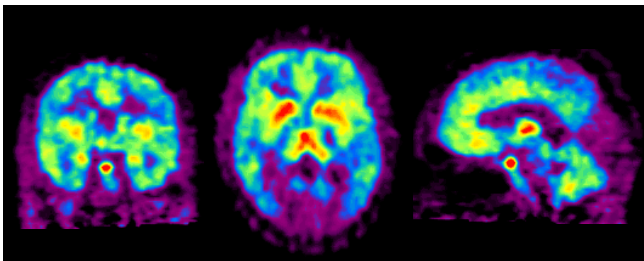


Bedeutung des opioidergen Systems bei akutem und neuropathischem Schmerz

M. Schreckenberger¹, W. Magerl², F. Rösch³, P. Bartenstein¹, R.-D. Treede²

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin¹, Institut für Physiologie und Pathophysiologie², Institut für Kernchemie³, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einleitung: Die Organisation des nozizeptiven Systems ist durch elektrophysiologische und bildgebende Studien (PET, fMRI) in großen Zügen bekannt (Peyron et al. 2000, Treede et al. 1999, 2000). Trotz der besonderen Bedeutung von Opiatrezeptoren für das nozizeptive System liegen jedoch derzeit nur wenige PET-Schmerzstudien zur Opiatrezeptorverteilung mit selektiven (z.B. ¹¹C-Carfentanil) oder unselektiven (¹¹C-Diprenorphin, ¹⁸F-Ethyl-Diprenorphin) Rezeptorliganden vor. Frost et al. (1990) beschrieben dabei erstmals mit ¹¹C-Carfentanil die in vivo-Verteilung zentraler μ -Rezeptoren bei gesunden Probanden. Mittels ¹¹C-Diprenorphin konnte von Jones et al. (1991) gezeigt werden, dass vor allem die kortikalen Projektionen des medialen nozizeptiven Systems (Cingulum, Präfrontalkortex) eine hohe Opiatrezeptor-



tordichte aufweisen.

Darstellung der zerebralen Opiatrezeptorverteilung durch Positronenemissionstomographie mit dem nichtselektiven Opiatrezeptoragonisten ¹⁸F-Ethyl-Diprenorphin. Hohe Rezeptordichten finden sich vor allem im Bereich des frontalen und temporalen Cortex, des Gyrus cinguli, sowie in Kerngebieten der deszendierenden Hemmung der nozizeptiven Übertragung im Hirnstamm und oberen Mesencephalon. Occipital sind Opiatrezeptoren nahezu vollständig abwesend. Der opiatrezeptorfremde visuelle Kortex eignet sich daher als Referenzregion.

Bisherigen, vereinzelte PET-Studien an chronischen Schmerzpatienten mit ¹¹C-Diprenorphin konnten bereits an kleineren Kollektiven die Validität und Reliabilität der Methode zur Untersuchung der nozizeptiven Signalverarbeitung überzeugend belegen (Jones et al. 1991, Willoch et al. 1999). Hierbei ließ sich unter Schmerzreduktion ein Anstieg der Rezeptorligandenbindung in Anteilen des medialen nozizeptiven Systems, aber auch in der Insel (die eine Mittelstellung zwischen medialem und lateralem System einnimmt), im Parietalkortex, Thalamus und den Basalganglien nachweisen. Interessanterweise können sich eindeutige Diskrepanzen zwischen der regionalen neuronalen Aktivität (gemessen mit ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose) und der Opioidrezeptorbelegung (gemessen mit ¹¹C-Diprenorphin) ergeben (Willoch et al. 1999).

