



Congress Kursaal Interlaken
KONGRESS / CONGRÈS
30.11. – 2.12.2023

63. JAHRESKONGRESS SAMM



Friedrich-Alexander-Universität
Medizinische Fakultät

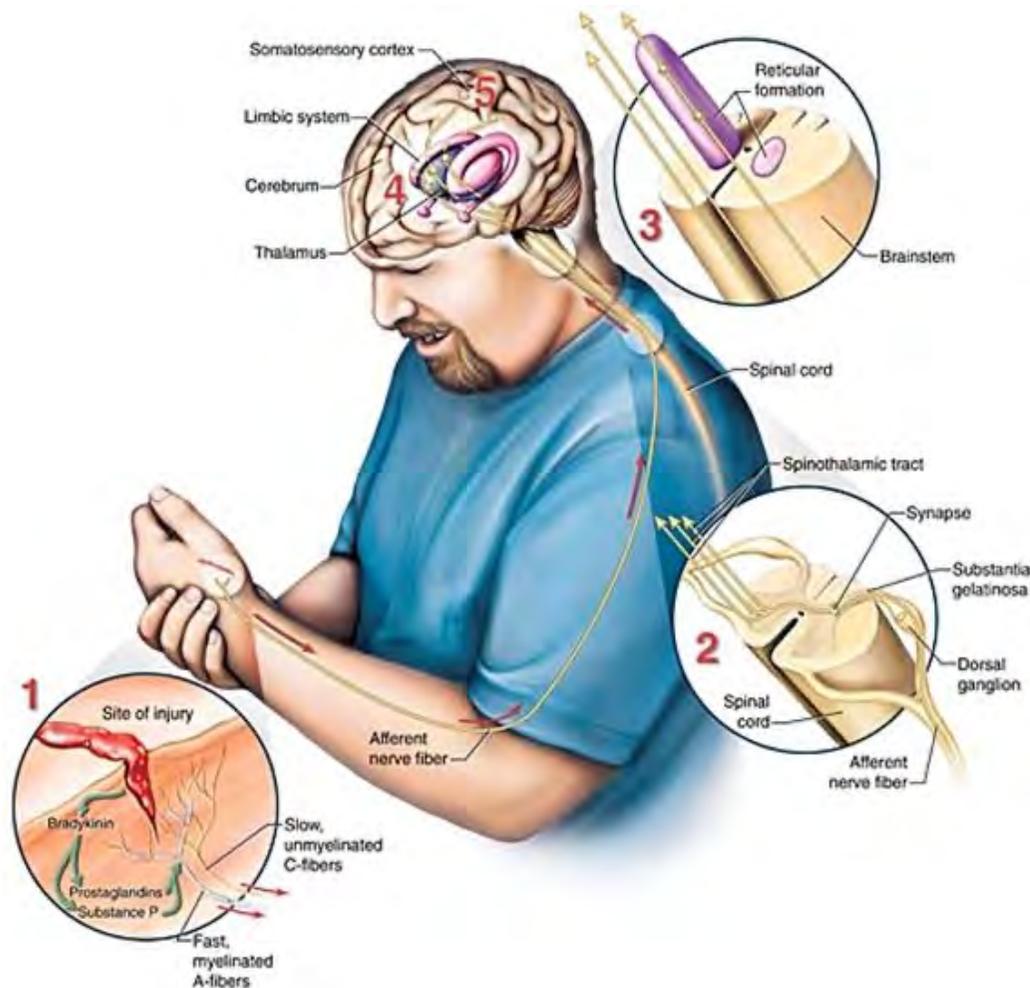
Neue Erkenntnisse in der Schmerzforschung und ihre klinische Relevanz für die Manuelle Medizin

Prof. Dr. med. K. Messlinger
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Thematische Übersicht

- Definition von Nozizeption und Schmerz
- Typenvielfalt der sensorischen Endigungen
- Transduktionsmechanismen an Nozizeptoren
- Typen, Aktivierung und Modulation von TRP-Rezeptorkanälen
- Einfluss von TRP-Rezeptoren auf die Regulation der Körpertemperatur
- Nozizeptive Modulation durch niederschwellige mechanorezeptive C-Fasern

Definition von Schmerz und Nozizeption



„Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.“

International Association for the Study of Pain, 1979

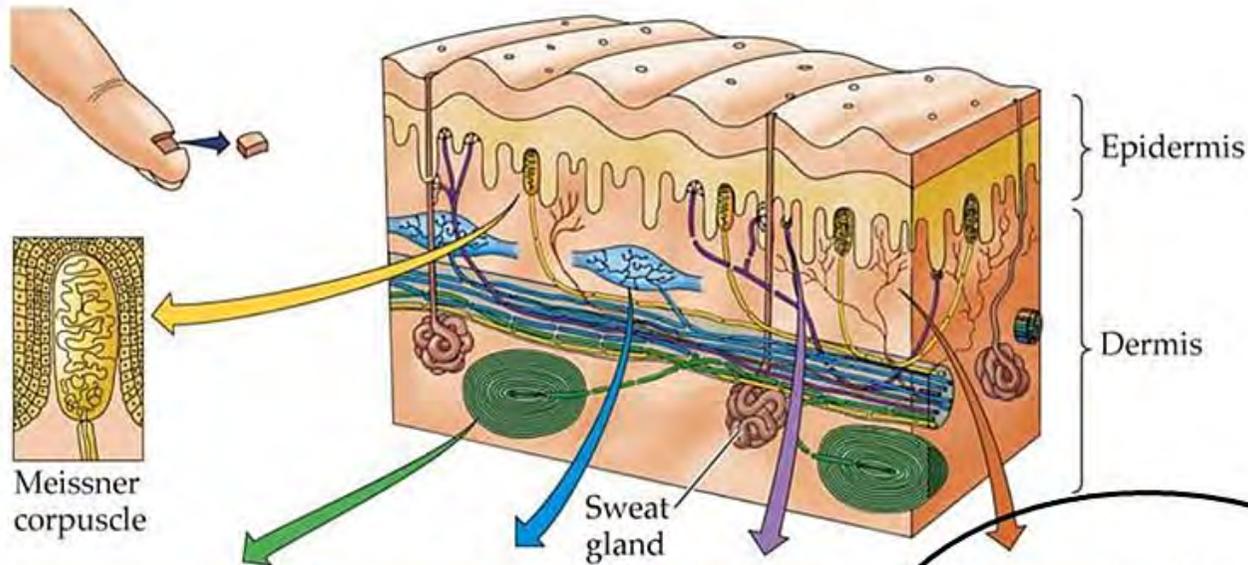
„Schmerz ist ein unangenehmes sensorisches und emotionales Erleben, welches mit tatsächlicher oder drohender Gewebeschädigung verbunden ist oder in dieser Weise beschrieben wird.“

International Association for the Study of Pain, 1979

Schmerz: Empfindung, Wahrnehmung, Erleben; benötigt Bewusstsein.

Nozizeption: alle peripheren und zentralen neuronalen Prozesse, die zu Schmerz führen können; ist unabhängig vom Bewusstsein.

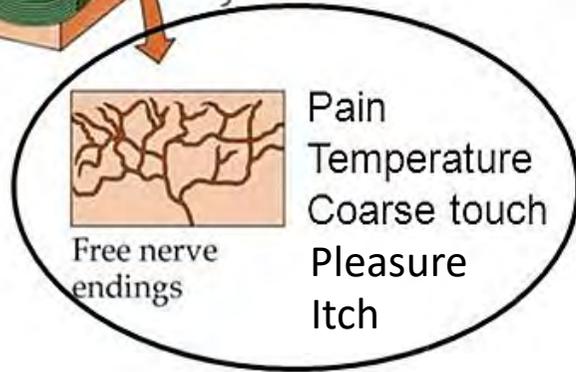
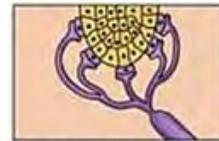
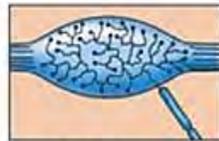
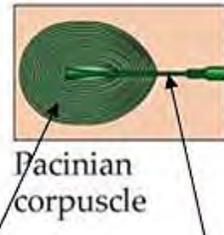
Sinnesrezeptoren mit korpuskulären und freien Nervenendigungen



Korpuskuläre Nervenendigungen bilden vielfältige Strukturen, vermitteln aber nur mechanische Sinne als Modalität.

Freie Nervenendigungen sind strukturell kaum unterscheidbar, vermitteln aber vielfältige Modalitäten und Submodalitäten.

Mechanorezeptoren mit korpuskulären Nervenendigungen

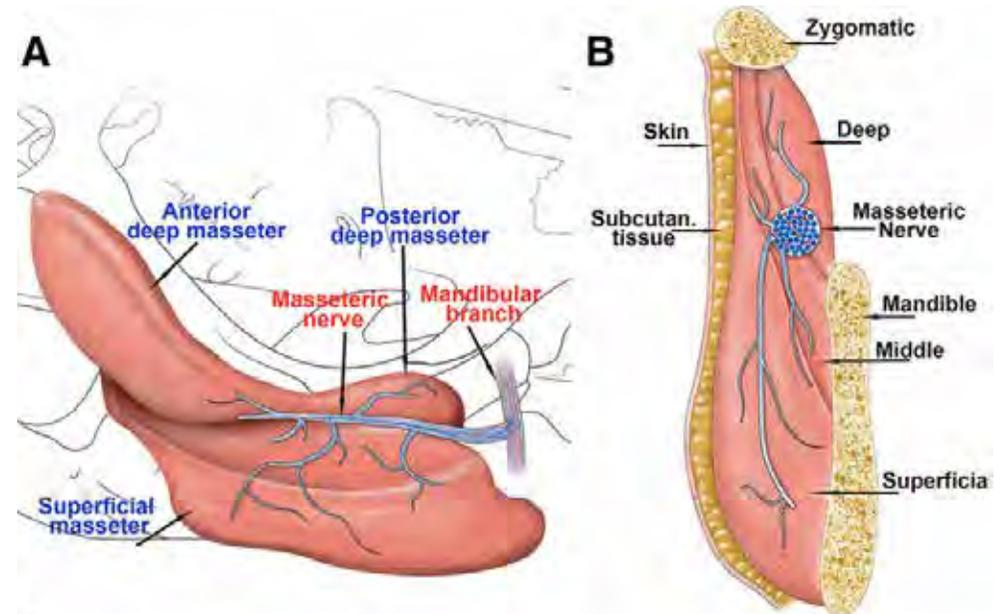
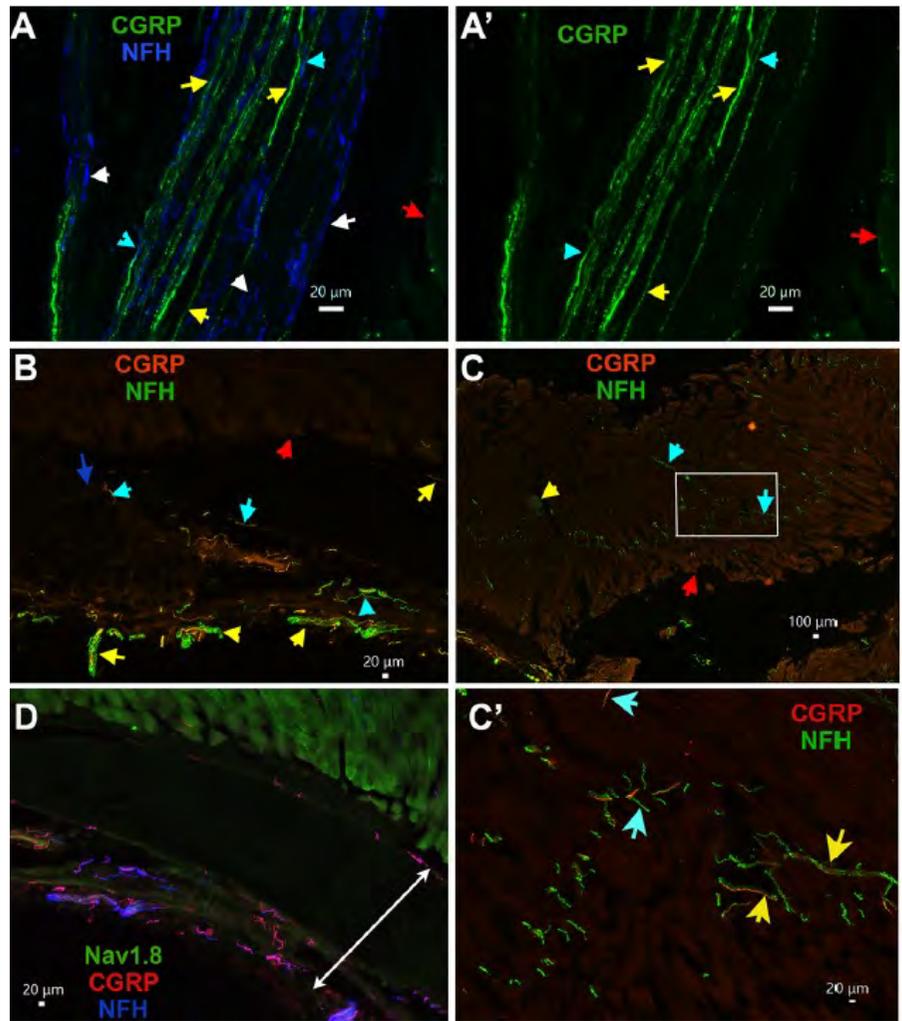


Freie Nervenendigungen

Korpuskel mit Sensorischem Axon
Sensorischer Endigung

▶ Niederschwellige Mechanorezeptoren und Nozizeptoren/Thermorezeptoren sind strukturell unterschiedlich, arbeiten aber mit ganz ähnlichen molekularen Mechanismen.

