



- **FACT SHEET No. 4**

## **Tiermodelle für Schmerzen bei Arthrose**

**Victoria Chapman, BSc, PhD**

Tiermodelle ermöglichen eine Untersuchung der Mechanismen hinter den Schmerzen bei Arthrose (OA) und helfen dabei, neue Behandlungen zu entwickeln. Allerdings wurden OA-Modelle überwiegend entwickelt, um die strukturelle Pathologie widerzuspiegeln, wobei erst vor kurzem deren Validität als Modelle für den menschlichen OA-Schmerz im Detail untersucht wurde. Die Unterschiede zwischen den OA-Schmerzmodellen könnten die Unterschiede im Schmerzempfinden bei einzelnen Patienten mit OA widerspiegeln.

Tiere entwickeln OA spontan, darunter Dunkin-Hartley-Meerschweinchen, STR/ort-Mäuse, Hunde und Pferde. Jedoch kann die Progredienz des Verlaufes unvorhersehbar sein bzw. stehen keine angemessenen Kontrollen zur Verfügung. Chirurgische Modelle (z.B. Meniskus- und/oder Kreuzbandriss oder Destabilisierung des Gelenkes) und chemische Modelle (z.B. intraartikuläre Injektion von Natrium-Monojodacetat) der OA wurden entwickelt, um die der OA-Pathologie und des OA-Schmerzes zugrundeliegenden Mechanismen zu untersuchen. In späteren Phasen zeigen diese Modelle Merkmale der etablierten OA beim Menschen (Osteophyten, Knorpelschäden, subchondraler Knochenumbau, Schmerzverhalten), wenngleich sich die frühe Pathogenese bei den Modellen von jener beim Mensch unterscheiden kann.



© 2016 Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten.

**Die IASP ist das führende internationale Netzwerk von Wissenschaftlern, Klinikern, niedergelassenen Schmerztherapeuten, Gesundheitsdienstleistern und politischen Entscheidungsträgern im Bereich der Schmerztherapie. Ihr Ziel ist es, weltweit das Wissen, die Forschung und Therapie im Bereich des Schmerzes auszubauen und somit einer Verbesserung der Schmerzversorgung zu dienen.**

OA ist eine chronische Erkrankung und daher haben akute entzündliche Schmerzmodelle (z.B. nach einer intraplantaren oder intraartikulären Injektion von Carrageen) eine beschränkte translationale Relevanz für die OA beim Menschen. Chronische entzündliche Gelenkmodelle, entweder monoartikuläre (z.B. nach einer intraartikulären Injektion von Freund-Adjuvans (CFA) oder methyliertem Rinderserumalbumin bei sensitivierten Tieren) oder polyartikuläre Arthritis (z.B. systemische FCA oder Kollagen-induzierte Arthritis-Modelle), werden auch verwendet, um die dem Gelenkschmerz zugrundeliegenden Mechanismen zu untersuchen und könnten für Aspekte des OA-Schmerzes von Relevanz sein.

Maus- und Rattenmodelle für eine OA des Knies zeigen eine Belastungsasymmetrie, die der Tendenz von Patienten ähnelt, eine Belastung des arthrotischen Knies zu vermeiden. Außerdem zeigen diese Modelle niedrigere Hinterpfoten-Rückzieh-Schwellen gegenüber einer punktförmigen mechanischen Reizung, was somit den gesenkten mechanischen Schmerzschwellen ähnelt, die entfernt vom arthritischen Gelenk bei Patienten mit OA des Knies beobachtet wurden.

Andere verhaltensbezogene Endpunkte, darunter verringerte Greifkraft der Hinterpfote, Änderungen im angeborenen Verhalten (wie beim Wühlen) und Vokalisation bei der Anwendung von direktem Druck oder einem Drehmoment auf das arthritische Gelenk, werden als Hinweis auf Schmerzen bei diesen Ratten-Modellen gedeutet. Das arthritische Schmerzverhalten bei Hunden und anderen großen Tieren wurde größtenteils durch eine Ganganalyse bewertet, wenngleich die quantitative sensorische Testung vermehrt bei diesen Tieren eingesetzt wird. Obwohl Veränderungen der Verhaltensweisen als Hinweis auf OA-Schmerz gedeutet wurden, muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass einige dieser Verhaltensweisen, wie veränderter Gang, von anderen Faktoren, wie Gelenkinstabilität und Veränderungen der Propriozeption, beeinflusst werden.

Tiermodelle für OA-Schmerz wurden verwendet, um funktionelle, zelluläre und biochemische Veränderungen innerhalb der Schmerzbahnen vom Gelenk bis zum Gehirn zu untersuchen. Diese Modelle für OA-Schmerz zeigen sowohl eine periphere als auch spinale Sensitivierung, wie durch die Elektrophysiologie nachgewiesen. Die Gelenkentzündung, ausgelöst durch erhöhte proinflammatorische Mediatoren, wie Zytokine und Wachstumsfaktoren, trägt zur Sensitivierung der sensorischen Afferenzen bei und erhöht den nozizeptiven Output vom Gelenk. Veränderungen bei der Genexpression in den Zellkörpern der sensorischen Fasern, Alterationen bei der Ausschüttung von Neuromodulatoren und neuroimmune Interaktionen mit Mikroglia und Astrozyten im Rückenmark sind mit dem Schmerzverhalten bei OA assoziiert. Modelle für OA-Schmerz werden derzeit verwendet, um die



© 2016 Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten.