Ziele: Gemeinsamkeiten/Divergenzen des opioidergen System für die nozizeptive Verarbeitung bei experimentell induzierten Schmerzen und chronisch neuropathischen Schmerzpatienten sollen in einer Kooperation der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin (Schreckenberger/Bartenstein) und des Instituts für Physiologie und Pathophysiologie (Magerl/Treede) in parallel untersucht werden. Ziel ist die Analyse des zerebralen opioidergen Systems für die Signalverarbeitung des nozizeptiven Systems mittels Korrelation von Psychophysik (quantitative Sensibilitätsprüfung) und Rezeptor-Positronenemissionstomographie (PET). Zunächst sollen an gesunden Probanden grundlegende Daten der Opiatrezeptorverteilung,

sowie deren modalitätsabhängige Modulation durch noxische Stimulation untersucht werden ("akute Modulation"). Die Bedeutung des zentralen opioidergen Systems soll bei ausgewählten Patientenkollektiven anhand der Untersuchung von parallelen Veränderungen des Opiat-Rezeptor-PET und nozizeptiver Sensibilität bei chronisch neuropathischen Schmerzsyndromen mit Manifestation in der Kindheit bzw. im Erwachsenenalter ("chronische Modulation"). Darüberhinaus soll die Modulation des Systems durch adäquate kausale Therapie untersucht werden ("therapeutische Restitution"). Mit Methoden der quantitativen Sensibilitätsprüfung wurden bisher bereits Erkrankungen charakterisiert (Fitzek et al. 2001, Magerl et al. 2002), die sich den Untergruppen des neuropathischen Schmerzes zuordnen lassen: Schmerz bei Patienten mit Restless Leg Syndrom ("Hyperalgesie-Typ") und Schmerz nach lateralem Hirnstamminfarkt (Wallenberg-Syndrom, "Deafferenzierungs-Typ"). Diese Erkrankungen des neuropathischen Formenkreises werden einer Beeinträchtigung der zentralnervösen Schmerzverarbeitung bei Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörungen gegenübergestellt (Selbstverletzung und reduzierte Schmerzwahrnehmung bei vollständig intakter Neuraxis; Schmahl et al. 2002). Veränderung des Opioidsystems sollen dazu korrelativ mit der ¹⁸F-Ethyl-Diprenorphin Opioidrezeptor-PET untersucht werden.

- Fitzek, S, Baumgärtner U, Fitzek C, Magerl W, Urban P, Thömke F, Marx J, Treede R-D, Stoeter P and Hopf HC (2001) Mechanisms and predictors of chronic facial pain in lateral medullary infarction, *Ann Neurol* 49: 493-500
- Frost JJ, Mayberg HS, Sadzot B, Dannals RF, Lever JR, Ravert HT, Wilson AA, Wagner HN, Links JM (1990) Comparison of [¹¹C]diprenorphine and [¹¹C]carfentanil binding to opiate receptors in humans by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 10: 484-492.
- Jones AKP, Qi LY, Fujirawa T, Luthra SK, Ashburner J, Bloomfield P, Cunningham VJ, Itoh M, Fukuda H, Jones T (1991) In vivo distribution of opioid receptors in man in relation to the cortical projections of the medial and lateral pain systems measured with positron emission tomography. *Neurosci. Lett.* 126: 25-28.
- Magerl W, Stiasny K, Oertel WH, Möller JC, Treede R-D, Neurogenic hyperalgesia in patients with restless leg syndrome. *Abstracts- 10th World Congress on Pain, Seattle 2002: 407*
- Schmahl C, Greffrath W, Baumgärtner U, Schlereth T, Magerl W, Philipsen A, Lieb K, Bohus M, Treede R-D (2003) Differential nociceptive deficits in patients with borderline personality disorder and self-injurious behaviour: Laser-evoked potentials, spatial discrimination of noxious stimuli, and pain ratings. *Biol. Psychiatr. submitted*
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L (2000) Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology* 30: 263-288
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones, AKP (1999) The cortical representation of pain. *Pain* 79: 105-111
- Treede RD, Apkarian AV, Bromm V, Greenspan JD, Lenz FA (2000) Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* 87: 113-119
- Willoch F, Tölle TR, Wester HJ, Munz F, Petzold A, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P (1999) Central pain after pontine infarction is associated with changes in opioid receptor binding: A PET study with ¹¹C-diprenorphine. *Am. J. Neuroradiol.* 20: 686-690.