Innervation des M. masseter durch unterschiedliche afferente A- und C-Fasertypen



C

Putative function	C-nociceptor non-peptidergic		C-nociceptor peptidergic		??????A-HTMR??????	A-LTMR			
% MM TG neurons	24%		15%		≈5%	≈24%	≈5%	≈12%	≈10%
Markers	Nav1.8		CGRP		trkC	trkC			
Groups	S1	S2	S3	S4	S5	M1	M2	M3	M4

► Der M. masseter wird durch wenigstens neun immunhistochemisch unterscheidbare Typen von afferenten Fasern innerviert.

K.A. Linquist et al., eNeuro 8.0176-21 (2021)

Nobel-Preis für Physiologie oder Medizin 2021

David Julius



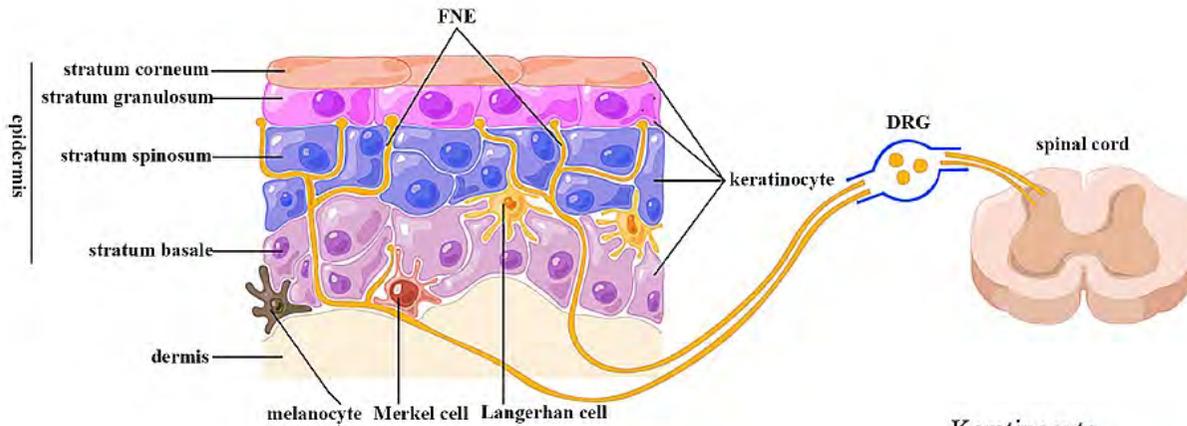
Professor der Physiology
an der University of
California, San Francisco

Ardem Patapoutian

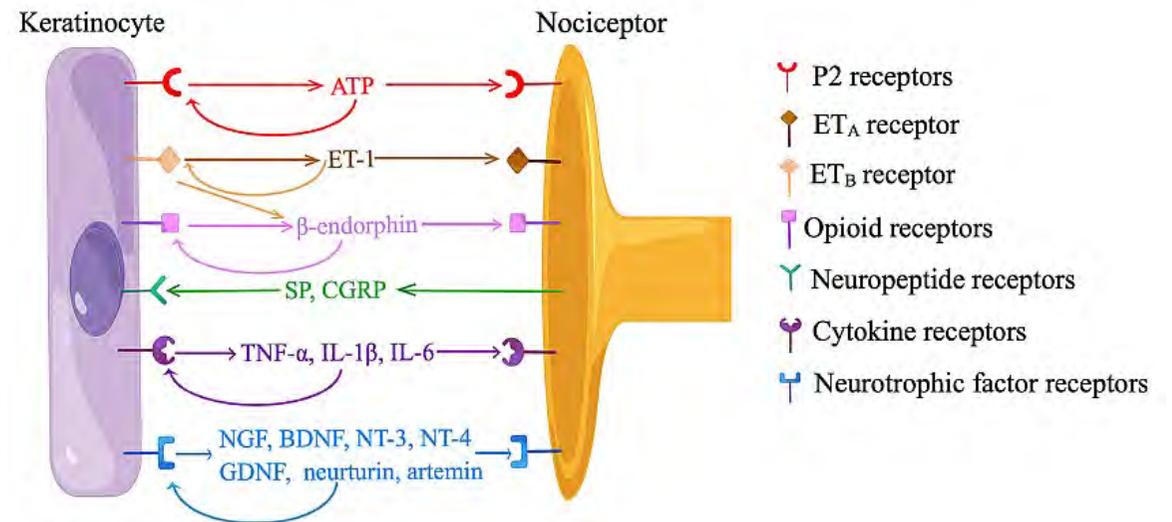
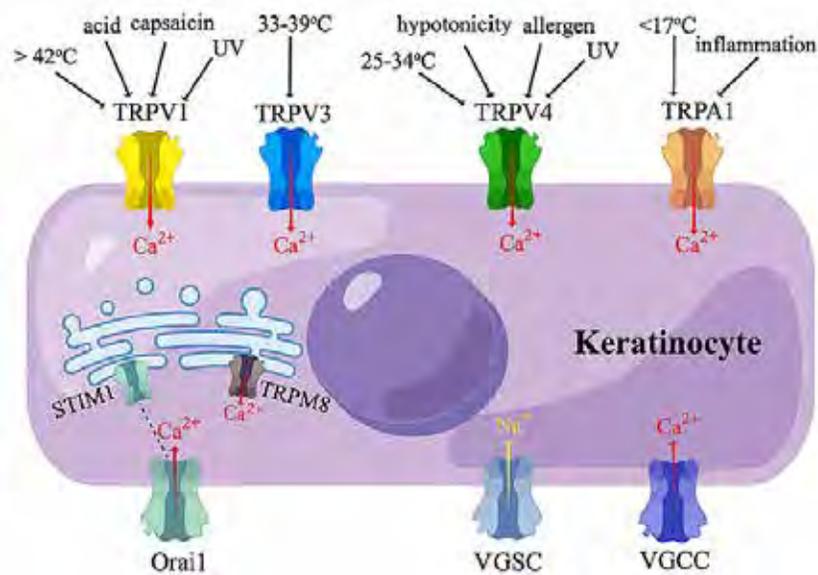


Professor der Neurowissenschaften
am Scripps Research Institute in La
Jolla, California

Rolle der Keratinozyten bei der nozizeptiven Transduktion und Regulation

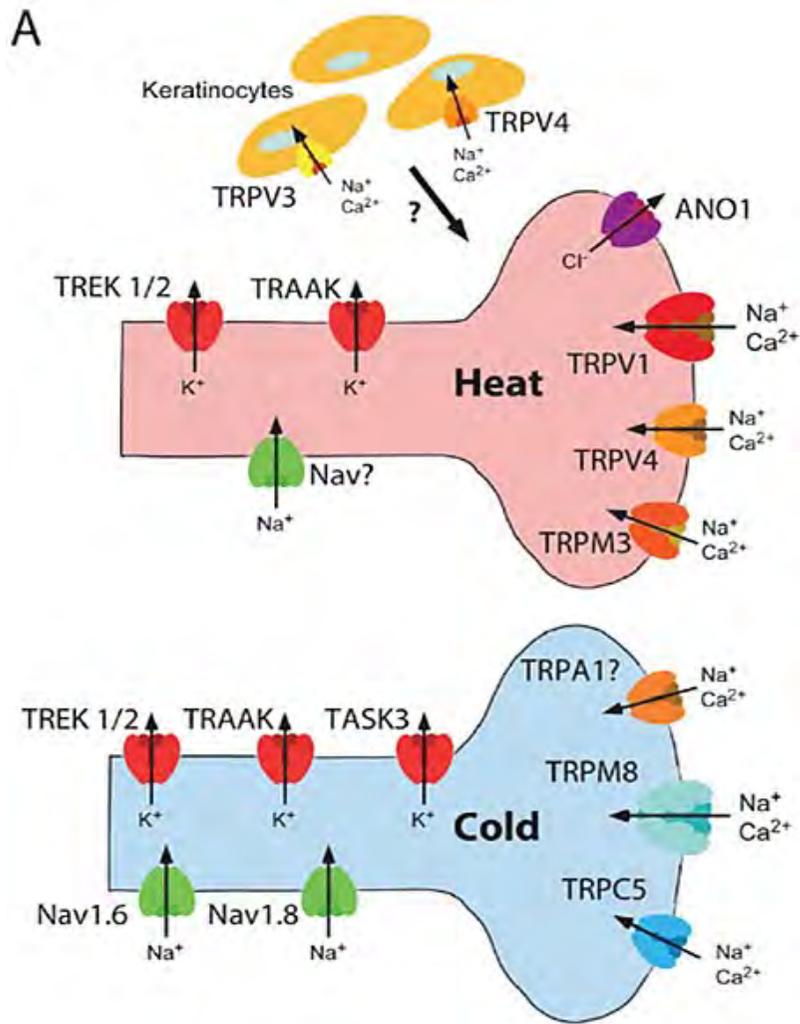


Durch Expression von TRP-Rezeptorkanälen sind wahrscheinlich auch Keratinozyten an der Transduktion noxischer Reize beteiligt und interagieren durch Zytokine, Neuropeptide und Wachstumsfaktoren sowohl mit Nozizeptoren als auch mit Immunzellen.

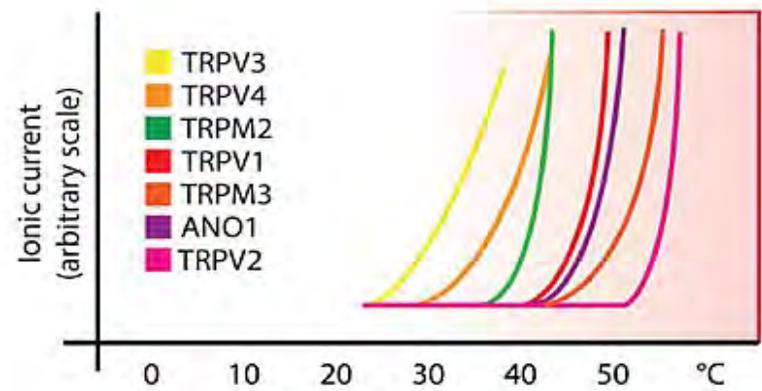


▶ Keratinozyten exprimieren TRP-Rezeptorkanäle, reagieren auf Reize aus der Umwelt und dem Immunsystem und wirken reziprok auf Nozizeptoren ein.

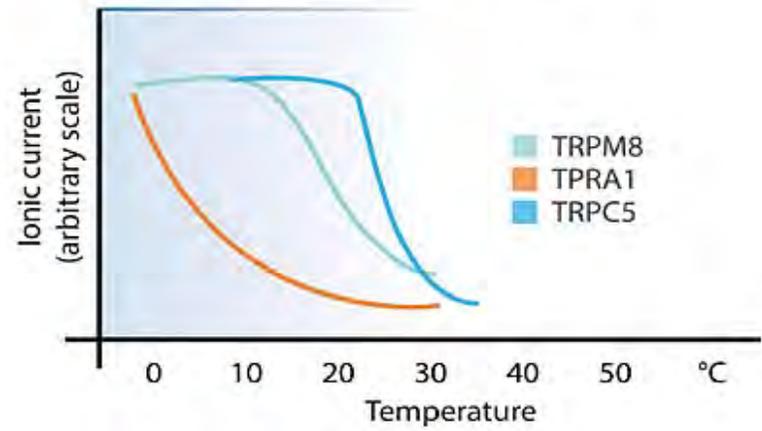
Aktivierung thermorezeptiver TRP-Rezeptorkanäle durch Temperaturänderungen



B Thermorezeptive TRP-Rezeptorkanäle können durch spezifische Temperaturänderungen aktiviert werden.

