

# **Mechanismen der Schmerzchronifizierung und – modulation: Neues aus der Forschung und klinische Relevanz**

**Andreas Hess**

**I. f. Pharmacology, FAU-Erlangen, Germany**

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdrucks und der Vervielfältigung der PPT-Folien bzw. der daraus erzeugten PDF-Dateien oder Teilen daraus bleiben Prof. Dr. A. Hess bzw. den Rechthehaltern vorbehalten und sind nur mit schriftlicher Zustimmung durch - ihn / sie -- zulässig.

Sie dürfen die PPT-Folien bzw. PDF-Dateien nur zum Zweck der persönlichen Information verwenden und keinesfalls an Dritte weitergeben.

# Überblick

---

- Schwerpunkt ZNS
  - Schmerz
  - Schmerzchronifizierung
- Nicht-invasive funktionelle Bildgebung
- Klinische, objektive Kontrolle von Schmerztherapie

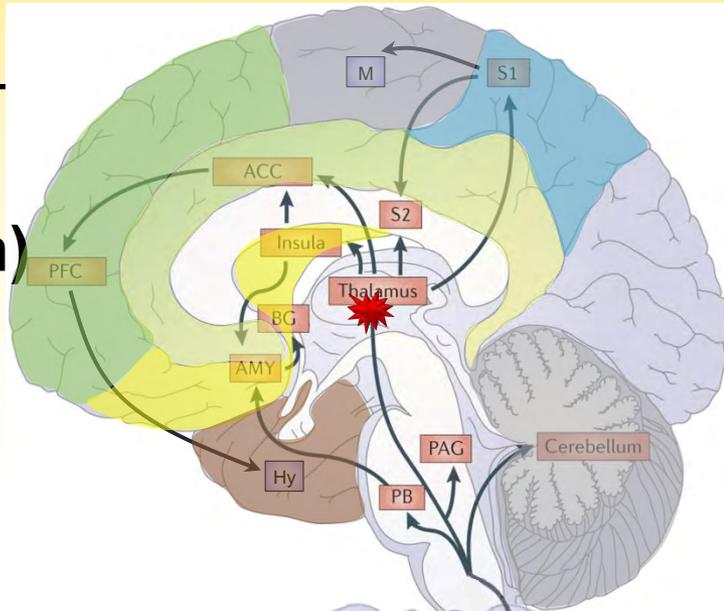
# Akut Schmerz

---



# Schmerzverarbeitung

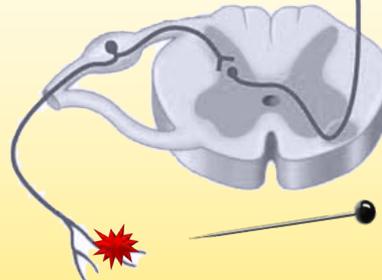
**Gehirn  
(Großhirn)**



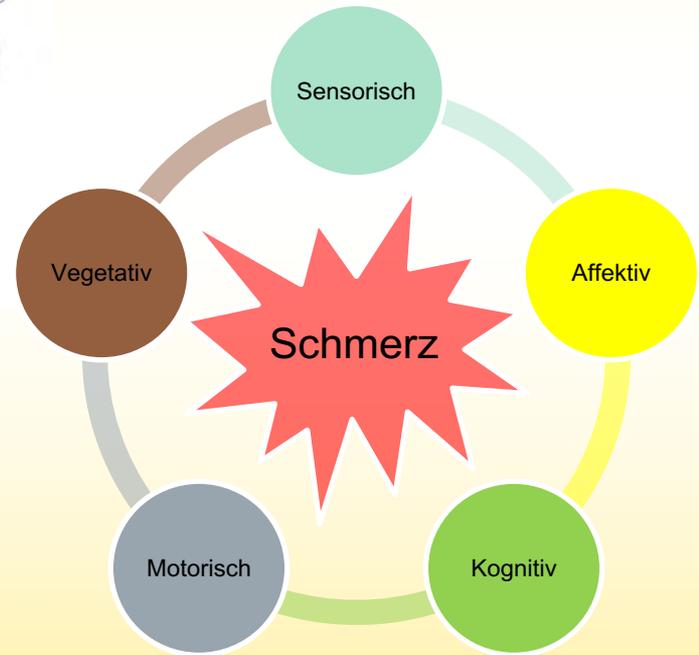
**Gehirn  
(Medulla)**



**Rückenmark**



**Peripherie  
(Nozizeptor)**



# Nicht-invasive funktionelle Bildgebung

---

# fMRI: the same technique is applied to rodents and humans...

---

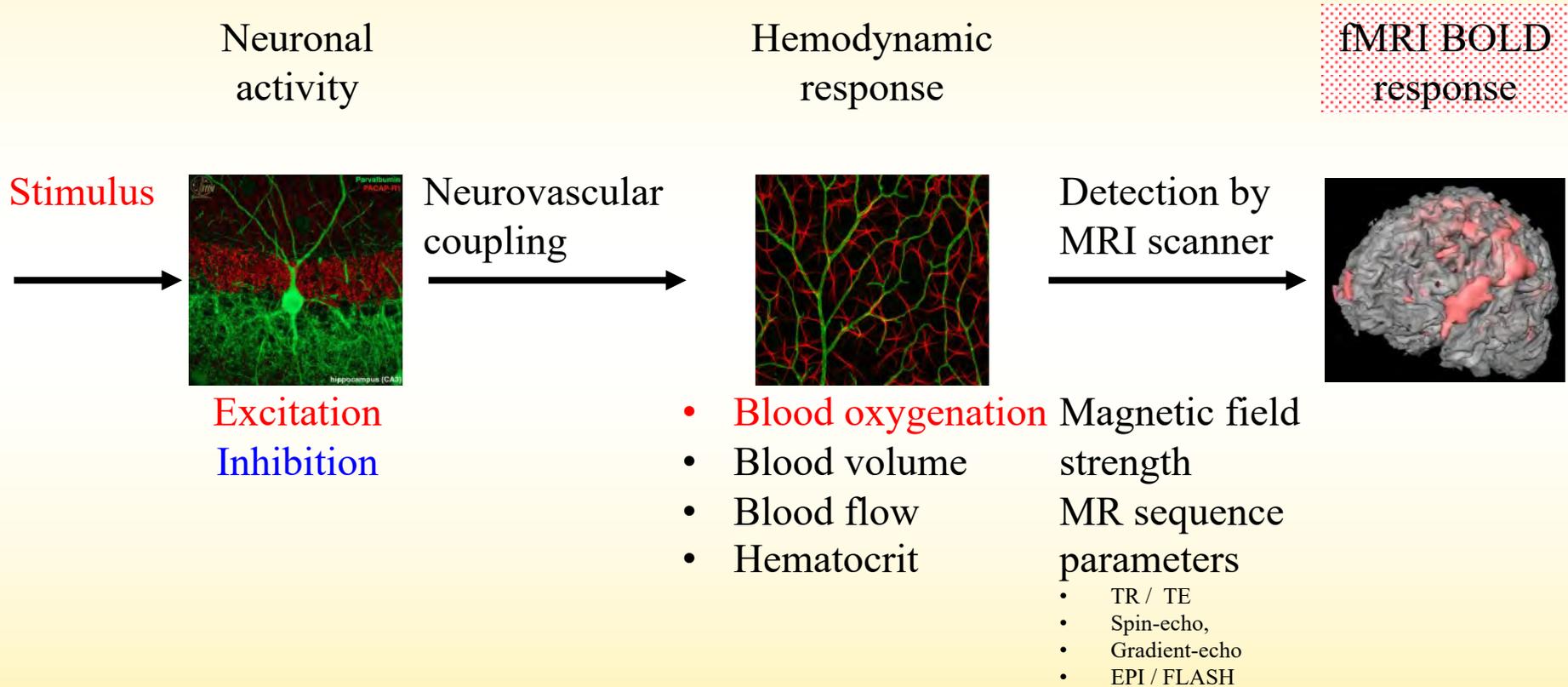


**BRUKER BioSpec 47/40, 4.7T,  
200 mT/m**



**Siemens Vision+ 1.5 T,  
20mT/m**

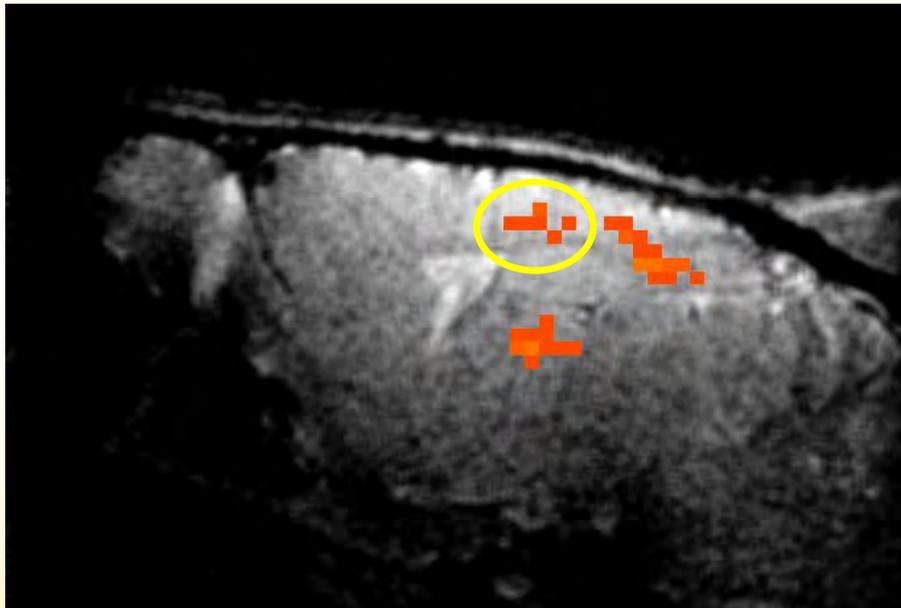
# ... measuring the BOLD effect ...



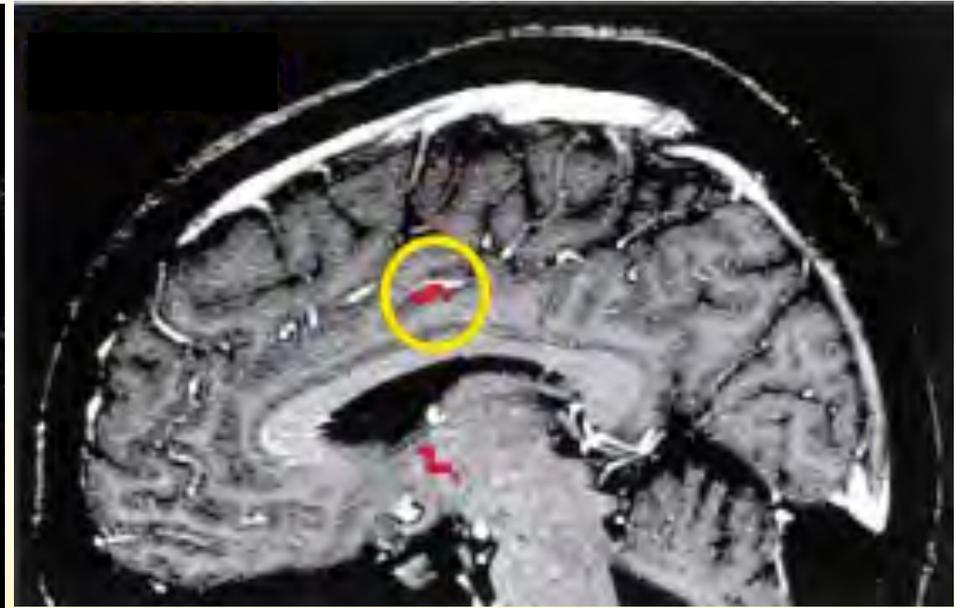
# leading to comparable results:

