learned from IA morphine. *Pain* 98: 269–275
34. Stein A, Yassouridis A, Szopko C et al. (1999) Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis. *Pain* 83: 525–532
35. Zeidan A, Kassem R, Nahleh N et al. (2008) Intraarticular tramadol-bupivacaine combination prolongs the duration of postoperative analgesia after outpatient arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 107: 292–299
36. Engler A, Aeschlimann A, Simmen BR et al. (2007) Expression of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) in synovial fibroblasts from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 359: 884–888
37. Gavva NR (2008) Body-temperature maintenance as the predominant function of the vanilloid receptor TRPV1. *Trends Pharmacol Sci* [Epub ahead of print]
38. Reisch N, Aeschlimann A, Michel BA et al. (2005) Expression des Purinoceptors P₂X₄ in synovialen Fibroblasten von Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis. *Schmerz* 19 (Suppl1): S127
39. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S et al. (2003) P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 424: 778–783
40. Thompson SW, Bennett DL, Kerr BJ et al. (1999) Brain-derived neurotrophic factor is an endogenous modulator of nociceptive responses in the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 7714–7718
41. Pezet S, Malcangio M, McMahon SB (2002) BDNF: a neuromodulator in nociceptive pathways? *Brain Res Brain Res Rev* 40: 240–249
42. Coull JA, Beggs S, Boudreau D et al. (2005) BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438: 1017–1021
43. Engler A, Reisch N, Aeschlimann A et al. (2006) Expression of P2X4 purinoceptors in synovial fibroblasts from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Posterpräsentation 5th Day of Clinical Research, Zürich USZ
44. Weidler C, Holzer C, Harbuz M et al. (2005) Low density of sympathetic nerve fibres and increased density of brain derived neurotrophic factor positive cells in RA synovium. *Ann Rheum Dis* 64: 13–20
45. Sprott H, Toma V, Engler A et al. (2008) ATP induces gene expression and extracellular release of BDNF by cultured osteoarthritis synovial fibroblasts. Posterpräsentation 12th World Congress on Pain, Glasgow, UK
46. Egle UT, Hoffmann SO, Lehmann KA, Nix WA (Hrsg) (2003) *Handbuch Chronischer Schmerz*. Schattauer, Stuttgart New York, S 32–33
47. Leffler A, Kistner K, Frank G et al. (2008) The partial opioid receptor agonist buprenorphine potently blocks voltage-gated sodium channels via the local anaesthetic binding site. Posterpräsentation 12th World Congress on Pain, Glasgow, UK
48. Warncke T, Jørum E, Stubhaug A (1997) Local treatment with the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine, inhibit development of secondary hyperalgesia in man by a peripheral action. *Neurosci Lett* 227: 1–4
49. Koppert W, Zeck S, Blunk JA et al. (1999) The effects of intradermal fentanyl and ketamine on capsaicin-induced secondary hyperalgesia and flare reaction. *Anesth Analg* 89: 1521–1527
50. King EW, Audette K, Athman GA et al. (2005) Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. *Pain* 115: 364–373
51. Michalsen A, Klotz S, Lüdtke R et al. (2003) Effectiveness of Leech Therapy in Osteoarthritis of the Knee. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 139: 724–730
52. Michalsen A, Lüdtke R, Cesur O et al. (2008) Effectiveness of leech therapy in women with symptomatic arthrosis of the first carpometacarpal joint: a randomized controlled trial. *Pain* 137: 452–459