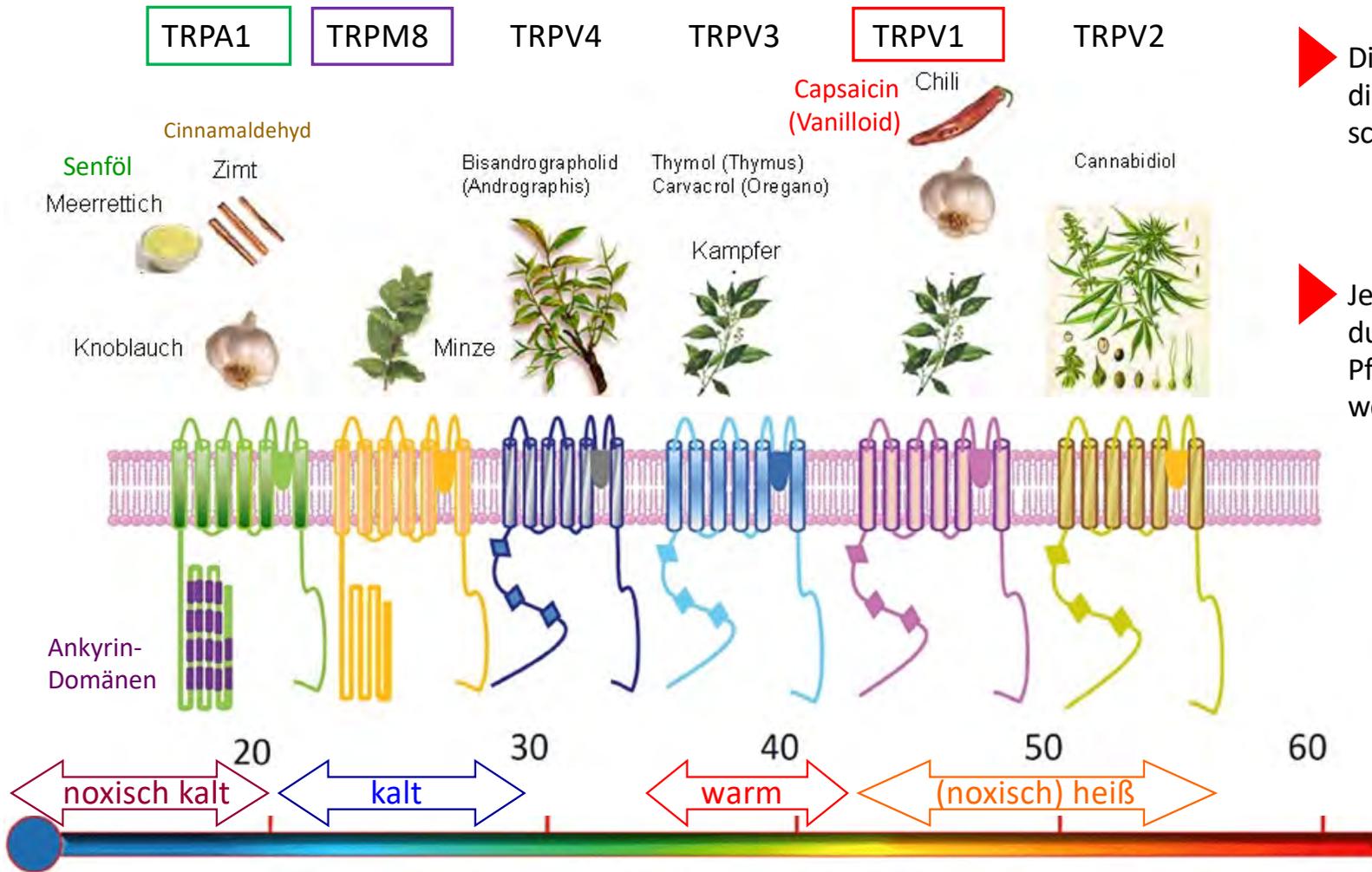


► Erwärmung erhöht und Kühlung vermindert die Aktivität von Wärme- bzw. Hitze-sensitiven TRP-Rezeptorkanälen.



► Kühlung erhöht und Erwärmung vermindert die Aktivität von Kälte-sensitiven TRP-Rezeptorkanälen.

Aktivierung thermorezeptiver TRP-Rezeptorkanäle durch Pflanzenstoffe

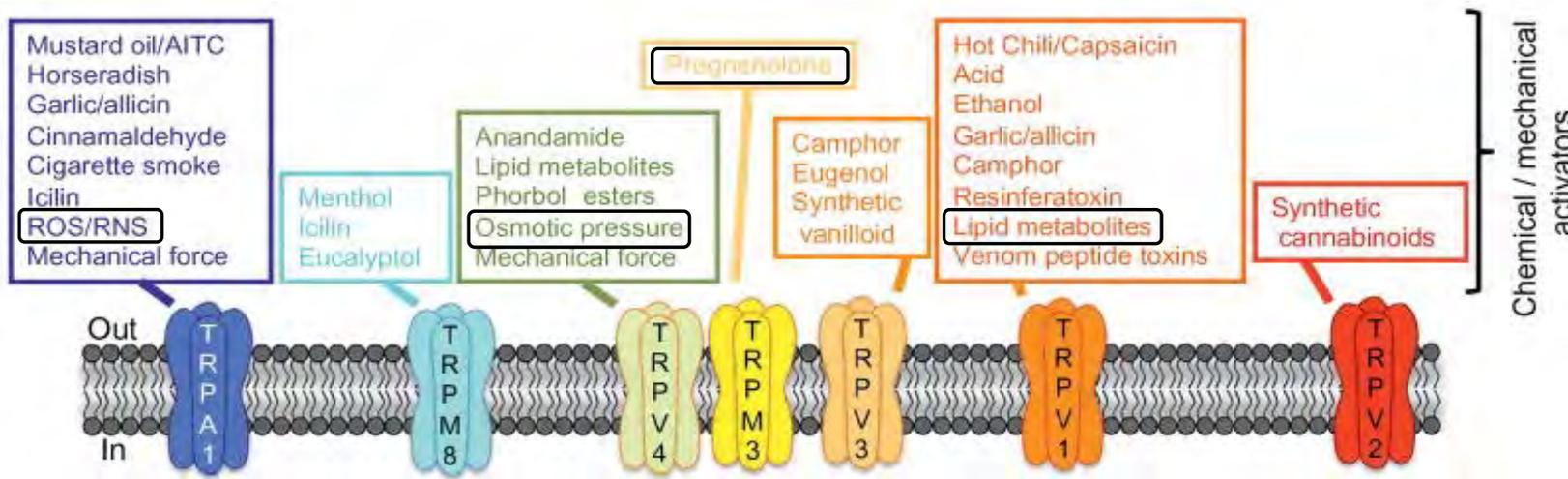


▶ Die Aktivierung von TRPV1 ist für die brennende Empfindung der scharfen Chilis verantwortlich.

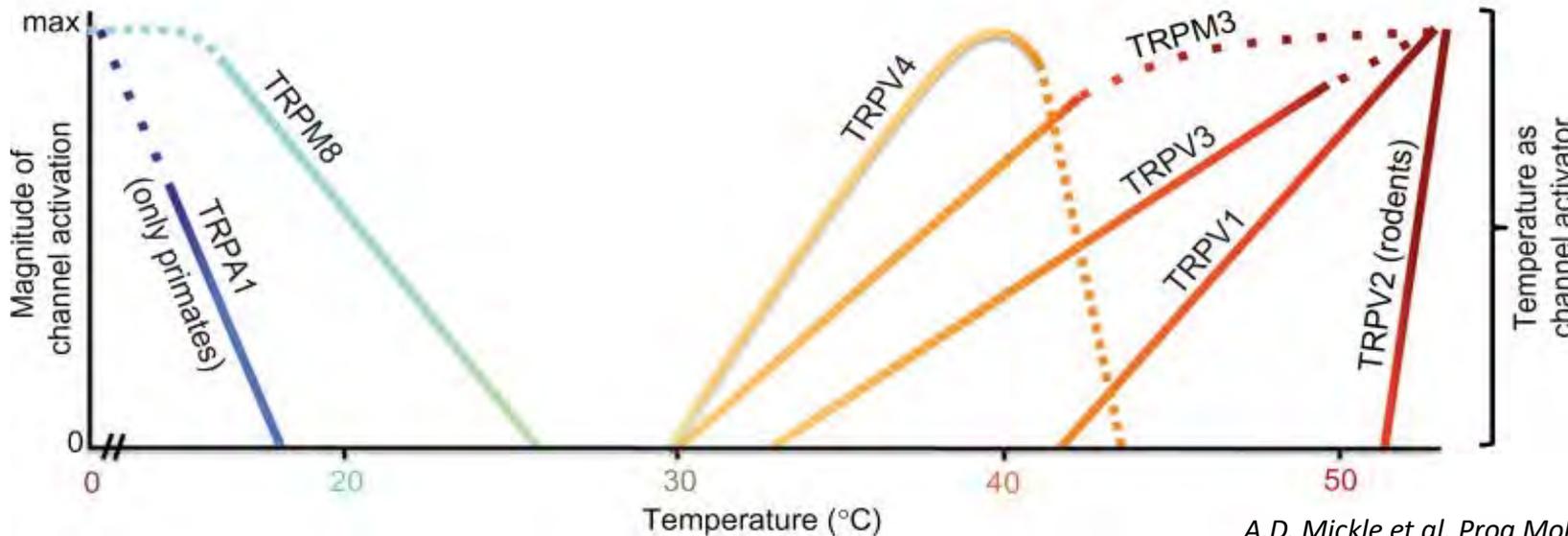
▶ Jeder TRP-Rezeptorkanal kann durch ein spezifisches Set von Pflanzenstoffen aktiviert werden.

▶ Jeder TRP-Rezeptorkanal hat einen bestimmten Vorzugstemperaturbereich für seine Aktivierung.

Aktivierung thermorezeptiver TRP-Rezeptorkanäle durch chemische Substanzen

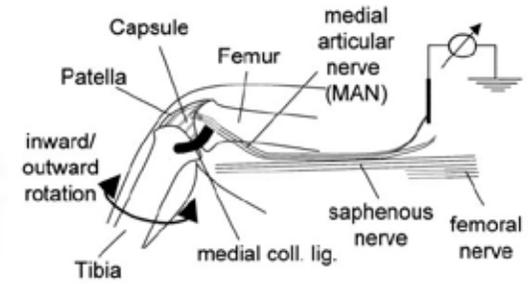
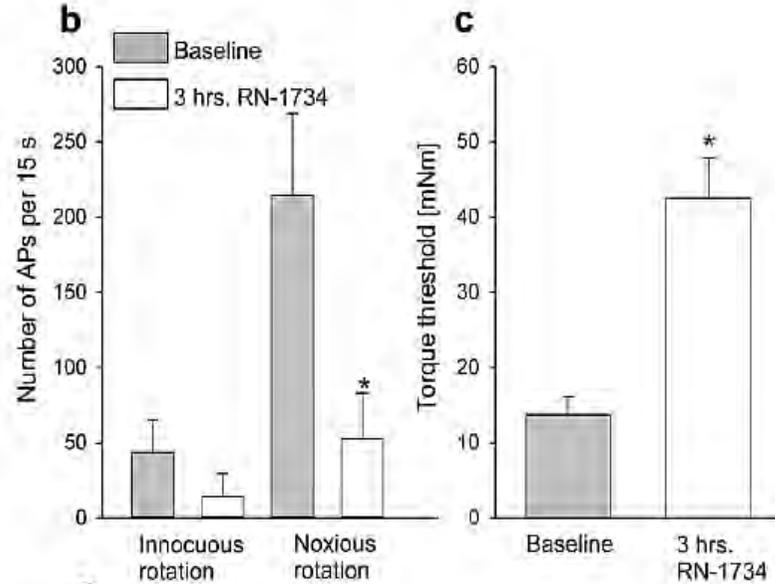
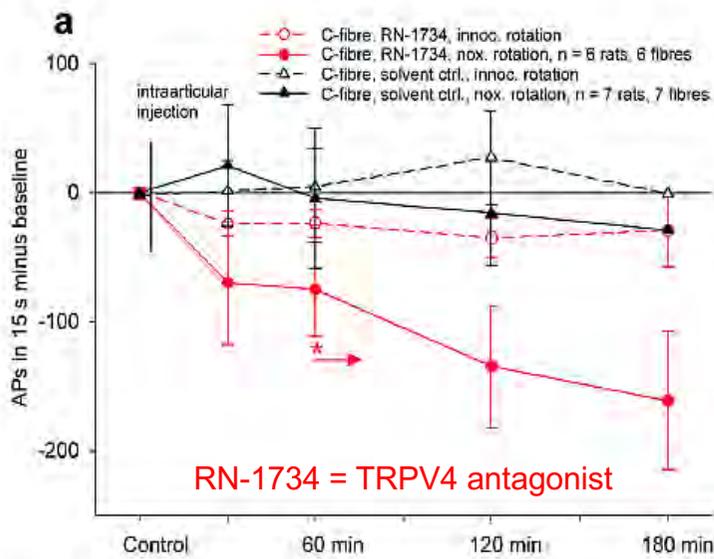


TRP-Rezeptorkanäle können durch verschiedenen spezifische exogene und endogene chemische Liganden aktiviert werden.