---

e. g. peripheral heat stimulation



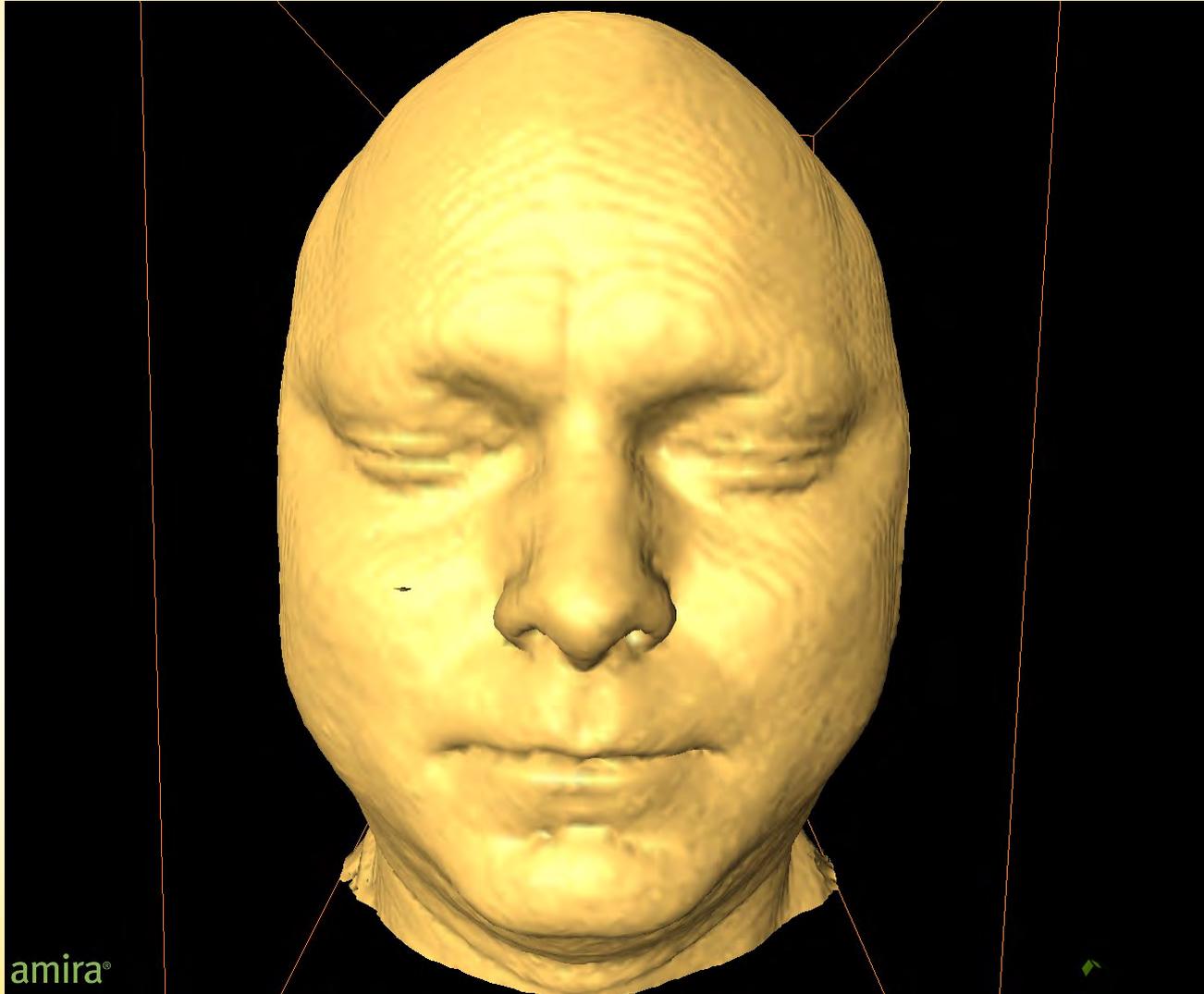
Hess et al., EJP, 2006.  
**Anesthetized rat**



