



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Veränderungen in der quantitativ sensorischen Testung nach
Anwendung eines hochkonzentrierten Capsaicin-Pflasters
(Qutenza®, 8%) auf unbehaarter Haut**

Autor: Alicia Bicu
Institut / Klinik: Neurophysiologie
Doktorvater: Prof. Dr. U. Baumgärtner

Der Begriff Nozizeption beschreibt die Erkennung und Verarbeitung noxischer Reize durch spezialisierte Sinneszellen, wohingegen die Definition von Schmerz eine affektive Komponente beinhaltet. Anatomisch betrachtet ist die Nozizeption Teil des spinothalamischen Systems, seine aufsteigenden Bahnen verlaufen im Vorderseitenstrang des Rückenmarks. Die freien Nervenendigungen der unmyelinisierten oder dünn myelinisierten Axone in der Peripherie bezeichnet man als Nozizeptoren. Sie besitzen unterschiedliche Rezeptoren und Ionenkanäle und werden teilweise polymodal, teilweise spezifisch durch thermische, mechanische und chemische Noxen erregt. Ein Aktivator von Nozizeptoren ist Capsaicin, welches an den nicht-selektiven Kationenkanal TRPV1 bindet. Eine wichtige Eigenschaft des nozizeptiven Systems ist die Plastizität. So führt eine (potenzielle) Gewebeschädigung über periphere und zentrale Sensibilisierung zu einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit. Bei der peripheren Sensibilisierung binden Mediatoren wie Capsaicin an ihre Rezeptoren in der nozizeptiven Nervenendigung und aktivieren eine Signalkaskade. Die Erregungsschwelle sinkt, die Reizantwort auf noxische Stimuli ist verstärkt im gereizten Areal (=primäre Hyperalgesie). Zentrale Sensibilisierung beschreibt die Modulation des zentralen Nervensystems durch Aktivierung nozizeptiver Afferenzen. Die chemische Noxe Capsaicin führt durch Reizung sensibler C-Fasern über heterosynaptische zentrale Plastizität zur Sensibilisierung von A δ -Nozizeptoren. Dadurch wird die Schmerzempfindlichkeit für mechanische Noxen gesteigert und zwar auch in benachbarten Arealen (=sekundäre Hyperalgesie).^{5, 22} Hochkonzentrierte Capsaicinpflaster werden erfolgreich zur Therapie bei peripheren Neuropathien verwendet. Die kurze Applikation einer niedrigen Capsaicin-Dosis bewirkt eine akute Sensibilisierung. Bei langer Einwirkungsdauer eines hochkonzentrierten Capsaicinpflasters ist ein kompletter Verlust der Hitzesensitivität beschrieben. Ziel der Studie war es, die bisher unvollständig erfassten Auswirkungen der kurzen Anwendung eines hochkonzentrierten Capsaicinpflasters auf das somatosensorische Profil zu untersuchen. Bei gesunden Probanden (n=33) wurden Capsaicinpflaster (Qutenza®, 8%, 3x3 cm) für 60 min auf den Handballen appliziert. Direkt nach Pflasterentfernung und jeweils nach 24h und 48h wurde bei 24 Probanden das komplette QST-Protokoll nach DFNS durchgeführt. Die Testung erfolgte im primären (mit Capsaicin behandelten) Areal, sowie im benachbarten sekundären Hautareal und wurde mit der unbehandelten Haut (kontralateral) verglichen. 12 Probanden wurden mittels QST-Protokoll nach 7 Tagen getestet. Die Testbatterie beinhaltete die thermische und mechanische Testung, sowie die Abfrage spontaner Schmerzen und die Erfassung des Hyperalgesie-Areals auf mechanische Stimuli. Die Schmerzstärke wurde anhand der numerischen Ratingskala bewertet. Zur Auswertung wurden die Schmerzratings teilweise log₁₀ transformiert (in den Abbildungen z-transformiert) und durch gepaarte t-Tests analysiert. Die topische Capsaicinanwendung führte zu spontanen Schmerzen, welche nach 24h maximal waren. Durch Mapping mittels Pin-Pricks wurde ein Hyperalgesie-Bereich auf mechanische Reize erfasst, welcher größer als die Pflasterfläche selbst war. In der thermischen Testung war die prominente Hitzehyperalgesie führend, die streng auf das primäre Areal begrenzt war. Diese war direkt nach Pflasterentfernung nachweisbar (Hitzeschmerzschwelle 41,2 \pm 4,1°C im Kontrollareal vs. 35,9 \pm 4,6°C im Capsaicin-Areal, p=0,004). Nach 24h war die Hitzeschmerzschwelle nicht nur signifikant niedriger als im Kontrollareal (p<0,001), sondern auch als im Capsaicin-Areal an Tag 1 (p=0,02) und Tag 3 (p<0,001). Weiterhin war die Thermodetektion im primären und sekundären Areal eingeschränkt, was sich an einer signifikanten Verschlechterung verschiedener Parameter zeigte. In der mechanischen Testung war akut sowohl im primären als auch sekundären Areal eine Erhöhung der mechanischen Schmerzempfindlichkeit (p<0,001 und p=0,002) festzustellen. Die Schmerzschwelle auf Pin-Prick Reize war im Capsaicin-Areal direkt nach Capsaicinapplikation und nach 24h auch im