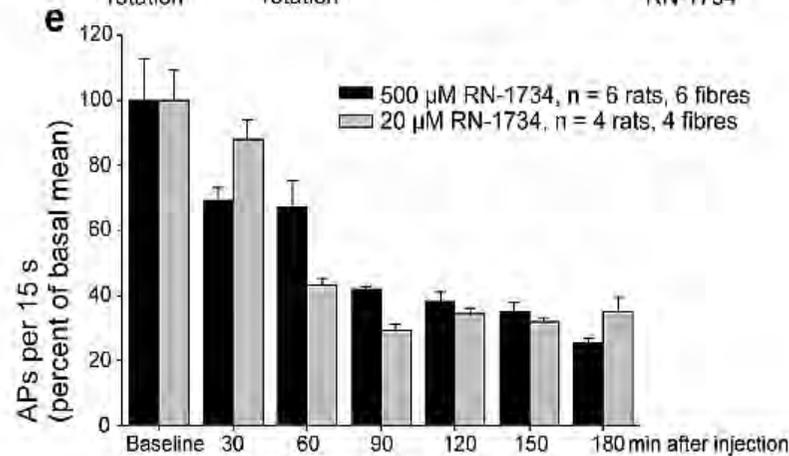
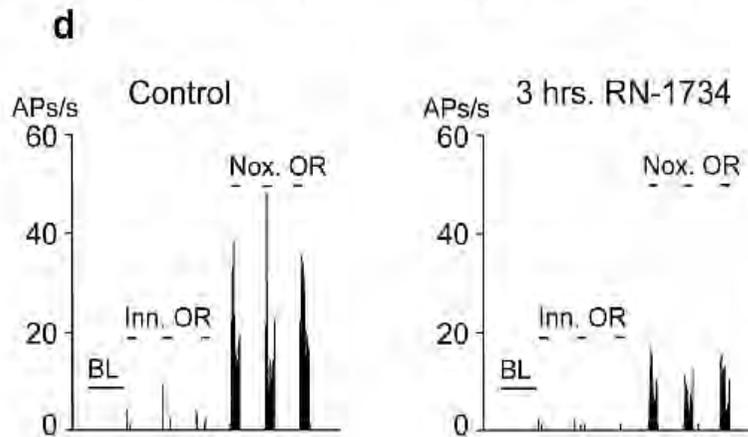


TRP-Rezeptorkanäle haben spezifische Kennlinien bezüglich der optimalen Temperatur für ihre Aktivierung.

Beteiligung von TRPV4-Rezeptorkanälen an der Nozizeption im Kniegelenk (Ratte)

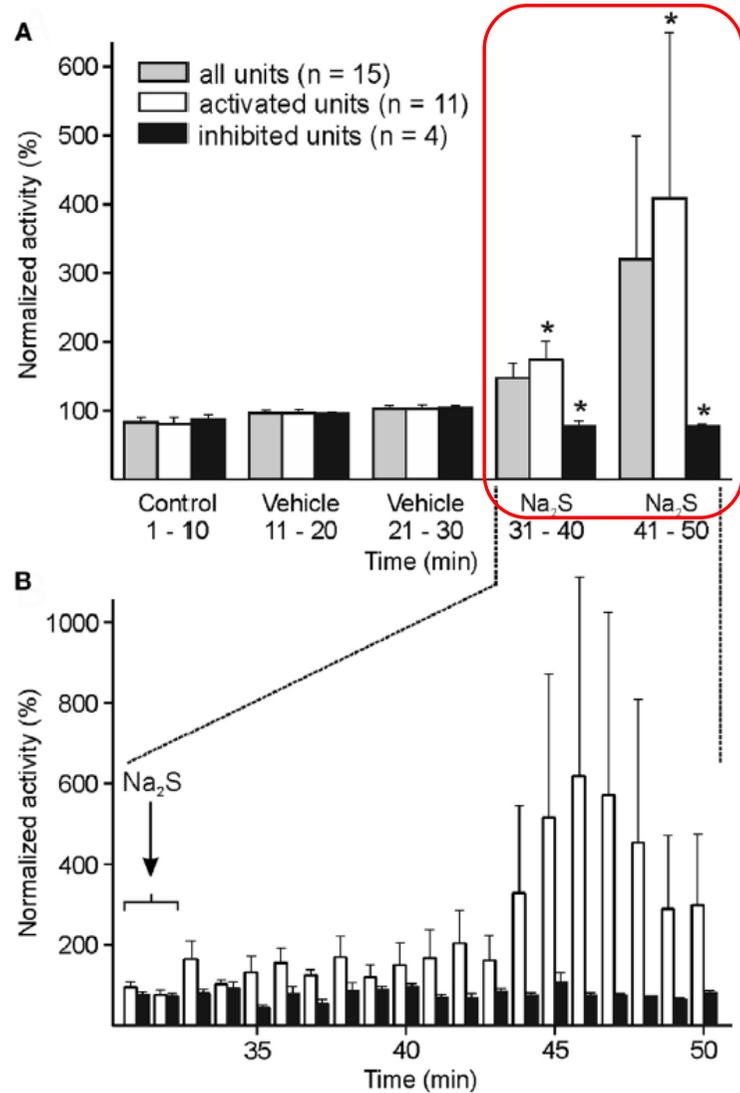
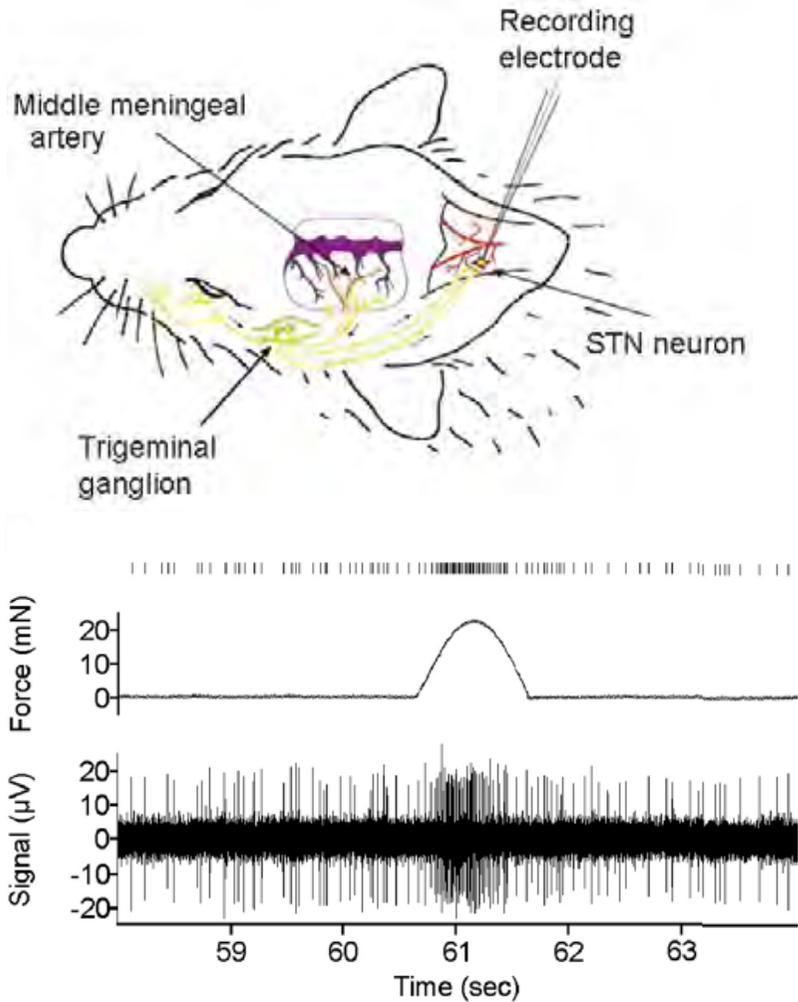


An der Nozizeption im Kniegelenk sind wahrscheinlich auch TRPV4-Rezeptorkanäle beteiligt.



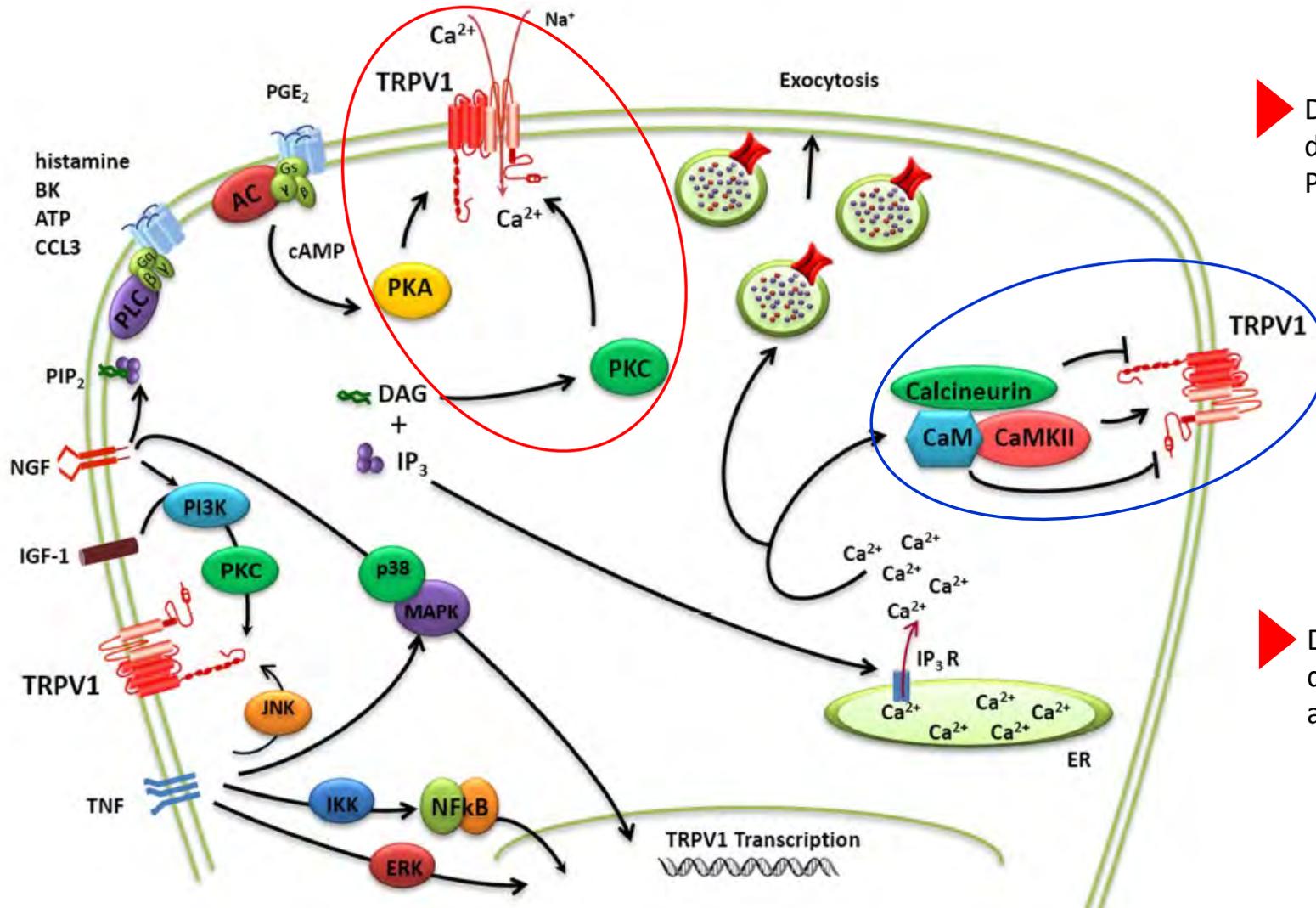
Die nozizeptive C-Faser-Aktivierung von Rotationsbewegungen im Kniegelenk wird durch Hemmung der TRPV4-Rezeptorkanäle abgeschwächt.