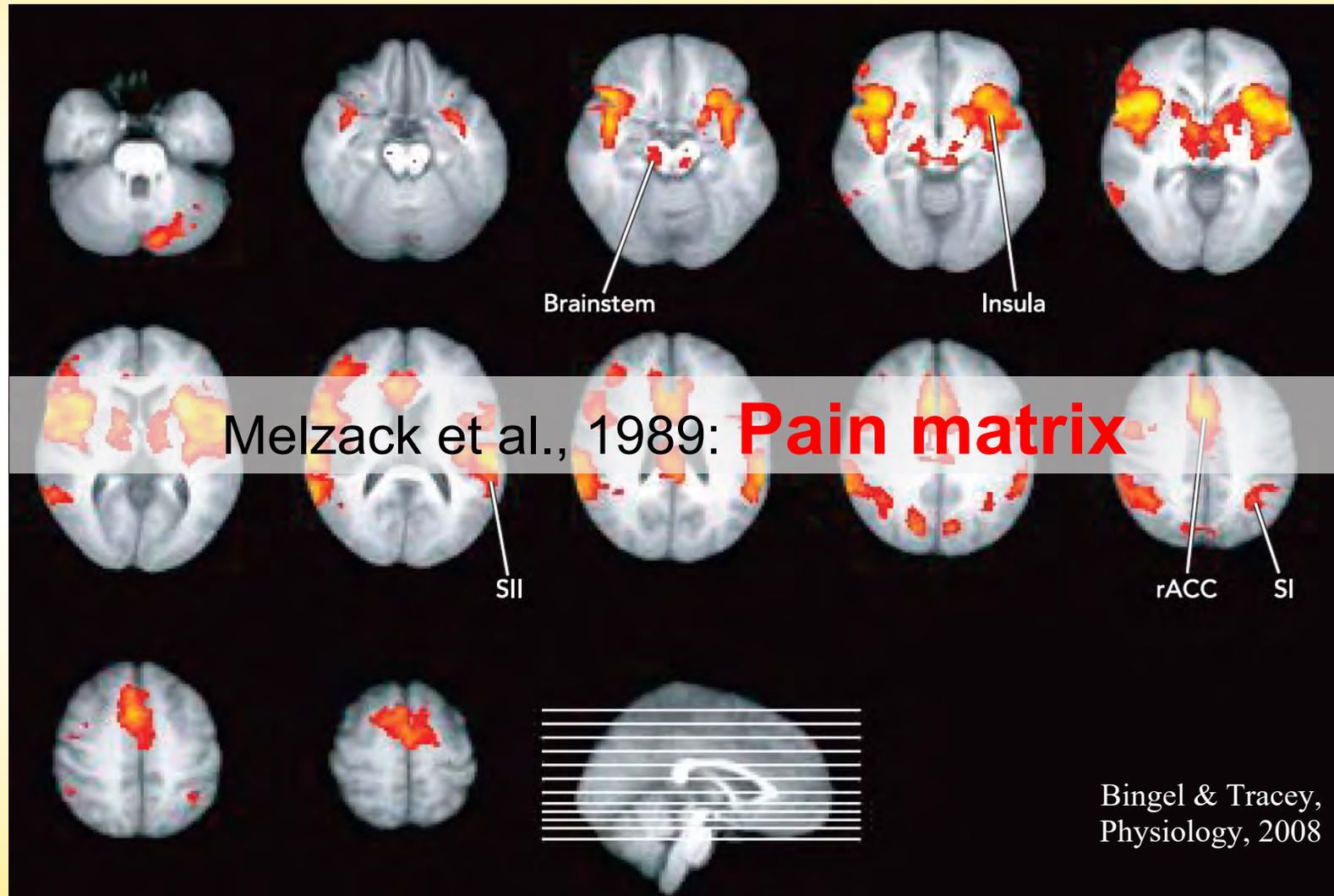
Kwan et al., PAIN, 2000

# But ... size relations ...

---

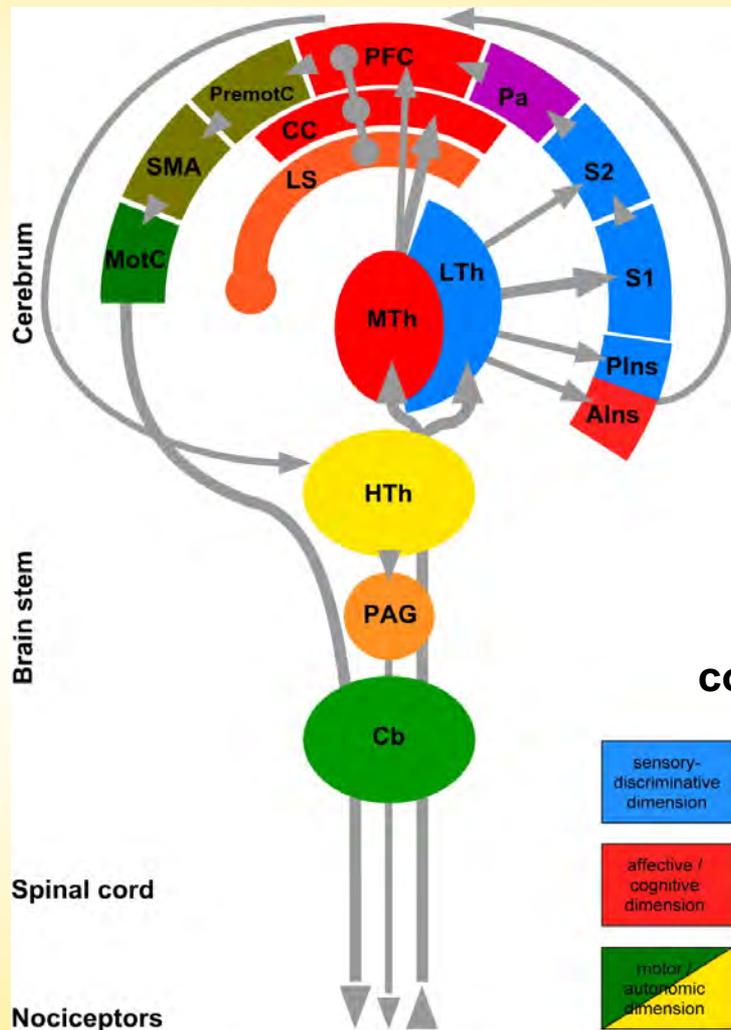


# Cerebral signature of pain

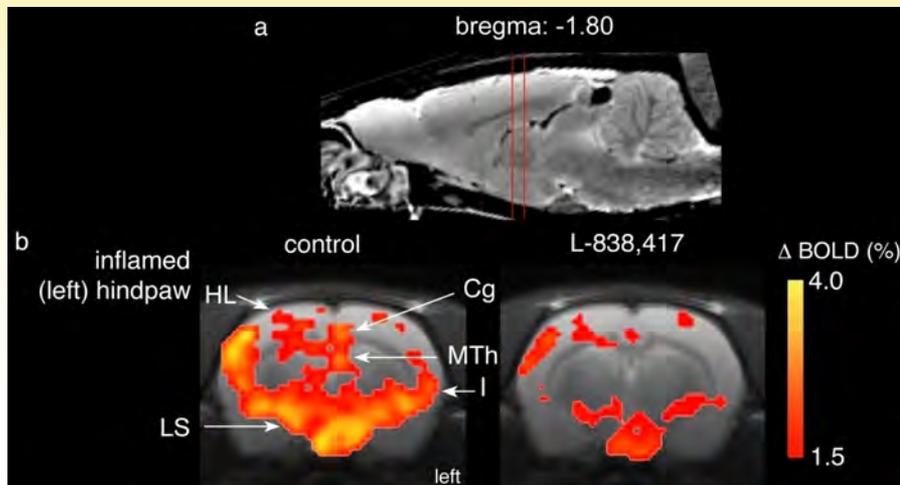


# fmMRI: Structural-functional relationship

## Anatomical Connectivity

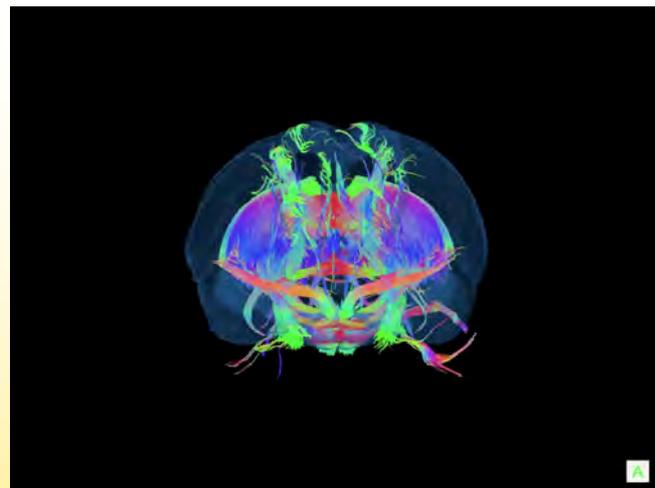


Sergejeva and Hess, NeuroImage, 2007



Knabl et al., Nature, 2008

**DTI:**  
Anatomical connectivity in rat brain.

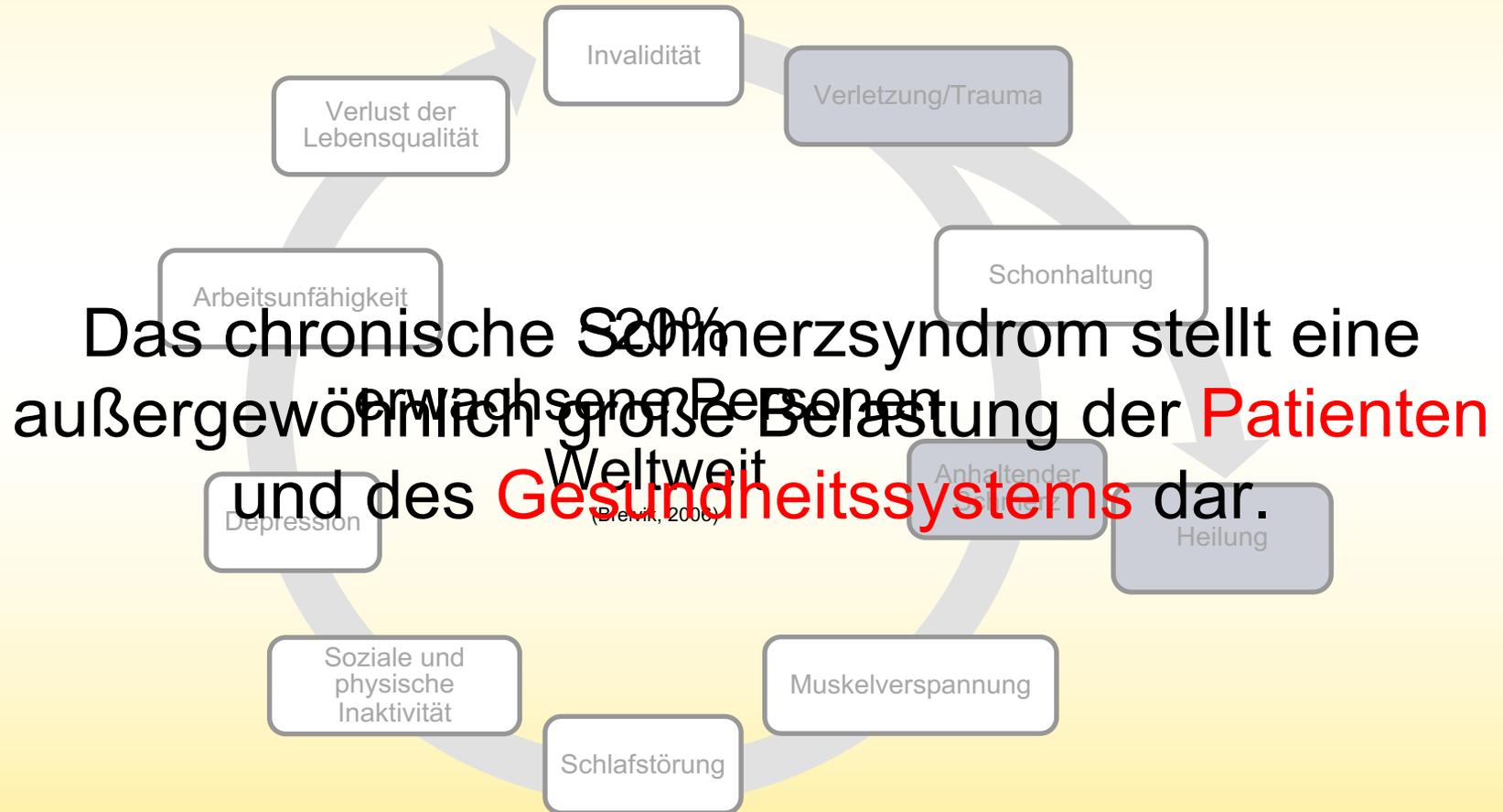


Johnson, Badea, Radiology, Duke

# Chronischer Schmerz

---

# Akuter vs. Chronischer Schmerz



# Wie entsteht chronischer Schmerz?

---

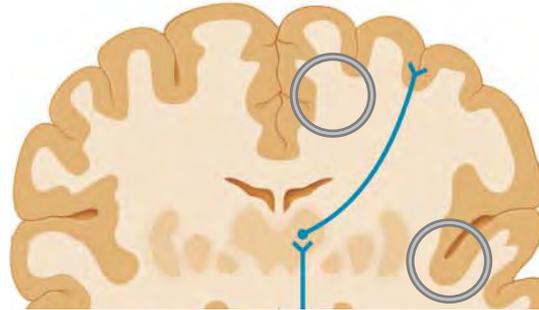
- aus Methodenmangel bislang hauptsächlich Studium peripherer Einflüsse
- wenig Wissen über Beteiligung zerebraler Prozesse
- bei gleicher Verletzung entwickeln nur wenige Personen chronischen Schmerz
- individuelle Prädisposition (z.T. genetisch, ontogenetisch, psychologisch)
- pathologische Fehlfunktion (z.T. keine physiologische Ursache (mehr)

diagnostizierbar)



# Wo entsteht chronischer Schmerz?

**Gehirn**

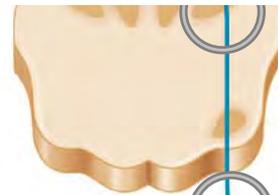


Funktionelle Veränderungen

Morphologische Veränderung

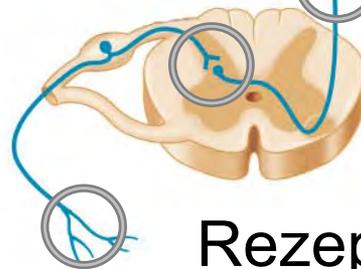
## Globale Effekte!

**Verlängertes  
Mark**



Schmerzhemmung

**Rückenmark  
Peripherie  
(Nozizeptor)**



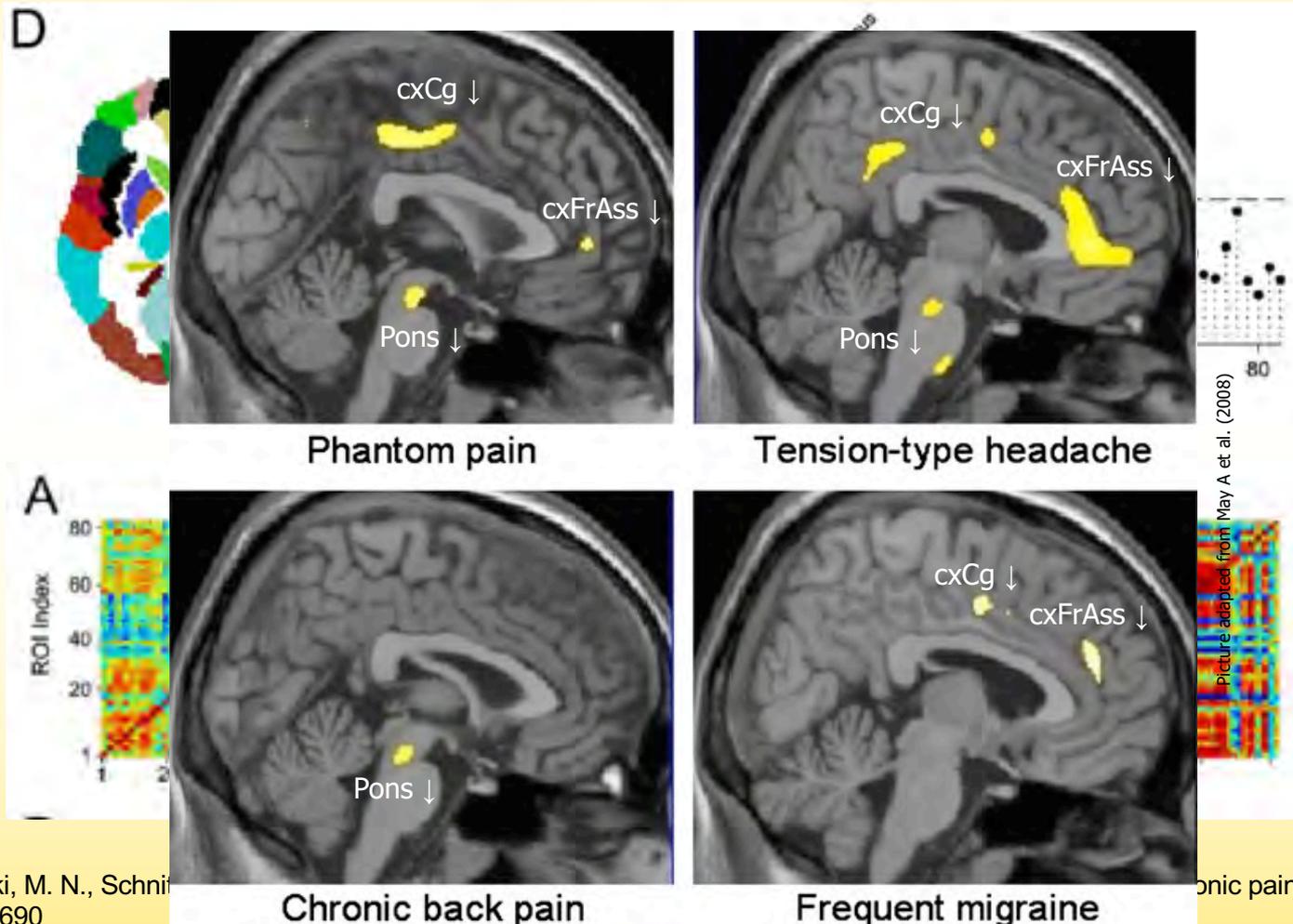
Neuron

Synapsen

Rezeptoren

# Chronische Schmerzsyndrome ohne pathologische Ursachen basieren auf maladaptiven, plastischen Umbauprozessen im ZNS

→ Chronische Schmerzen verändern die Gehirnanatomie



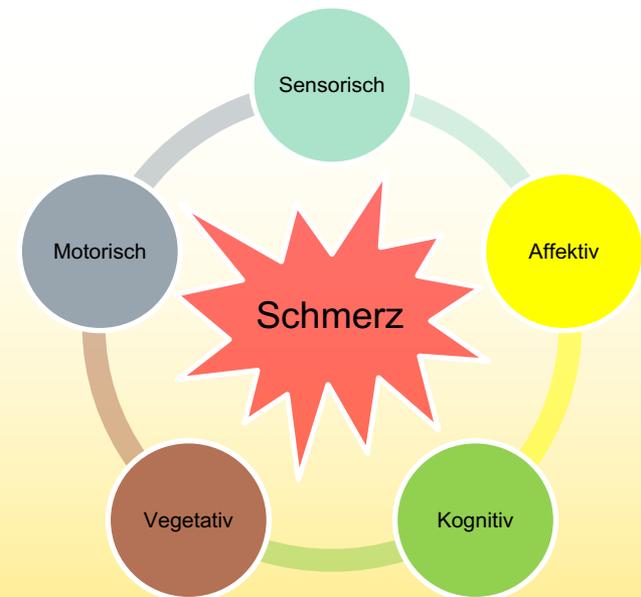
Baliki, M. N., Schnitzler, A., et al. (2008). Brain changes in chronic pain. PLoS one, 6(10), e26010.