sekundären Bereich erniedrigt ($p < 0,001$). Analog zur primären Hitzehyperalgesie erreichte auch die Pinprick-Hyperalgesie in beiden Testbereichen ihr Maximum nach 24h. Weiterhin wurde eine Druckhyperalgesie mit einem Maximum nach 24h gemessen (3,0 kPa ($2,548 \pm 0,104$) im Kontrollareal versus 2,2 kPa ($0,345 \pm 0,196$) im primären und 2,0 kPa ($2,473 \pm 0,142$) im sekundären Areal, $p < 0,001$). In der Testung 7 Tage nach Capsaicinapplikation wurde im primären Areal und angrenzenden Hautbereichen eine Hypoalgesie auf Pin-Prick Reize detektiert (MPT 61,8mN ($1,664 \pm 0,180$) im Kontrollareal versus 94,5mN ($1,856 \pm 0,250$) im primären und 74,1mN ($1,769 \pm 0,201$) im sekundären Hyperalgesiebereich, $p < 0,001$). Abgesehen von einer Kältehypoaalgesie im Capsaicin-Areal war die thermische Testung nach 7 Tagen unauffällig (CPT $18,3^\circ\text{C} \pm 5,929$ im Kontrollareal vs. $15,4^\circ\text{C} \pm 6,567$ im Capsaicin-Areal, $p = 0,002$). Die akut prominent auftretende, ausschließlich auf das Applikationsareal begrenzte Hitzehyperalgesie wurde auch in Studien zu humanen Surrogatmodellen für neuropathischen Schmerz und anderen Studien mit Capsaicinapplikation detektiert. Die kurze Anwendung eines hochkonzentrierten Capsaicinpflasters zeigte also innerhalb der ersten 48h nach Capsaicinapplikation einen akut peripher sensibilisierenden Effekt, der durch Sensibilisierung von TRPV1 im Pflasterbereich und eine Autofazilitierung der TRPV1-positiven C-Fasern entsteht. Sie führte jedoch zu keiner Reduktion der Hitzeempfindlichkeit nach 7 Tagen. Im Unterschied dazu zeigten Studien mit langer Einwirkdauer ($>12\text{h}$) einen kompletten Verlust der Hitzesensitivität. Während folglich Studien mit langer Einwirkdauer eine Desensitivierung gefunden haben, wurde in dieser Studie, die Qutenza®, 8% wie in der klinischen Anwendung applizierte, nach 7 Tagen keine solche nachgewiesen. Demzufolge ist die Wirksamkeit von Qutenza® 8% nach einstündiger Applikation nicht schlüssig als Desensitivierung erklärbar und weitere Studien zur Untersuchung des Wirkmechanismus sind notwendig. Die Feststellung einer Kältehypoaalgesie und reduzierten Kälteerkennung im primären Areal stimmt mit Befunden anderer Studien überein. Mögliche Erklärungsansätze sind eine gesteigerte Durchblutung nach Capsaicinapplikation, was Kältereize abpuffern könnte oder eine Coexpression des capsaicinsensitiven TRPV1 mit anderen kältesensitiven Rezeptoren, zum Beispiel TRPM8, die dann durch Capsaicin supprimiert werden. Anders als in diesen Studien, wiesen wir im sekundären Areal die gleichen Veränderungen nach, was möglicherweise auf zentrale Mechanismen hinweist. Die taktile Detektion war zu keinem Testzeitpunkt eingeschränkt. Dem liegt möglicherweise zugrunde, dass die mechanische Detektionsschwelle durch die Weiterleitung taktiler Reize über TRPV1-negative A β - und C-Fasern bestimmt wird. Eine Pinprick-Hyperalgesie fand sich sowohl im primären als auch im sekundären Areal, was auf eine zentrale Sensibilisierung hinweist. Diese Ergebnisse stützen die Vorstellung, dass TRPV1-negative und damit Capsaicin-unempfindliche A δ -Mechanonozeptoren heterosynaptisch durch aktivierte TRPV1-positive C-Faser-Eingänge gebahnt werden. Der Funktionsgewinn für die PPT am zweiten Tag könnte durch eine Autofazilitierung polymodaler TRPV1-positiver Nozizeptoren, die auch durch Druck erregt werden, erklärt werden. Gegen die Idee der peripheren Drucksensibilisierung spricht der Nachweis der Druckhyperalgesie auch im benachbarten sekundären Hautareal. Im Unterschied zu den Ergebnissen der mechanischen Testung in den ersten 48h nach Capsaicinapplikation, erbrachte die Testung nach 7 Tagen eine Pinprick-Hypoaalgesie. Eine mögliche Erklärung ist die reversible Defunktionalisierung Capsaicin- und Pinprick-sensitiver A- und C-Faser-Nozizeptoren, welche in Experimenten zu Nervenblockaden beschrieben wurden. Es bleibt jedoch unklar, warum nach 7 Tagen dann nicht auch eine Hitzehypoaalgesie vorlag oder warum die mechanische Hypoaalgesie auch in angrenzenden Hautbereichen nachweisbar war. Betrachtet man insgesamt den zeitlichen Verlauf der Veränderungen im somatosensorischen Profil ist ein Maximum vieler Parameter 24 nach Capsaicinapplikation zu erkennen. Dazu gehören die Hitze-, Pinprick- und Druckhyperalgesie, sowie der Spontanschmerz und der Flächeninhalt des sekundären Hyperalgesiebereiches. Eine mögliche Ursache ist das Diffusionsverhalten von Capsaicin in den verschiedenen Hautarten (behaart/unbehaart) und der langsame Aufbau eines Depots in der Hornhaut, was den Eintritt der maximalen Wirkung verzögern würde. Qutenza®, 8% wird zur Behandlung neuropathischer Schmerzen sowohl auf behaarter als auch unbehaarter Haut verwendet. Wenn die Hautart Einfluss auf die somatosensorischen Veränderungen durch Capsaicin hat, wäre das auch für die klinische Anwendung wichtig und bedarf weiterer Untersuchungen.