Antworten spinaler trigeminaler Neurone auf den TRPA1-Agonisten H₂S (Ratte)



▶ Der TRPA1-Agonist H₂S (Schwefelwasserstoff) kann trigemino-vaskuläre Neurone im spinalen Trigemuskern aktivieren oder inhibieren.

Modulation der TRPV1-Aktivität durch verschiedene Mechanismen

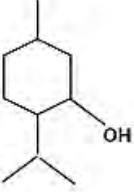
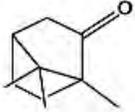
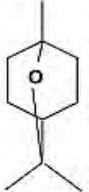
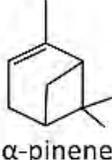
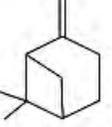
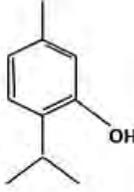


Die Aktivität von TRPV1 kann durch Phosphorylierung mittels PKA oder PKC verstärkt werden.

Die Aktivität von TRPV-Rezeptorkanälen ist bidirektional durch die Calciumkonzentration im Plasma modulierbar.

Die Aktivität von TRPV1 kann durch Calcium-bindende Proteine abgeschwächt werden.

Modulation von TRP-Kanälen durch Wirkstoffe in Pflanzenextrakten

	Menthol	Camphor	Eucalyptus oil	Turpentine oil	Thymol
Plant	<i>Mentha x piperita</i> (Peppermint) and other members of the mint family	<i>Cinnamomum camphora</i> (Camphor Laurel)	<i>Eucalyptus globulus</i> (Tasmanian blue gum) and other members of the eucalyptus family	<i>Pinus Pinaster</i> (Maritime pine) and other members of the pine family	<i>Thymus vulgaris</i>
Chemical Structure of Main Pharmacologically Compound			 1,8-cineole	 α -pinene  β -pinene	
	TRPA1-Aktivator	TRPV1-Aktivator			
	TRPM8-Aktivatoren / TRPA1-Inaktivatoren				
Medicinal properties described					
Antibacterial	✓	-	✓	-	-
Analgesic	✓	✓	✓	-	-
Anti-inflammatory	-	✓	✓	✓	-
Antioxidant	-	-	✓	✓	-
Antiviral	-	-	-	✓	-
Antimicrobial	-	-	✓	✓	✓

▶ Aktivierung von TRPM8 und Inaktivierung von TRPA1 kann antinozektiv wirken.

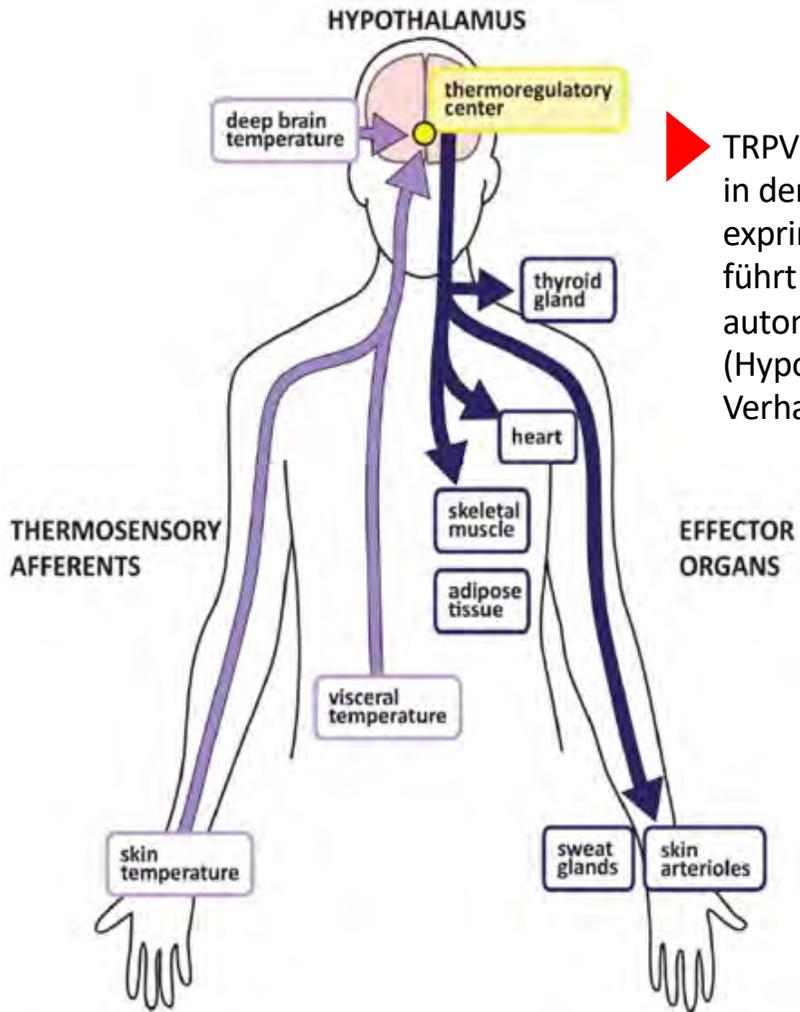
▶ Nozizeptoren in der Haut können durch Desensitisierung von TRPV1 durch Capsaicin inaktiviert werden.



Warum können wir TRPV1-Aktivatoren bzw. -Inhibitoren nicht zur systemischen Anwendung nutzen?

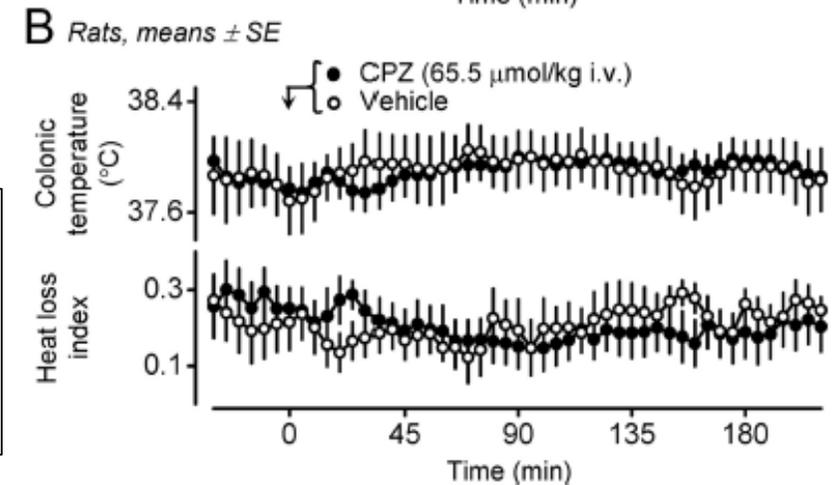
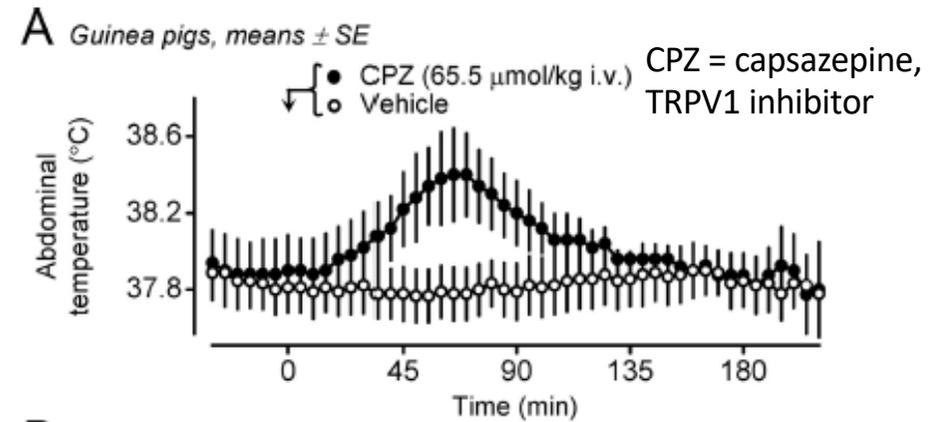
R. Stinson et al. *Respiratory Research* (2023) 24:45

Beteiligung von TRP-Rezeptorkanälen an der Thermorezeption und Thermoregulation



▶ TRPV1-Rezeptoren sind auch in den Viszera und im ZNS exprimiert. TRPV1-Hemmung führt zu Hyperthermie durch autonome Mechanismen (Hypothalamus) und durch Verhalten (zerebraler Kortex).

TRPV1- und TRPM8-Rezeptorkanäle sind auch an der Thermoregulation des Körpers beteiligt.



▶ Der hyperthermische Effekt der TRPV1-Hemmung ist auch von der Spezies abhängig.

TRPV1-Rezeptorkanalmodulatoren sind als schmerzhemmende Medikamente in Entwicklung

> Mol Pain. 2017 Jan-Dec;13:1744806917717040. doi: 10.1177/1744806917717040.

Primary sensory neuron-specific interference of TRPV1 signaling by AAV-encoded TRPV1 peptide aptamer attenuates neuropathic pain

Hongfei Xiang¹, Zhen Liu¹, Fei Wang², Hao Xu³, Christopher Roberts¹, Gregory Fischer¹, Cheryl Stucky⁴, Dean Caron⁵, Bin Pan¹, Quinn Hogan⁶, Hongwei Yu

Affiliations + expand

PMID: 28604222 PMID: PMC5486490 DOI: 10.1177/1744806917717040

[Free PMC article](#)

Abstract

Background: TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily member 1) is a pain signaling channel highly expressed in primary sensory neurons. Attempts for analgesia by systemic TRPV1 blockade produce undesirable side effects, such as hyperthermia and impaired heat pain sensation. One approach for TRPV1 analgesia is to target TRPV1 along the peripheral sensory pathway.

Results: For functional blockade of TRPV1 signaling, we constructed an adeno-associated virus (AAV) vector expressing a recombinant TRPV1 interfering peptide aptamer, derived from a 38mer tetrameric assembly domain (TAD), encompassing residues 735 to 772 of rat TRPV1, fused to the C-terminus of enhanced green fluorescent protein (EGFP). AAV-targeted sensory neurons expressing EGFP-TAD after vector injection into the dorsal root ganglia (DRG) revealed decreased inward calcium current and diminished intracellular calcium accumulation in response to capsaicin, compared to neurons of naïve or expressing EGFP alone. To examine the potential for treating neuropathic pain, AAV-EGFP-TAD was injected into fourth and fifth lumbar (L) DRGs of rats subjected to neuropathic pain by tibial nerve injury (TNI). Results showed that AAV-directed selective expression of EGFP-TAD in L4/L5 DRG neuron somata, and their peripheral and central axonal projections can limit TNI-induced neuropathic pain behavior, including hypersensitivity to heat and, to a less extent, mechanical stimulation.