# Charakterisierung initialer, plastischer Prozesse der **frühen** Schmerzchronifizierung

---

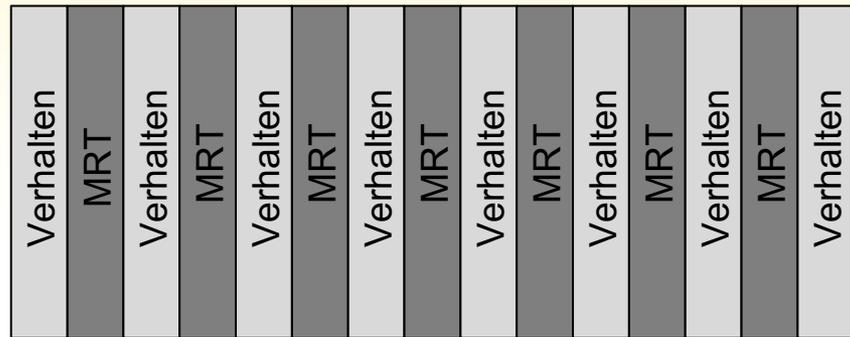
→ nicht-invasives MRT als Untersuchungsmethode der Wahl

1. Welche **Gehirnstrukturen** zeigen funktionelle Veränderungen auf?
2. Zu welchem **Zeitpunkt** treten erste Veränderungen auf?
3. Inwiefern verändert sich die **Interaktion** zwischen Gehirnstrukturen?

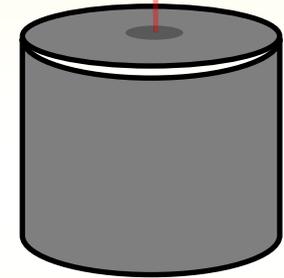
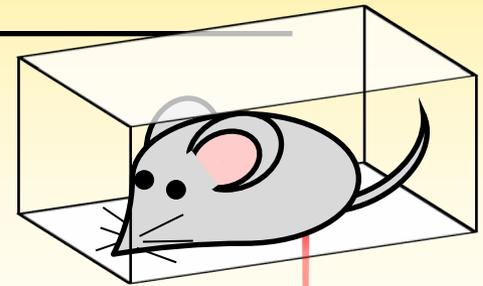


# Versuchsdesign

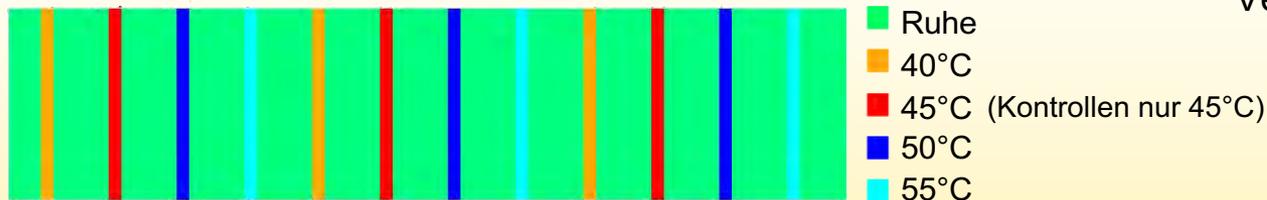
männliche C57BL/6 Wildtypen  
Chronifizierung: n = 22; Kontrolle: n = 8



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 Zeit [Tage]



Pfotenwegzugslatenz  
(Test auf periphere Hyperalgesie  
Vergleich beider Pfoten)

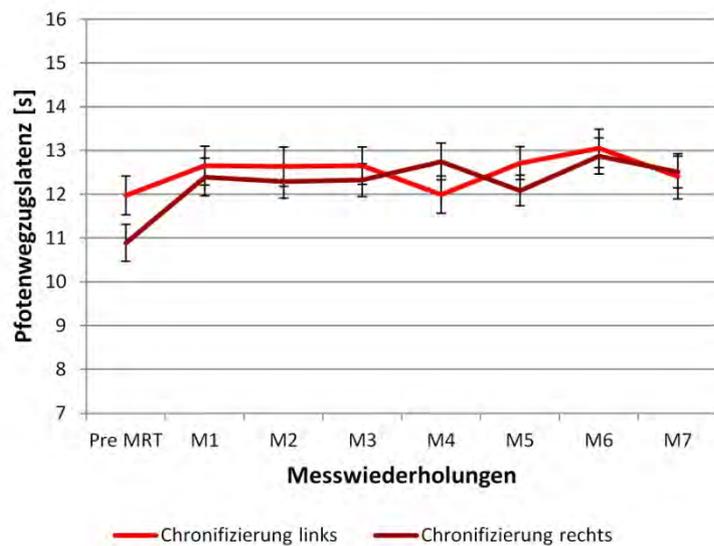


1 50 [min]