**Die IASP ist das führende internationale Netzwerk von Wissenschaftlern, Klinikern, niedergelassenen Schmerztherapeuten, Gesundheitsdienstleistern und politischen Entscheidungsträgern im Bereich der Schmerztherapie. Ihr Ziel ist es, weltweit das Wissen, die Forschung und Therapie im Bereich des Schmerzes auszubauen und somit einer Verbesserung der Schmerzversorgung zu dienen.**

Auswirkung der deszendierenden Bahnung und Hemmung auf die Regulierung der mit OA assoziierten spinalen Erregbarkeit zu untersuchen.

Die translationale Validität von Tiermodellen für OA und die Entwicklung neuer Analgetika für die spätere Anwendung beim Menschen stehen noch aus. Der Beweis, dass Analgetika, die bei randomisierten kontrollierten Prüfungen mit OA-Patienten wirksam waren, auch das Schmerzverhalten bei Tiermodellen für OA senken, unterstützt die Nützlichkeit dieser Modelle. Außerdem reduzieren neue, sich in der klinischen Entwicklung befindliche, schmerzlindernde Strategien, wie die Blockierung des Nervenwachstumsfaktors, das Schmerzverhalten bei Tiermodellen. Dessen ungeachtet bleibt die translationale Validität beschränkt und mehrere Arzneimittel zeigten sich bei Tiermodellen als wirksam, waren jedoch im Wesentlichen erfolglos bei der Schmerzlinderung beim Menschen. Eine weitere Verbesserung der Tiermodelle und ihrer Beurteilung sowie ein besseres Verständnis, welche phänotypische klinische OA-Untergruppe durch ein bestimmtes Tiermodell repräsentiert wird, werden ihren translationalen Nutzen in Zukunft verbessern.

## Referenzen

Malfait AM, Little CB, McDougall JJ (2013) A commentary on modelling osteoarthritis pain in small animals. *Osteoarthritis Cartilage* 21(9):1316-26. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.003.

Sagar DR, Suokas AK, Kelly S, Walsh DA und Chapman V. (2014) Mechanisms of Nociception in Models of Osteoarthritic Pain. In *Musculoskeletal Pain: Basic Mechanisms and Implications* Herausgegeben von Thomas Graven-Nielsen und Lars Arendt-Nielsen. 2014 IASP Press, Washington D.C.

Suokas AK, Sagar DR, Mapp PI, Chapman V, Walsh DA. (2014) Design, study quality and evidence of analgesic efficacy in studies of drugs in models of OA pain: a systematic review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 22(9):1207-23. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.015.



© 2016 Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten.

**Die IASP ist das führende internationale Netzwerk von Wissenschaftlern, Klinikern, niedergelassenen Schmerztherapeuten, Gesundheitsdienstleistern und politischen Entscheidungsträgern im Bereich der Schmerztherapie. Ihr Ziel ist es, weltweit das Wissen, die Forschung und Therapie im Bereich des Schmerzes auszubauen und somit einer Verbesserung der Schmerzversorgung zu dienen.**

## Über die Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP)<sup>®</sup>

Die "International Association for the Study of Pain (IASP)" ist das führende internationale professionelle Forum für Wissenschaft, Praxis und Ausbildung auf dem Gebiet der Schmerztherapie. [Die Mitgliedschaft ist möglich für alle Fachkräfte](#), die im Bereich der Forschung, Lehre, Diagnose oder Behandlung von Schmerzen beteiligt sind. Die IASP hat mehr als 7.000 Mitglieder aus 133 Ländern, 90 nationale Sektionen und 20 Special Interest Groups.

Treten Sie der IASP teil und nehmen Sie gerne auch am [16. Weltkongress](#) der IASP vom 26.-30. September 2016 in Yohohama (Japan) teil.

Im Rahmen des weltweiten "Global Year against Pain" bietet die IASP eine Reihe von 20 Faktenblättern an, die in diesem Jahr spezifische Themen von Gelenkschmerzen abdecken. Diese Unterlagen wurden in mehrere Sprachen übersetzt und stehen zum kostenlosen Download zur Verfügung. Besuchen Sie [www.iasp-pain.org/globalyear](http://www.iasp-pain.org/globalyear) für weitere Informationen.



© 2016 Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten.

Die IASP ist das führende internationale Netzwerk von Wissenschaftlern, Klinikern, niedergelassenen Schmerztherapeuten, Gesundheitsdienstleistern und politischen Entscheidungsträgern im Bereich der Schmerztherapie. Ihr Ziel ist es, weltweit das Wissen, die Forschung und Therapie im Bereich des Schmerzes auszubauen und somit einer Verbesserung der Schmerzversorgung zu dienen.