H. Xiang et al Mol Pain 2017; 13: 1744806917717040

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-34817-1>

Structure-guided peptide engineering of a positive allosteric modulator targeting the outer pore of TRPV1 for long-lasting analgesia

Received: 3 April 2022

Accepted: 8 November 2022

Published online: 03 January 2023

[Check for updates](#)

Heng Zhang^{1,2,3,7}, Jia-Jia Lin^{2,4,7}, Ya-Kai Xie^{2,4}, Xiu-Zu Song⁹, Jia-Yi Sun⁹, Bo-Lai Zhang⁹, Yun-Kun Qi⁶, Zhen-Zhong Xu^{2,4} & Fan Yang^{1,2,3}

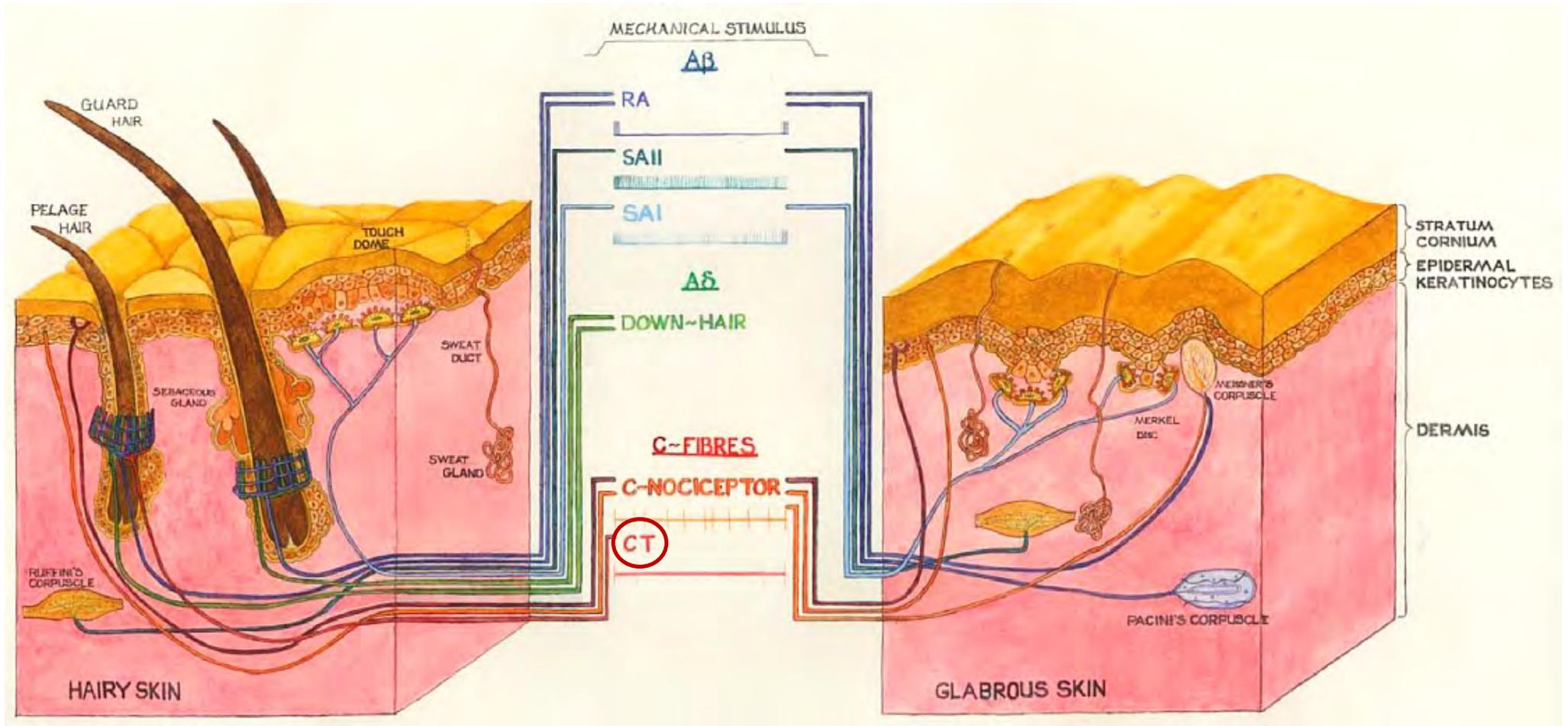
Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) ion channel is a classic analgesic target, but antagonists of TRPV1 failed in clinical trials due to their side effects like hyperthermia. Here we rationally engineer a peptide s-RhTx as a positive allosteric modulator (PAM) of TRPV1. Patch-clamp recordings demonstrate s-RhTx selectively potentiated TRPV1 activation. s-RhTx also slows down capsaicin-induced desensitization of TRPV1 in the presence of calcium to cause more calcium influx in TRPV1-expressing cells. In addition, our thermodynamic mutant cycle analysis shows that E652 in TRPV1 outer pore specifically interacts with R12 and K22 in s-RhTx. Furthermore, we demonstrate in vivo that s-RhTx exhibits long-lasting analgesic effects in noxious heat hyperalgesia and CFA-induced chronic inflammatory pain by promoting the reversible degeneration of intra-epidermal nerve fiber (IENF) expressing TRPV1 channels in mice, while their body temperature remains unaffected. Our results suggest s-RhTx is an analgesic agent as a PAM of TRPV1.



Es gibt verschiedene Projekte im Drug Engineering bei der Entwicklung von TRPV1-modulierenden Medikamenten *ohne Hyperthermie* als Nebenwirkung.

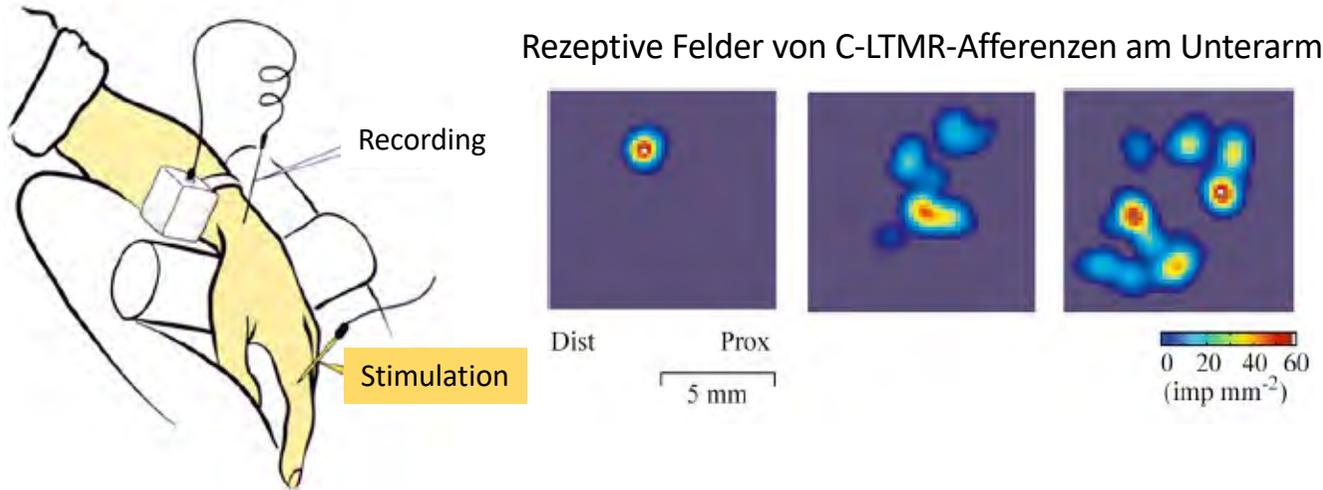
H. Zhang et al, Exp Dermatol23; 14:4

Innervation der behaarten und unbehaarten Haut durch Mechanosensoren und Nozizeptoren



- ▶ Neben Mechanosensoren und Nozizeptoren ist (vor allem) die *behaarte Haut* zusätzlich durch niederschwellige mechanorezeptive C-Fasern (C-touch fibers, CT oder C-low-threshold mechanoreceptors, C-LTMR) innerviert.

Aktivierung von niederschweligen C-Fasern (C-LTMR) durch Streicheln (Mikroneurographie)

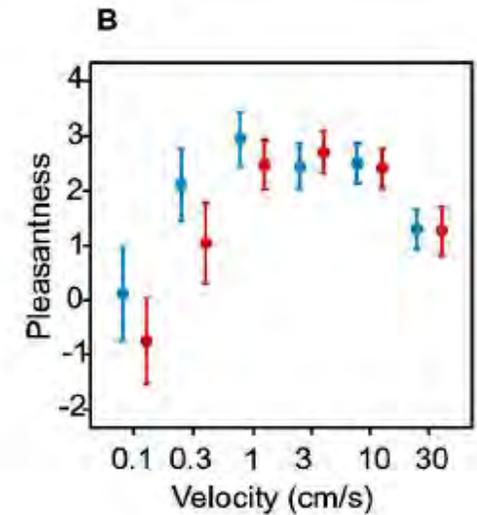
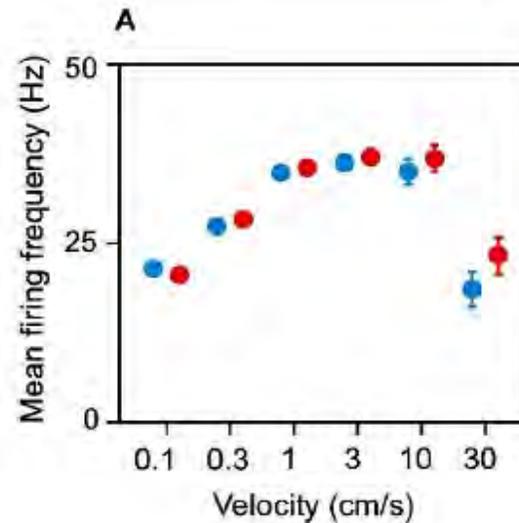
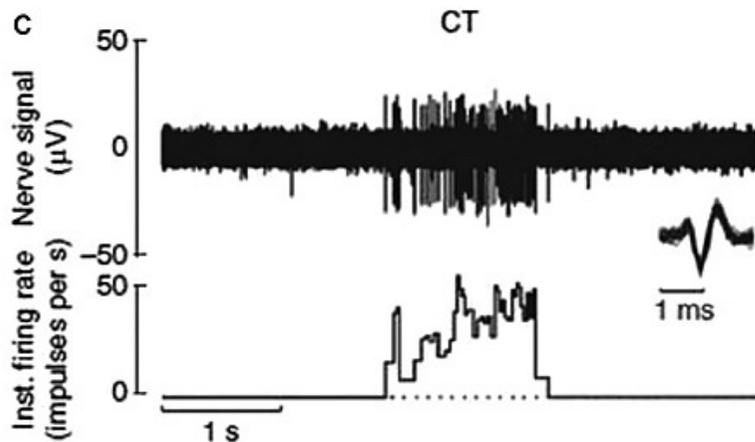


Neben mechanisch hochschweligen C-Faser-Nozizeptoren gibt es auch niederschwellige C-Fasern.

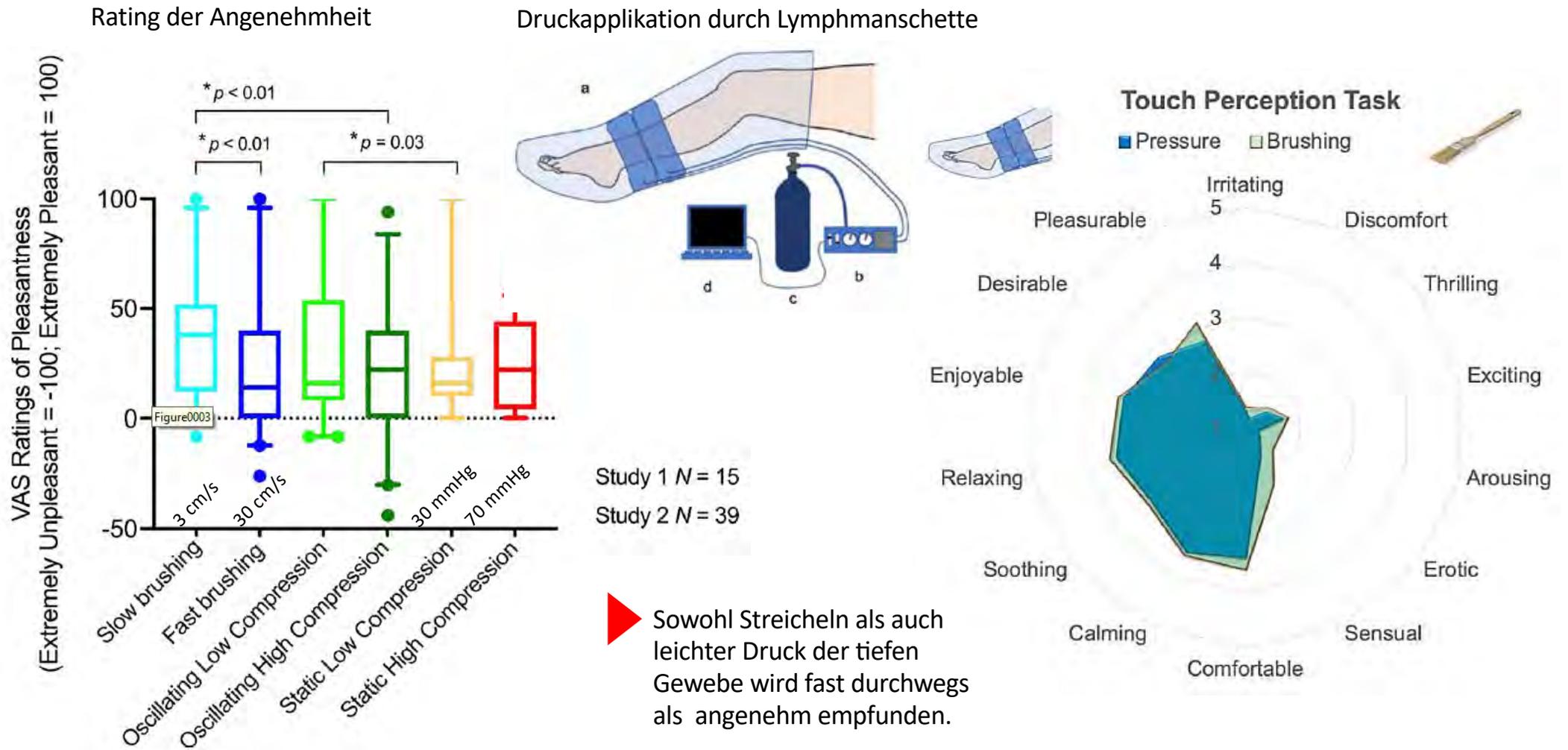
Die Aktivität von C-LTMR-Afferenzen und die empfundene Angenehmheit hängen von der Geschwindigkeit des bewegten Stimulus ab. Der optimale Reiz ist langsames Streichen über die Haut.