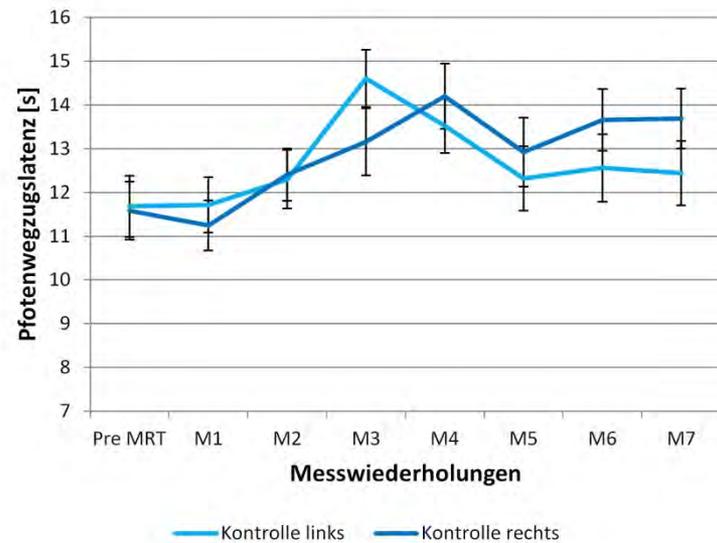
Thermo-Stimulation

# Ergebnisse der Verhaltenstests

## Chronifizierung



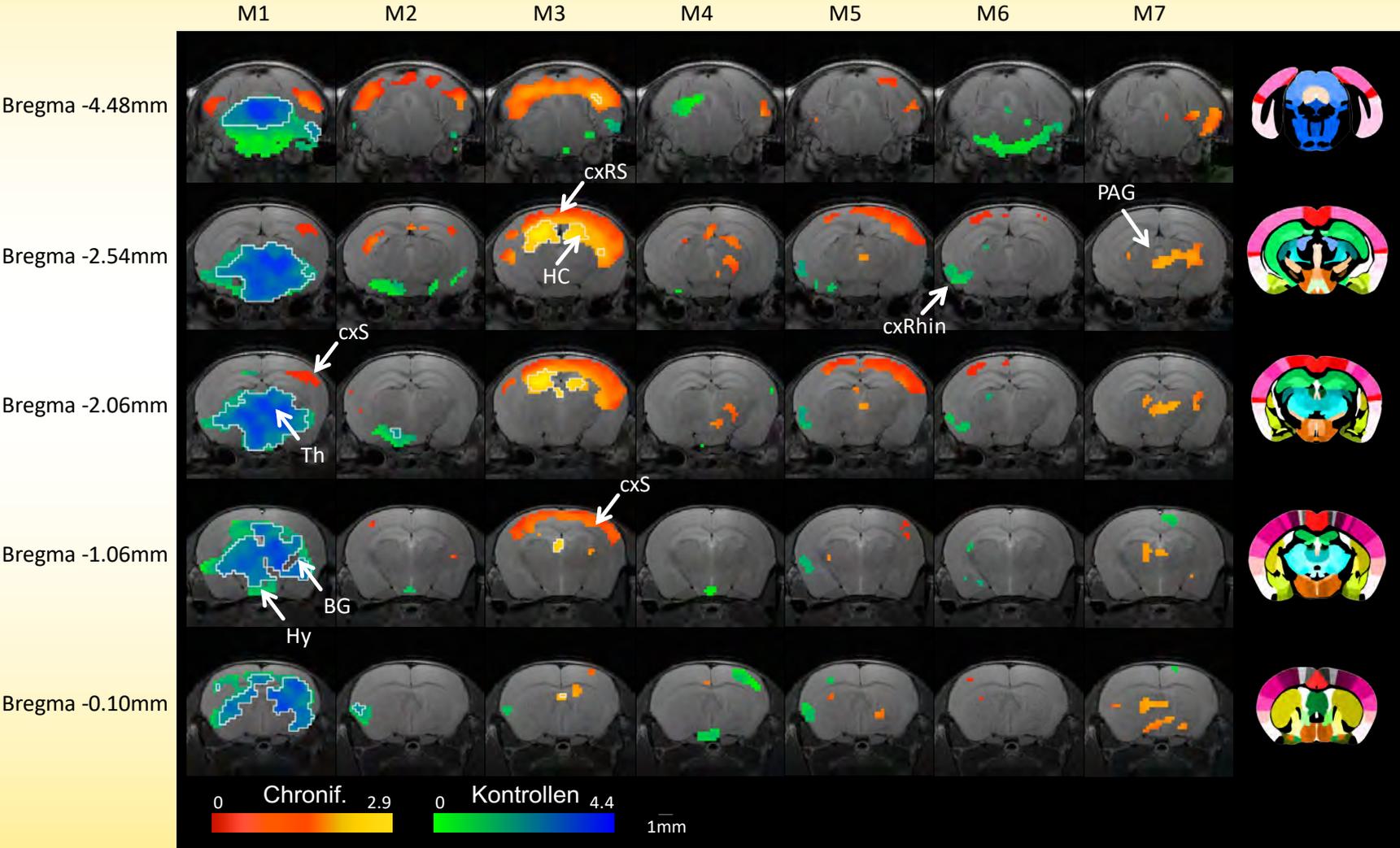
## Kontrolle



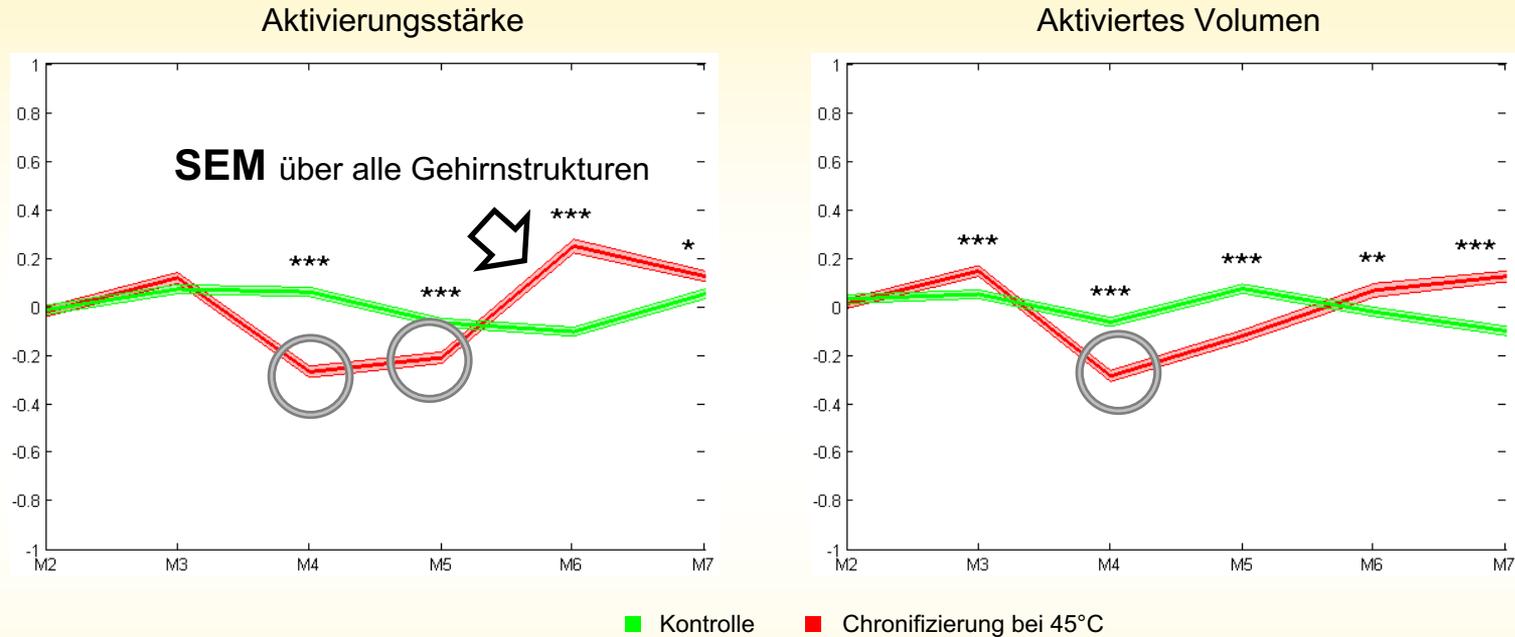
Kein Hinweis auf periphere Hyperalgesie!  
Keine Änderung der Nozizeption in der Peripherie.

n = 22 / 8  
n.s.; SEM

# Ergebnisse: ZNS Aktivierungen



# Ergebnisse: BOLD Gesamtgehirn



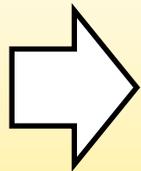
n = 22 / 8  
SEM

Durchschlagender Effekt wird bei den meisten beobachteten Strukturgruppen gefunden!

# Chronischer Schmerz: Zusammenfassung

---

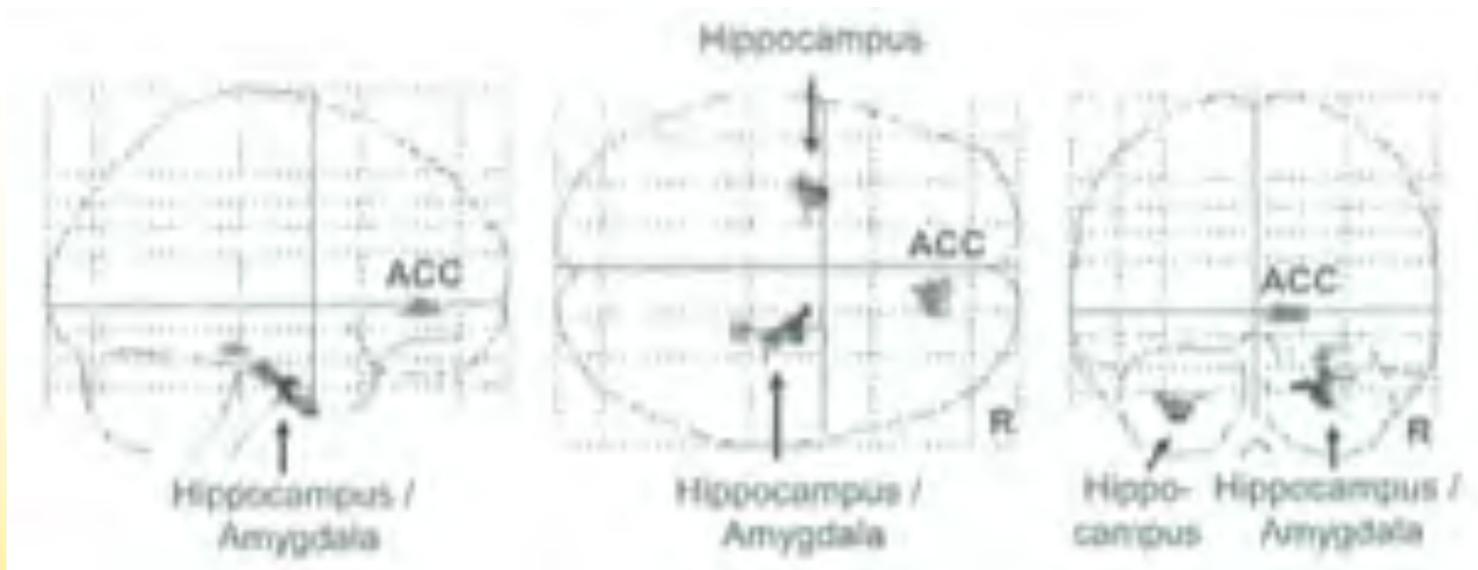
1. Keine Veränderung am peripheren Akutschmerz → **zerebrale Sensitivierung**.
2. Betroffene kortikale Strukturen sehr dynamisch; frontal assoziative Strukturen interagieren sehr stark mit dem Belohnungssystem.
3. Diese ersten dynamische zerebrale Veränderungen lassen sich schon während der ersten sieben Events darstellen (!).
4. Schmerzchronifizierung: plastischer Vorgang auf allen bisher bekannten Ebenen in Form von zeitlich abhängigen **Änderungen des Informationsflusses**.
5. Netzwerkanalysen als nützliches Werkzeug zur Hypothesenbildung.



**Siebenfache, repetitive Schmerzstimulation initiiert Schmerzchronifizierung im Mausmodell.  
Translationaler Ansatz!**

# Translation zum Menschen???

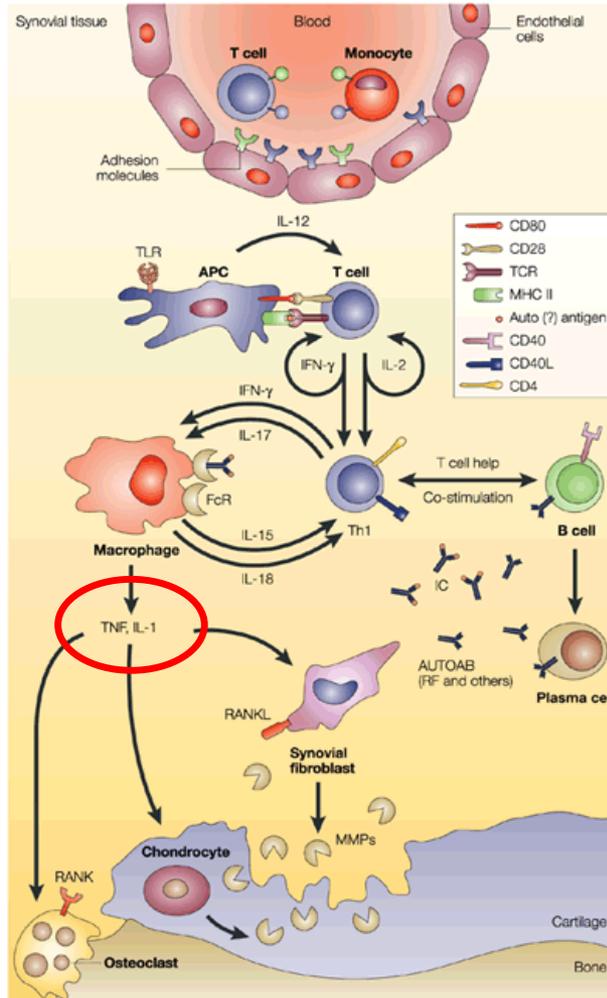
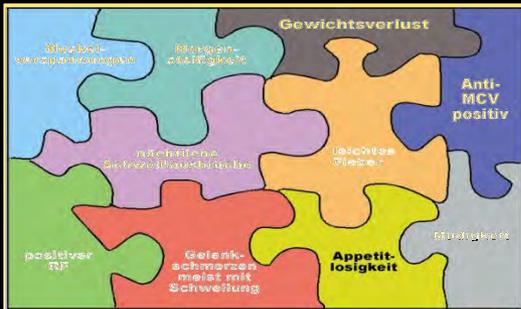
- 14 Rechtshänder, 43,3 Jahre alt
- Periphere Hitzestimulation an 11 aufeinanderfolgenden Tagen
- 1 °C über und 3 °C unter der individuellen Schmerzschwelle
- VAS Schmerzzrating steigt über die Messserie
- Antwort auf nicht-schmerzhaft stimuli ändert sich nicht.
- „Affektiver“ load bei den Probanden stieg.



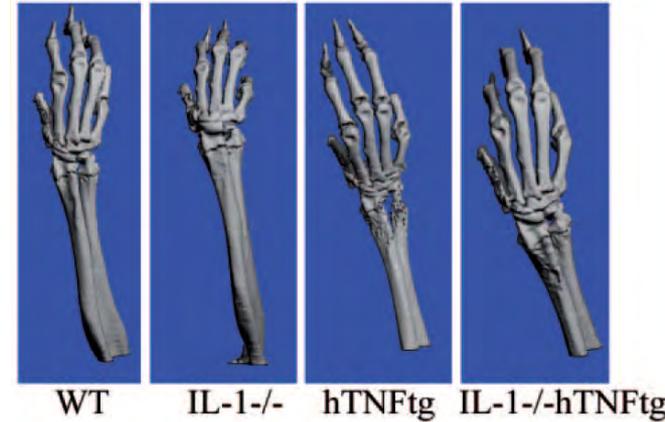
# Therapiekontrolle

---

# Rheumatoide Arthritis



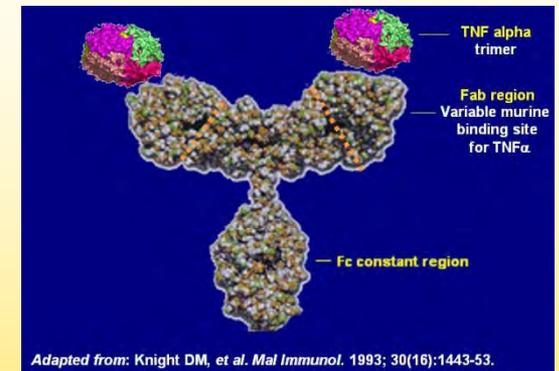
Nature Reviews | Drug Discovery

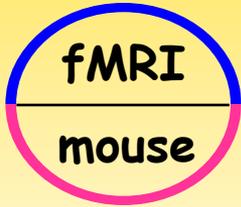


Zwerina et al., PNAS, 2007

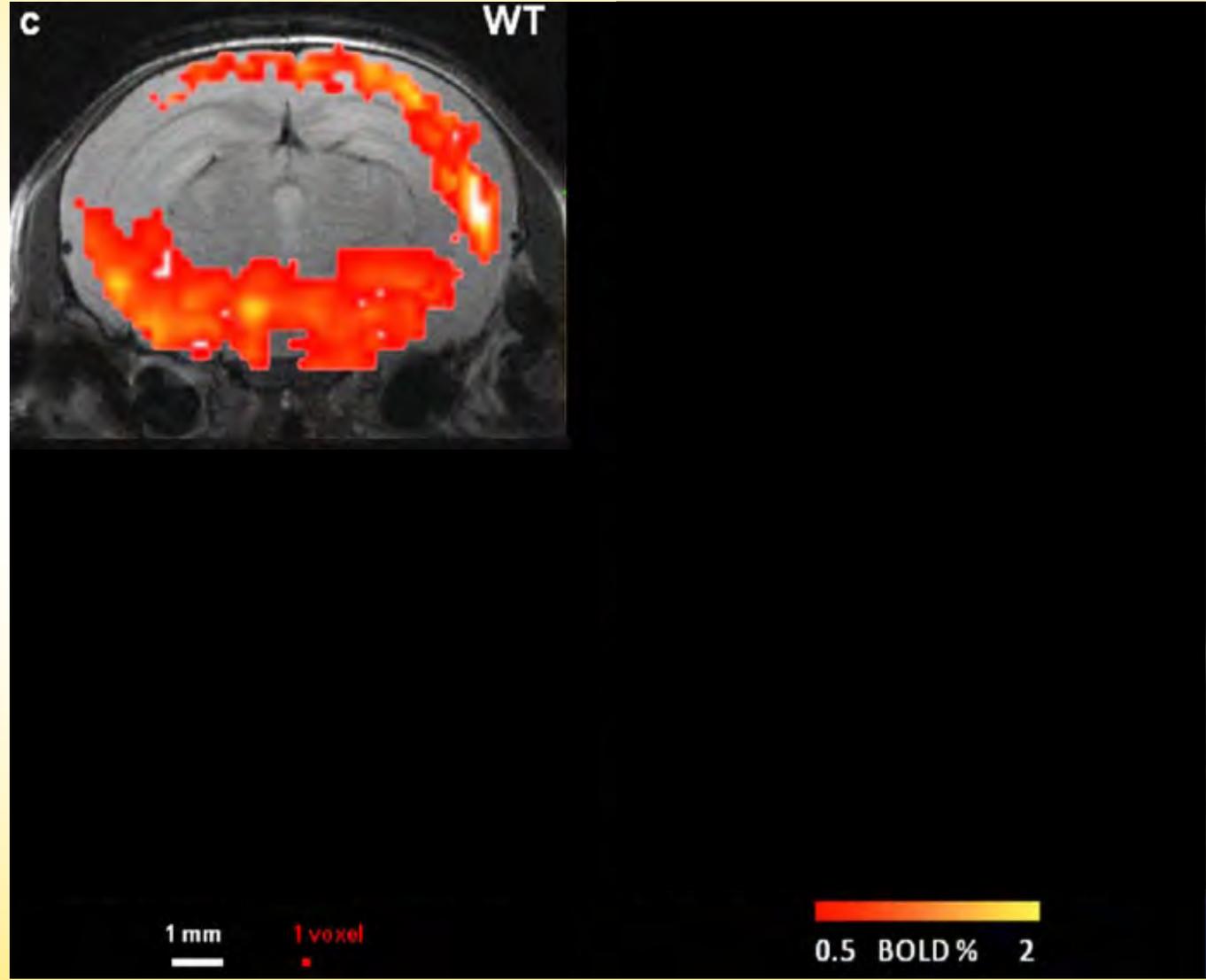
Therapy:

**Infliximab**





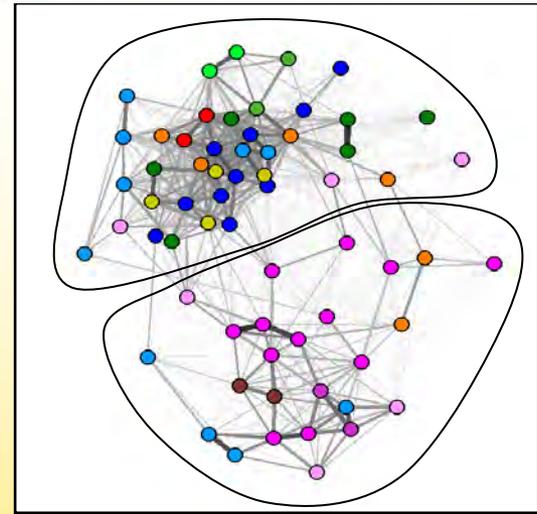
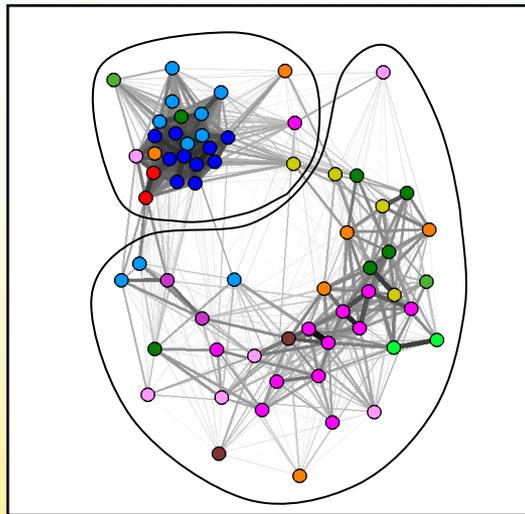
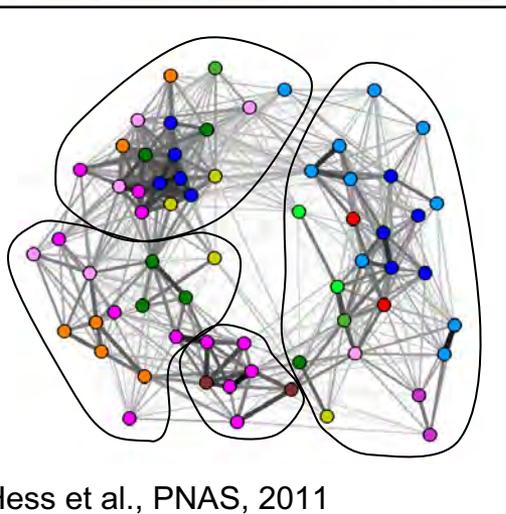
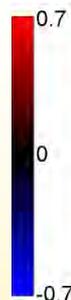
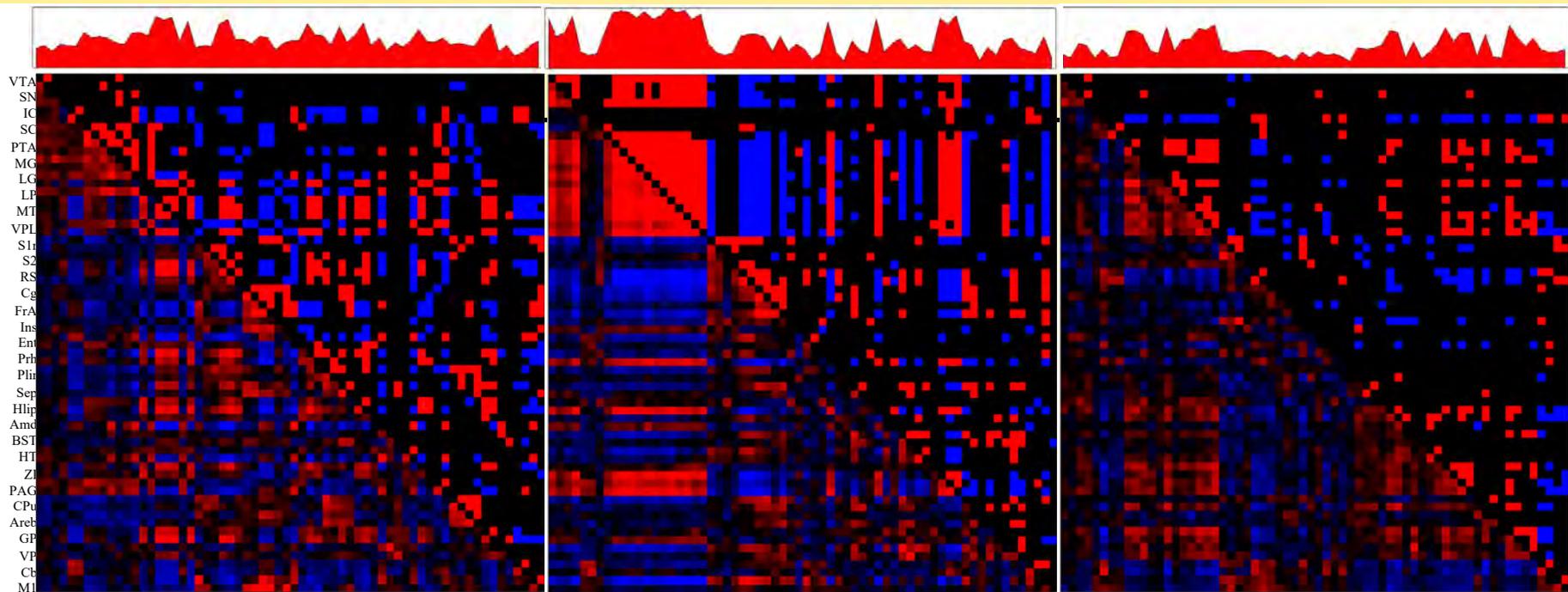
# Mouse BOLD fMRI: dream-/- hTNFtg



WT

hTNFtg

hTNFtg/IFX (24 h later)



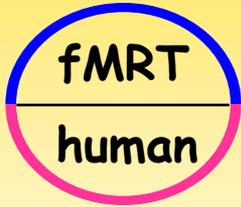
Hess et al., PNAS, 2011

- Sensory Input
- Thalamus
- Sensory Cortex
- Association Cortex
- Link to Limbic
- Limbic System
- Amygdala
- Hypo-thalamus
- Zona Incerta
- PAG
- Nucleus Accumbens
- Pallidum
- Cerebellum
- Motor Cortex