Antwort einer C-LTMR-Afferenz auf Streichbewegung

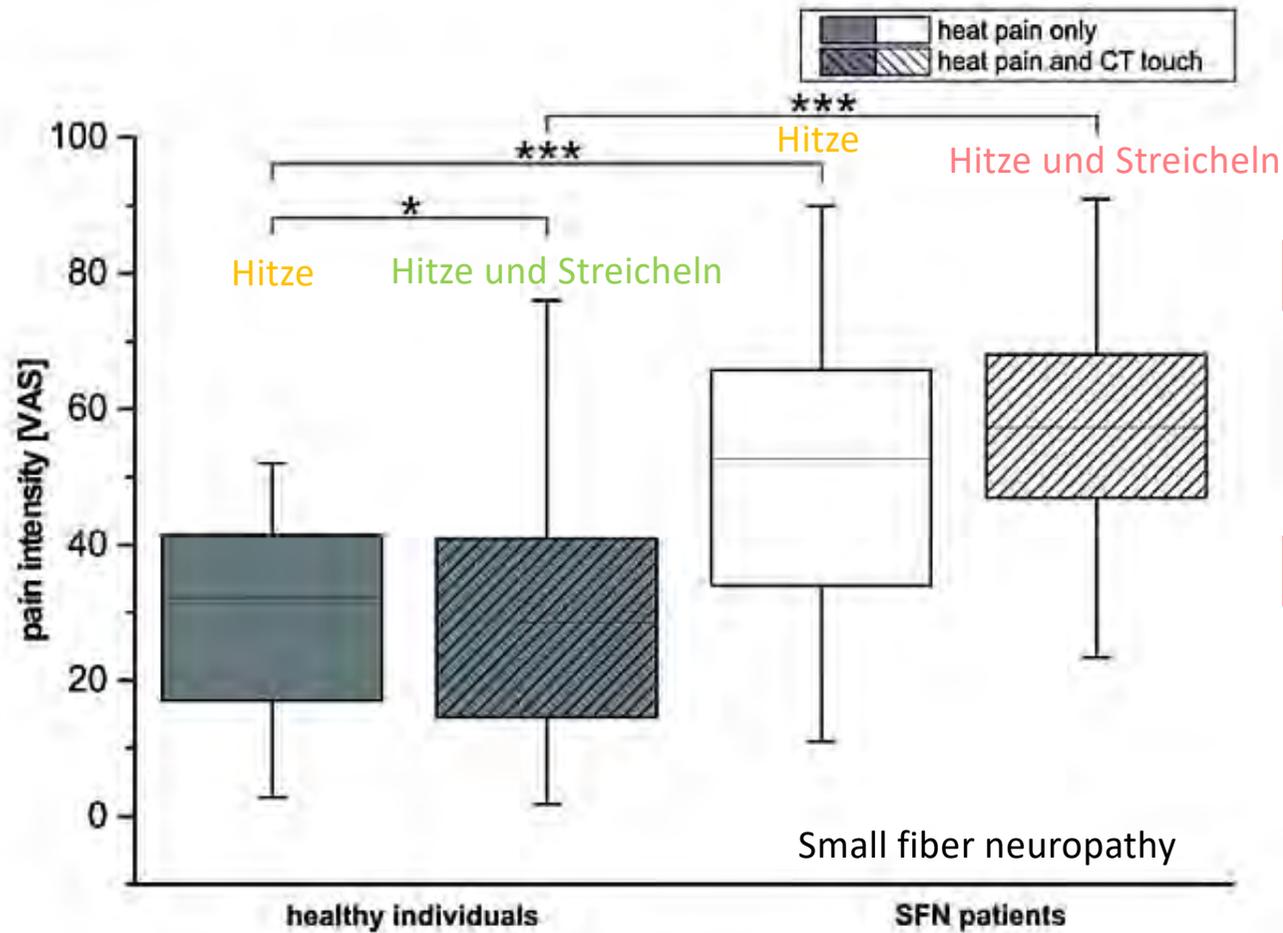
Entladungsfrequenz von C-LTMRs - Angenehmheit abhängig von Geschwindigkeit



Social touch: Rating der Empfindungen bei Pinselstrichen und leichtem Druck



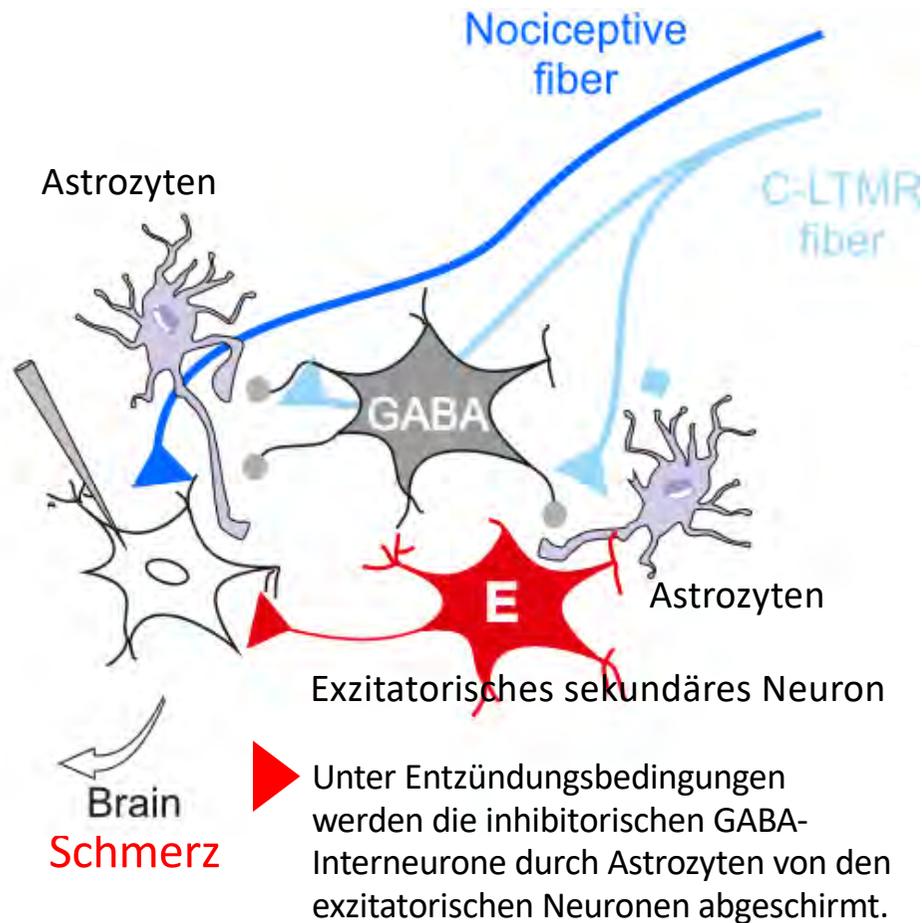
Stimulation von niederschwelligen C-Fasern kann Schmerz modulieren



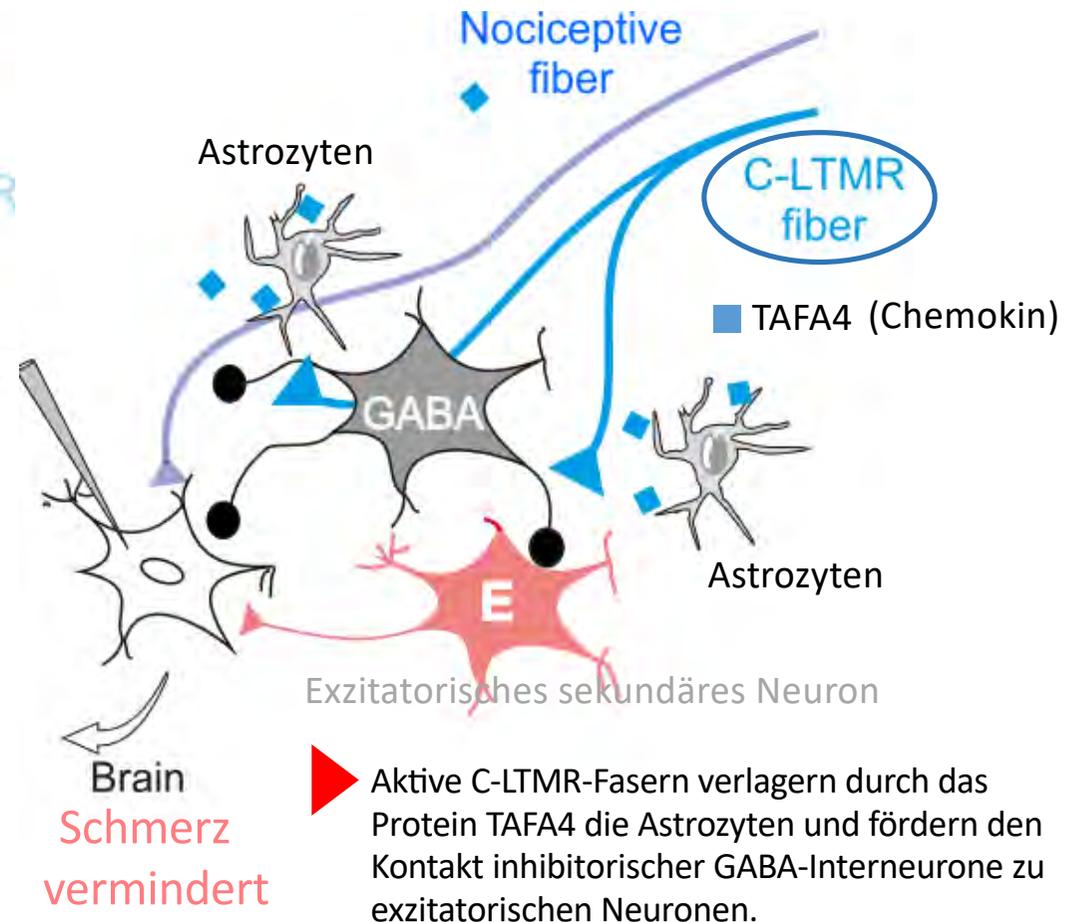
- ▶ Stimulation von C-LTMR-Afferenzen führt zu einer leichten Verminderung der Hitzeschmerzempfindung bei gesunden Testpersonen, allerdings nicht bei Patienten mit small fiber Neuropathie.
- ▶ Der Benefit einer Stimulation von C-LTMR-Afferenzen bei Spontanschmerz ist noch nicht klar. Bei chronischen Schmerzen könnte sogar Hyperalgesie resultieren.

Hypothetischer Mechanismus der C- low-threshold mechanoreceptive (C-LTMR) fiber activity

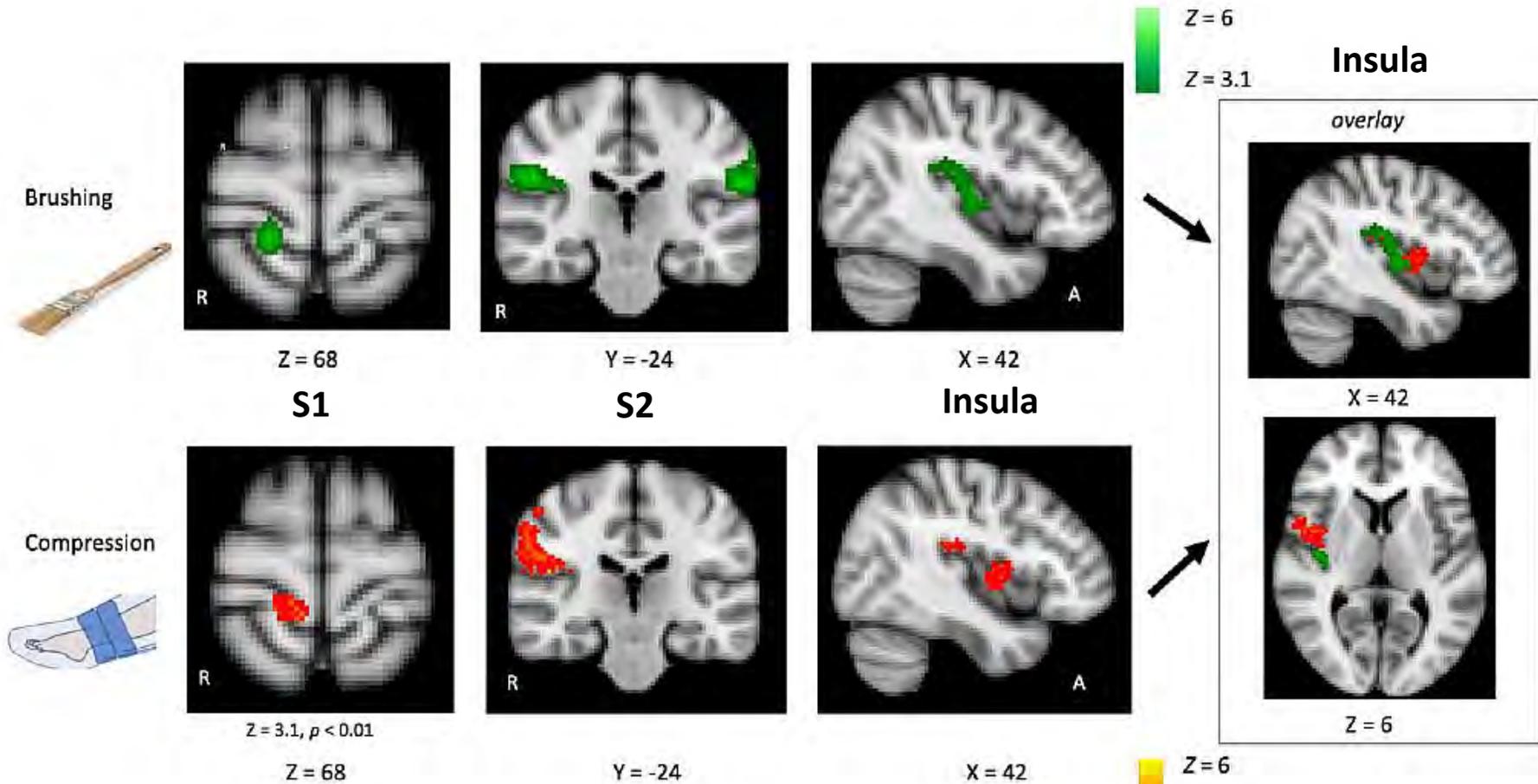
Nozizeptive Transmission bei Entzündung



Inhibition der nozizeptiven Transmission durch C-LTMRs

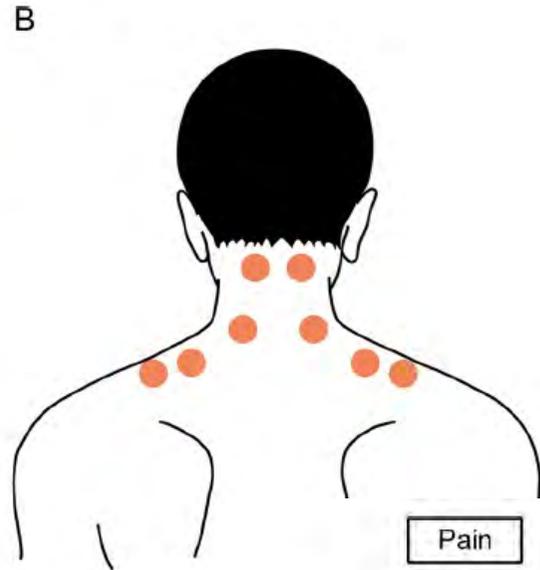
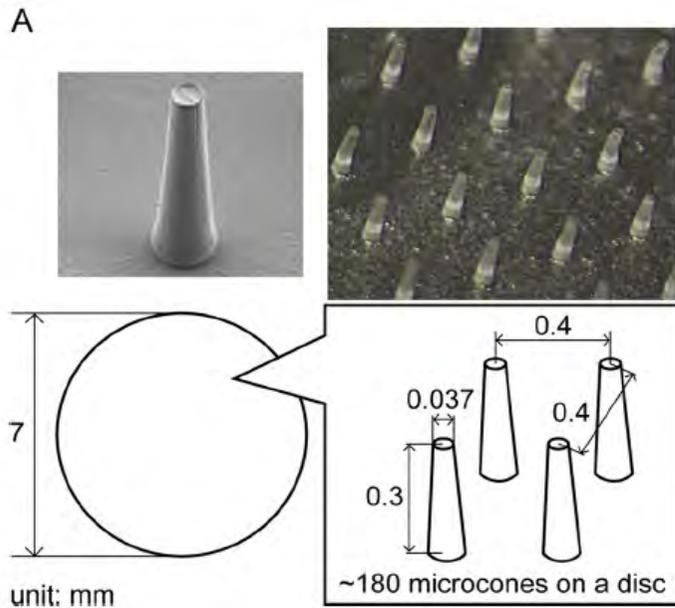


Kortikale Aktivierung bei Streichel- und oszillierenden Druckreizen (fMRI-BOLD)



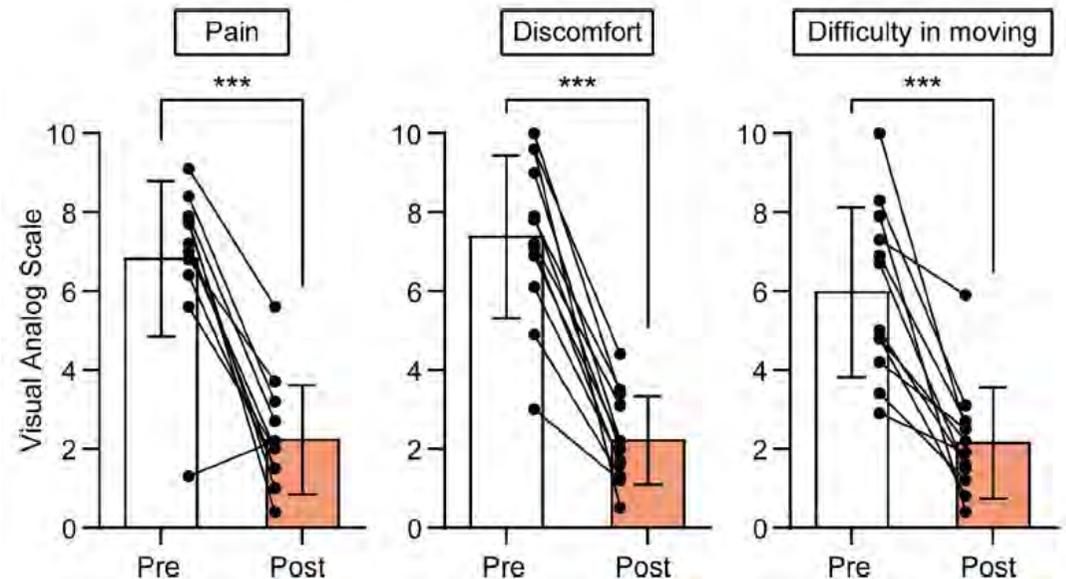
▶ Somatosensorische kortikale Areale einschließlich der Insel (Kennzeichen für emotionale Wahrnehmung) werden durch Pinselstriche und Druckreize aktiviert.

Effekte von selbst angewandter Hautstimulation auf Nacken-Schulderschmerz und Beweglichkeit

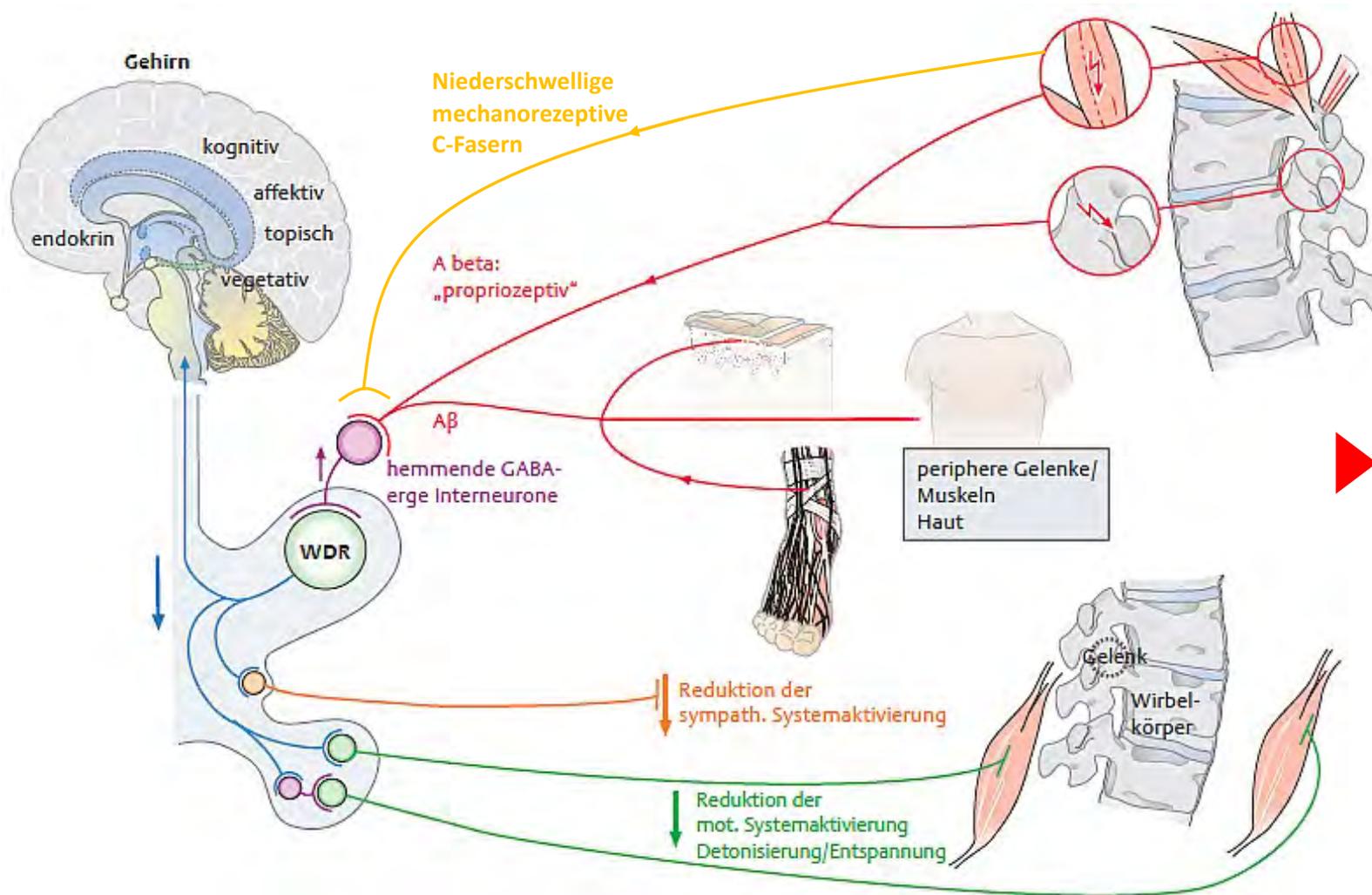


Chronische muskuloskeletale Schmerzen und Verspannungen können vermutlich auch durch leichte punktuelle Hautstimulation gebessert werden. Ob der Effekt auf CT-Faserstimulation oder auf Akupunktur-Effekte zurückzuführen ist, muss noch geklärt werden.

- ▶ In einem Pilotversuch erprobten 12 Patienten mit chronischer Nacken- und Schulterverspannung zwei Wochen lang leichte Hautstimulation mit dünnen elastischen Spitzen („Microcones“) auf Scheiben von 7 mm Durchmesser. Schmerz, Unangenehmheit und Bewegungseinschränkungen nahmen signifikant ab.



Stimulation von C-LTMR-Afferenzen: ein neuer Weg zur Aktivierung GABAerger Interneurone?



Die Aktivierung niederschwelliger mechanorezeptiver Afferenzen (C-LTMR) kann zur Verstärkung der GABAergen Hemmung beitragen.

▶ Manuelle Therapieverfahren wirken vermutlich durch eine verstärkte Aktivierung GABAerger Interneurone im Hinterhorn, damit Hemmung von WDR-Neuronen und Abnahme der sympathischen und motorischen Aktivität und letztlich des Muskeltonus.

Danke für Ihre Aufmerksamkeit



<https://images.squarespace-cdn.com/content/v1/5cf1ca27ba6b9b00015f091b/1588263297591-8C3H97KH17FIV4B2SIJX/yoga.JPG>