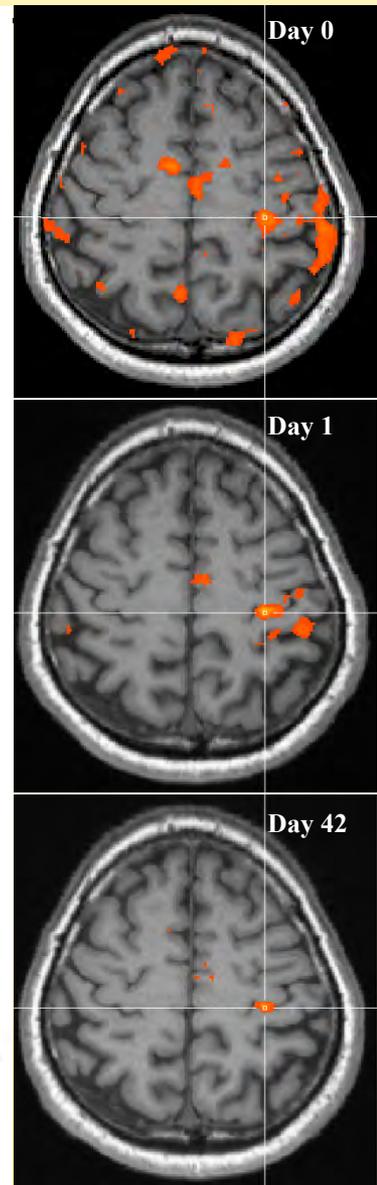
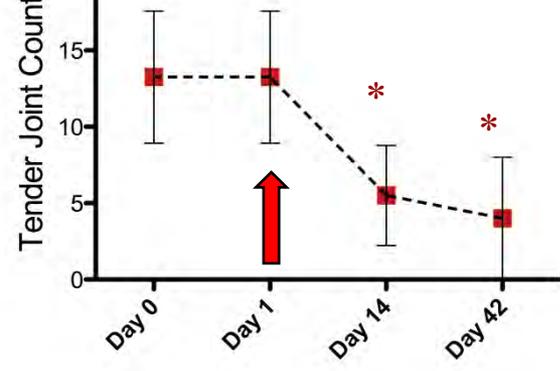
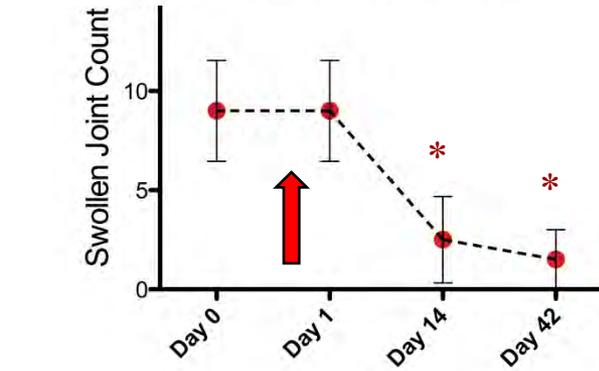
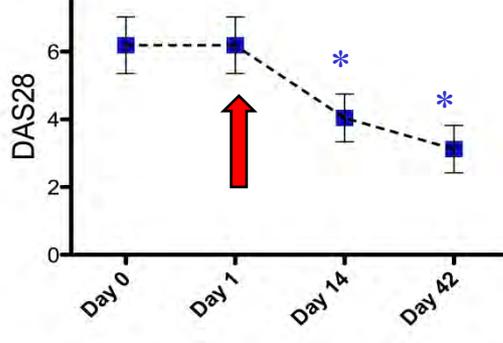
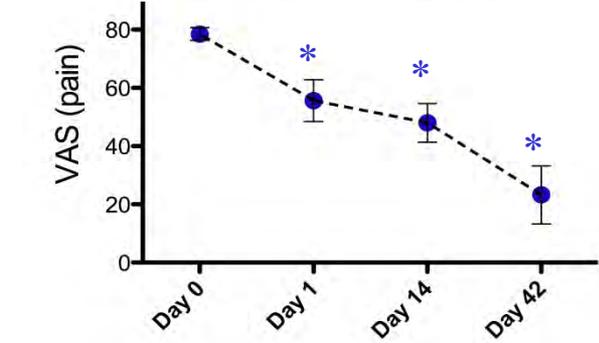
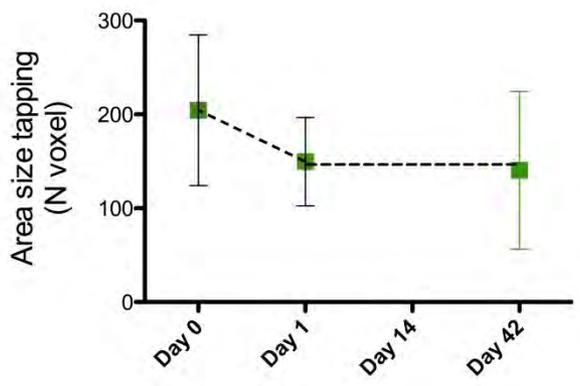
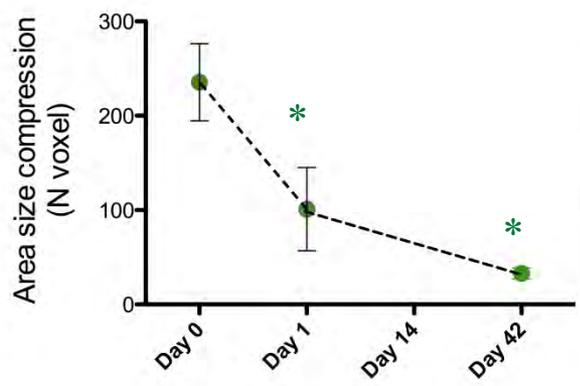
# Rheumatoid Arthritis

---

**Can this be translated to  
humans?**



# Human fMRT: RA + Infliximab



# How about a different anti-TNF?

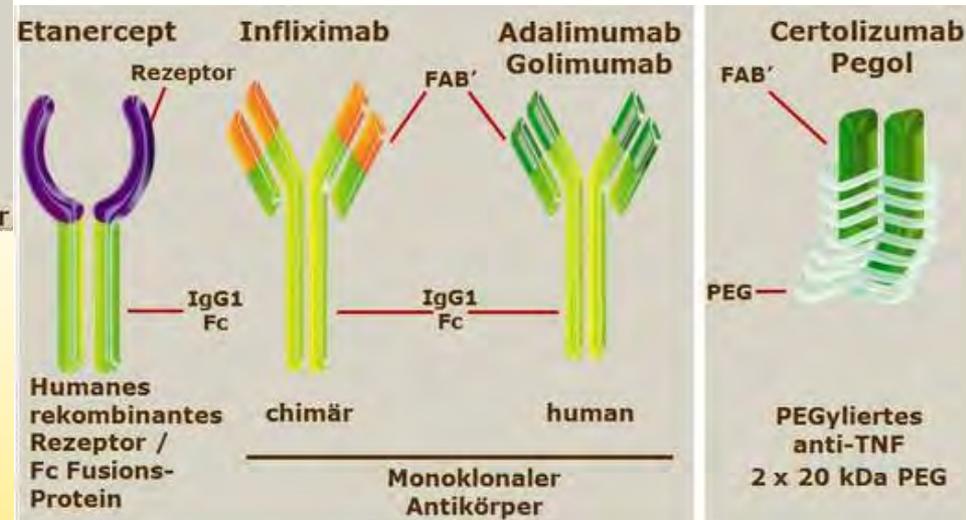
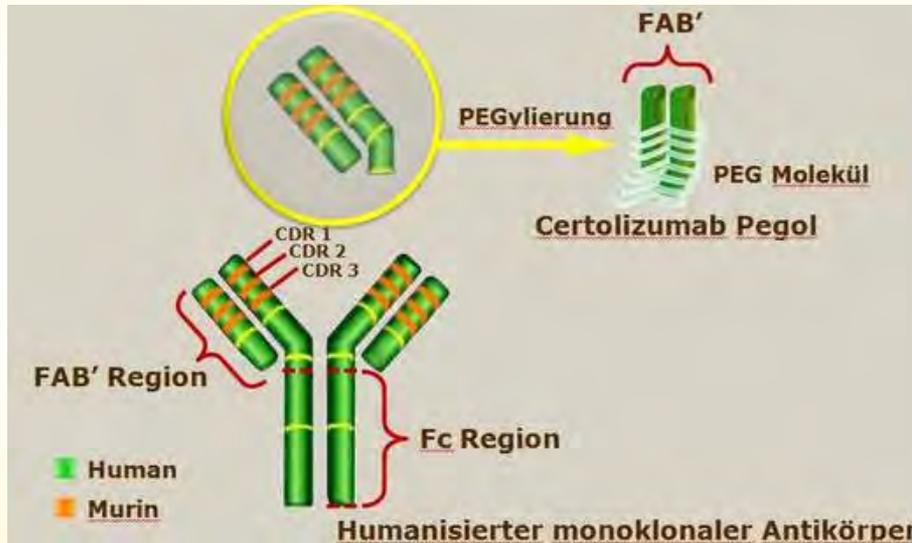
---

# Certolizumab (Cimzia von UCB)

Biological, 2002, approved for RA in 2009

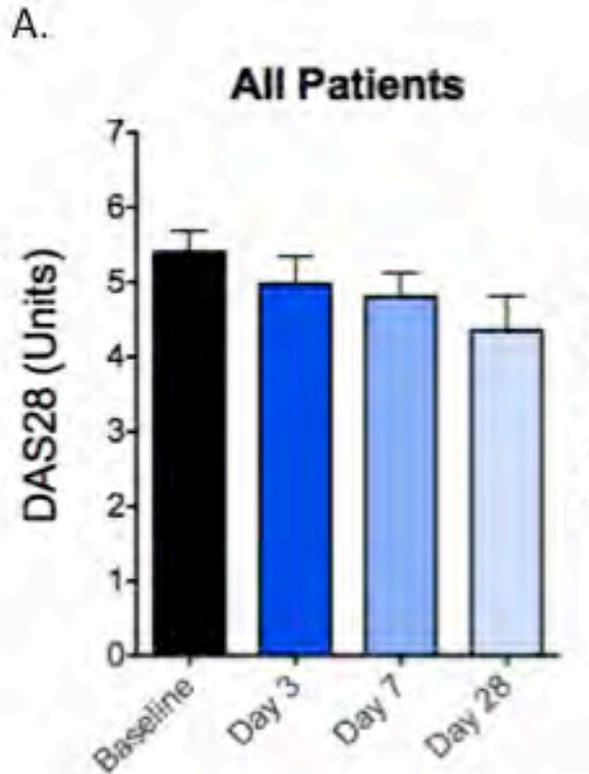
Humanised monoclonal AK

Polyethylenglykol conjugated



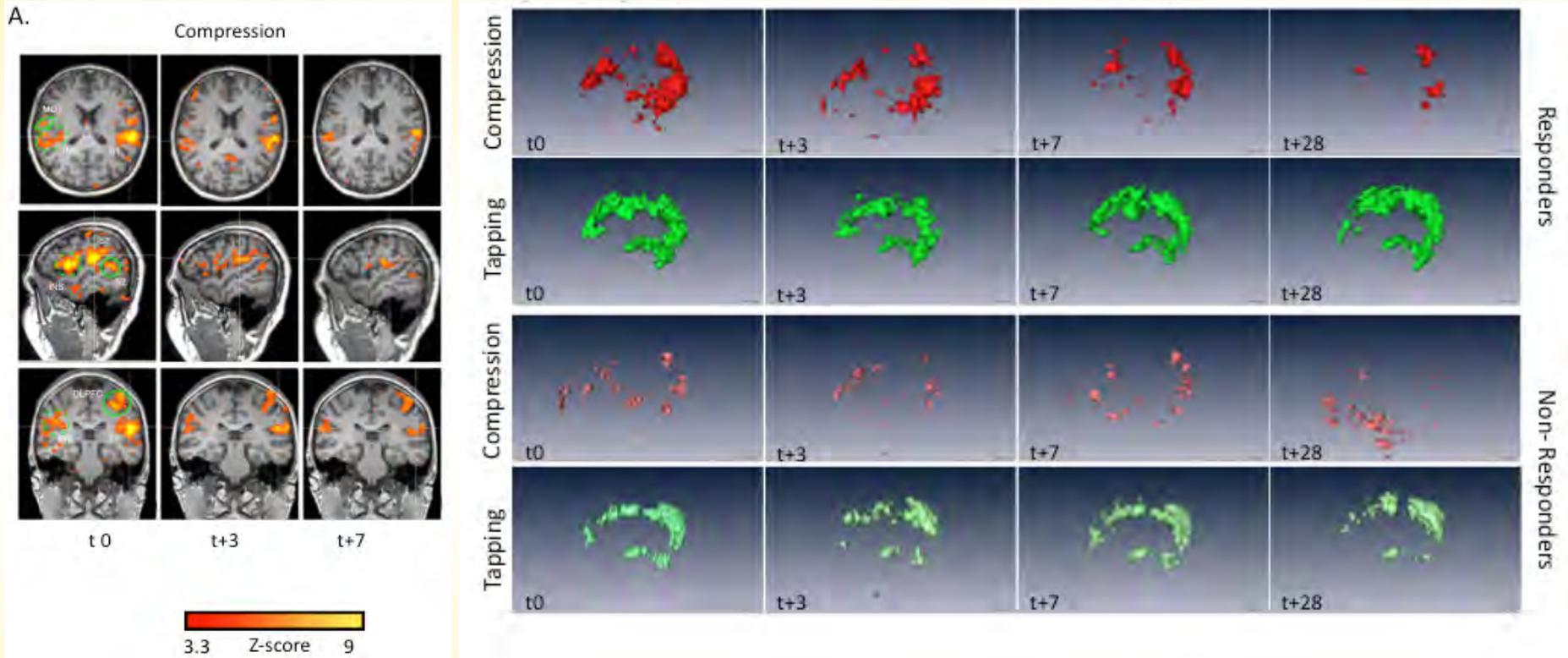
# DAS28 : RA + Certolizumab

---

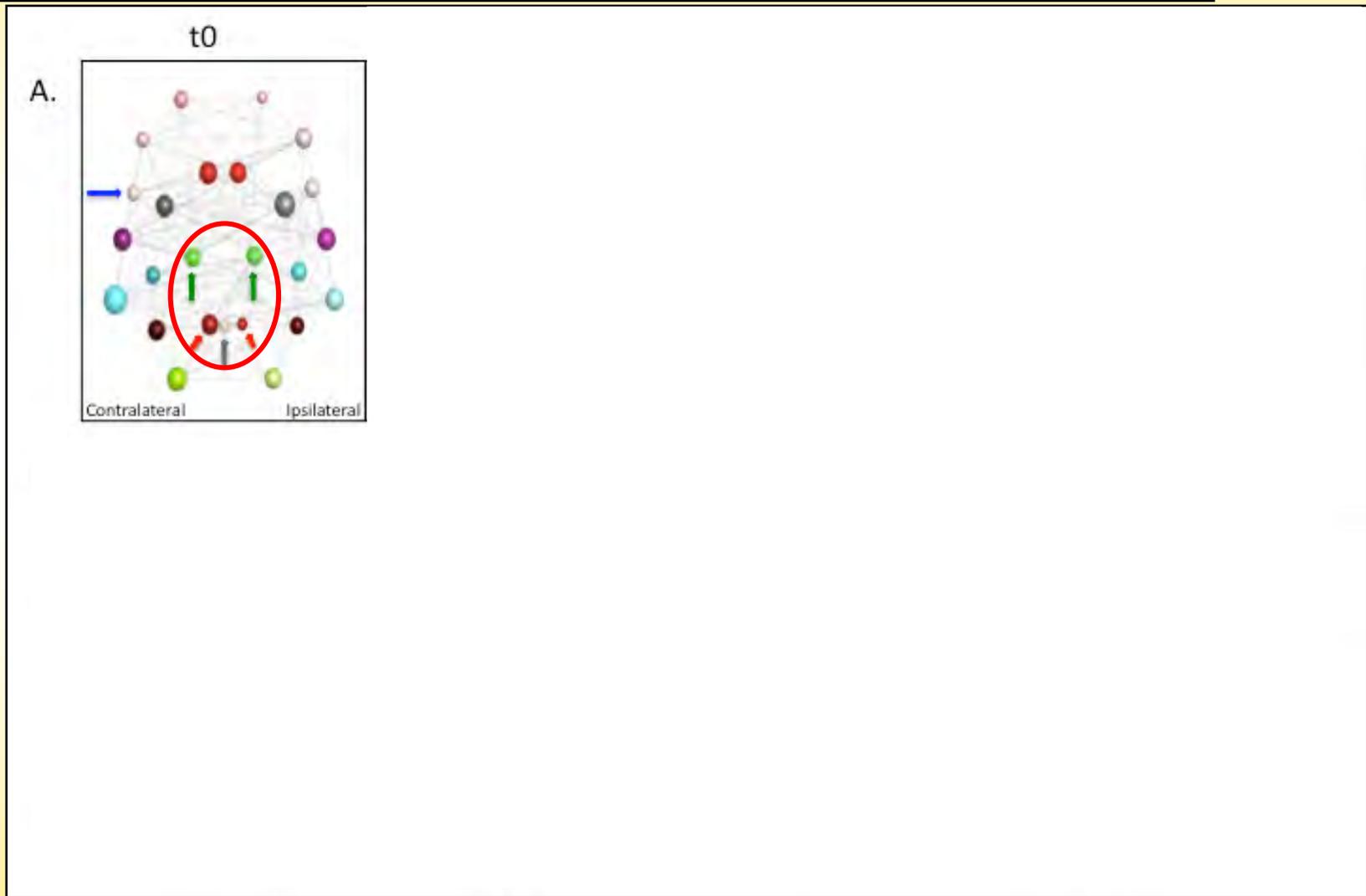


Rech et al., Arth. Rheum., 2013

# Human fMRI: RA + Certolizumab



# Human fMRT: RA + Anti-TNF Graphtheorie



**Does this approach apply to other  
disease as well?**

---

**Chron's disease**

**Objective: Discrepancy between rapid clinical effect led by abdominal pain relief and belated onset of mucosal healing upon anti-TNF therapy in Crohn's disease patients.**

---

Harvey Bradshaw Index = 22

Crohn's disease patient prior to anti-TNF therapy

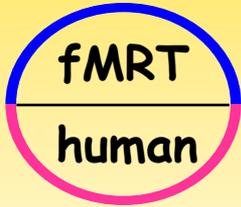
Harvey Bradshaw Index = 10

Crohn's disease patient 2 weeks after anti-TNF therapy

Harvey Bradshaw Index = 3

Crohn's disease patient 12 weeks after anti-TNF therapy

**Hypothesis:** In Crohn's disease pain perception in the brain is important for rapid clinical response to anti-TNF therapy, while onset of mucosal healing is a belated effect.

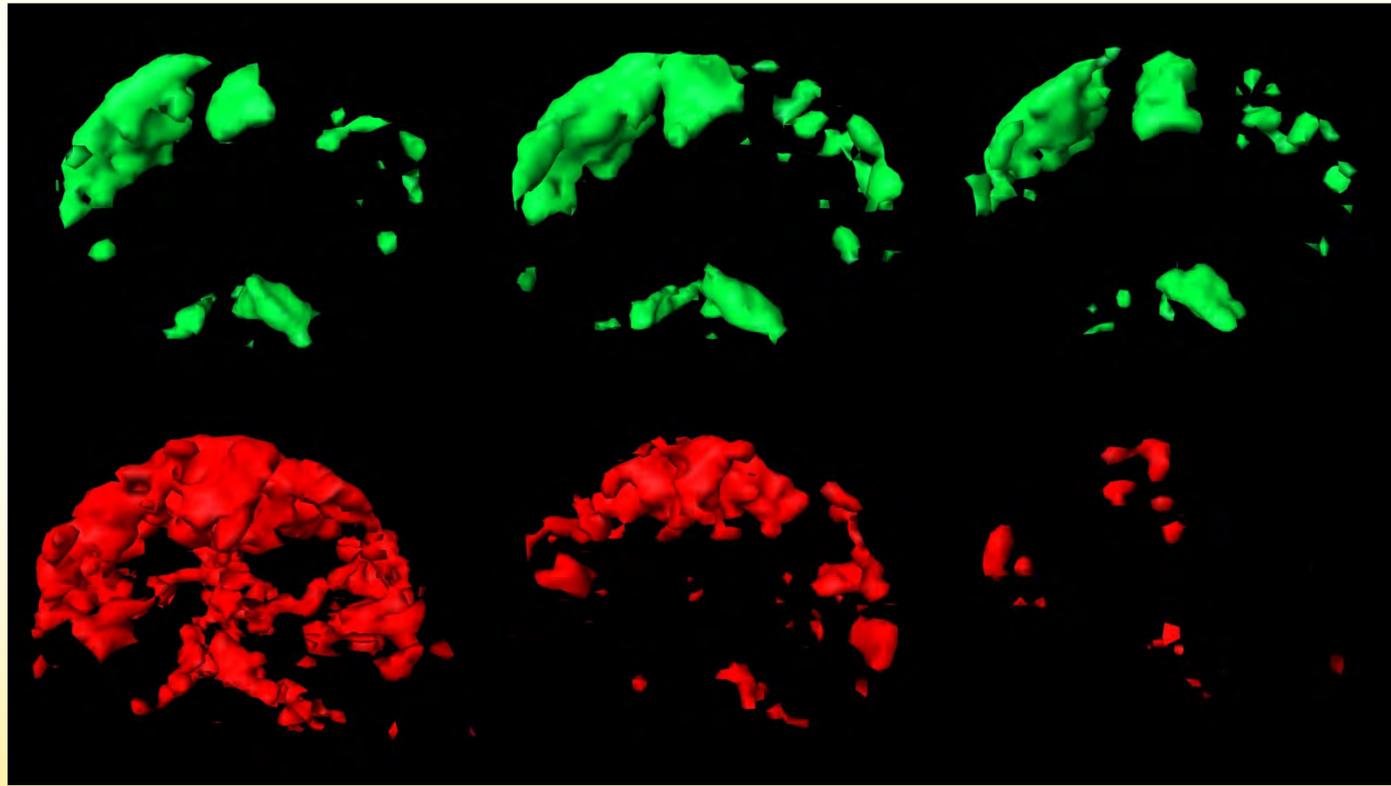


# Crohn's disease patients responding to anti-TNF therapy

day -1

day 1

day 27



Finger tapping

Abdominal compression

# Summary:

## functional translational brain imaging

---

### Transgenic mice for pain research provide

- Molecular specific profiles of action.
- Novel points of pharmacological intervention.
- New mechanisms of neuronal transmission.

### Functional MRI provides:

- **non-invasively** and **quantitatively direct** brain activation in a **structure specific** manner at high resolution,
- innovative analysis strategies provide knowledge at a complex network level leading to mechanistic explanations,
- fMRI bridges directly **basic science** on rodents to **human clinics**,
- **translational** research,
- **individualized medicine** ... minimizing burden for patient and (socio-economic) costs,
- Individualized therapy possible.



# Acknowledgements ....



Thanks to the patients, but also to the mice and rats!



## National und International

- LIN Magdeburg (Gundelfinger, Scheich)
- UKE Hamburg (May)
- Pharmakologie Göttingen (Zimmermann)
- Pharmakologie Hamburg (Eschenhagen)
- Jena (Schaible)
- Regensburg (Straub)
- IMBA Wien, Österreich (Penninger)
- IMP Wien, Österreich (Haubensack)
- Oslo, Norwegen (Bjale)
- ETH Zürich, Schweiz (Zeilhofer)
- Radiologie, Duke, USA (Badea, Johnson)

## Erlangen

- Medizin 3 (Rech, Schett)
- Neuroradiologie (Dörfler)
- Medizin 1 (Atreya, Neurath)
- Neuropathologie (Blümcke)
- HNO Klinik (Alexiou, Schulze)
- Experimentelle Medizin I (v.d. Mark)
- Hautklinik (Schuler)
- IMP (Kalender)
- Biochemie (Wegner, Becker)
- Pharmakologie (Brune, Ludwig)
- Physiologie (Messlinger, Reeh, Handwerker)
- Naturwissenschaftliche Fakultät**
- Phys. Med. Technik (Fabry)
- Lebensmittelchemie (Pischetsrieder)
- Technische Fakultät**
- Informatik 5 (Hornegger, Maier)

## Grants:

- BMBF Virtual Brain
- BMBF Kopfschmerz
- BMBF BCCN
- BMBF ImmunoPain
- DFG SPP ZIZAS
- DFG FG 661 präklinische Bildgebung
- DFG KFG Postoperativer Schmerz
- IZKF Erlangen
- EFI Erlangen
- SET
- Novartis
- UCB
- INCF
- Boehringer**
- Kaulisch, Stiller
- Sanofi**
- Juretschke



## BioCom GbR

