

Tiermodelle für die translationale Schmerzfor- schung

- **Nadia Soliman:** Pain Group, Department of Surgery and Cancer, Imperial College London, Vereinigtes Königreich
- **Heike L. Rittner, MD:** Zentrum für interdisziplinäre Schmerzmedizin, Abt. Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland
- **Emily S. Sena:** Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, Vereinigtes Königreich
- **Anke Tappe-Theodor:** Pharmakologisches Institut, Medizinische Fakultät Heidelberg, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

In der präklinischen Forschung werden Tiere eingesetzt, um die Ätiologie und Pathophysiologie von Schmerzen zu untersuchen, Signaltransduktionswege zu entschlüsseln, neue Zielmoleküle und -regionen zu identifizieren und zu bewerten, therapeutische Strategien zu entwickeln und ihre Wirksamkeit zu analysieren. Tierversuche bieten den Vorteil, dass Faktoren, die für akute Schmerzen relevant sind, und Faktoren, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen beteiligt sind, systematisch untersucht werden können, um kausale Zusammenhänge zu finden, was beim Menschen oft nicht möglich ist. Beispiele für Tierversuche sind die Untersuchung der genetischen, molekularen und zellulären Mechanismen pathologischer Schmerzzustände [5]. Forscher entwickeln und verwenden auch präklinische Tiermodelle, um die sensorischen und psychologischen Komplexitäten chronischer Schmerzen zu beurteilen [1; 7] (Abbildung 1).

Es wurden Tiermodelle für Verletzungen und Krankheiten entwickelt, um Schmerzprozesse und mögliche Behandlungen zu untersuchen.

Schmerz ist eine multidimensionale Erfahrung, die sich von Patient zu Patient stark unterscheiden kann, je nach Krankheit oder Art der Verletzung und dem betroffenen Körperteil. Es wurden mehrere Tiermodelle entwickelt, die viele akute und chronische Schmerzzustände simulieren. Es werden verschiedene Tierarten, Geschlechter und Altersgruppen verwendet, und viele andere wichtige translationale Faktoren werden bei der Planung von Studien berücksichtigt. Am häufigsten werden Nagetiere verwendet, da sie ein hohes Maß an Ähnlichkeit mit dem menschlichen Nervensystem und genetischen Merkmalen aufweisen (z. B. Zheng-Bradley et al. [11]). Es steht ein breites Spektrum von **Modellen** zur Verfügung, die entsprechend dem klinischen Bedarf ständig erweitert und modifiziert werden [1; 4; 7]. Die Modelle haben es ermöglicht, die Mechanismen zu untersuchen, die neuropathischen Schmerzen zugrunde liegen, die Rolle von Entzündungen bei schmerzhaften Zuständen wie Arthritis zu erforschen und sogar komplexe Syndrome wie Fibromyalgie und Schmerzen im unteren Rückenbereich zu untersuchen.

Verhaltensbeurteilungen werden zur Bewertung von Versuchsergebnissen eingesetzt. Sie werden in reflexive, nicht-reflexive, *free-choice*-Tests oder nicht-evolierte freiwillige Verhaltensweisen unterteilt und beziehen sich auf die Bewertung der verschiedenen sensorischen und emotionalen Schmerzerfahrungen [8; 9]. Reflexive Tests messen die Empfindlichkeit gegenüber mechanischen, thermischen oder kalten Reizen. Nicht-reflexive Beurteilungen bewerten körperliche Funktionen wie die Bewegungsaktivität, die mit Schmerzen korrelieren können. *Free-choice*-Bewertungen werden eingesetzt, um Schmerzen mit Belohnungsprozessen zu korrelieren. Die Untersuchung des Verhaltens im heimischen Käfig oder die Durchführung freiwilliger motivierender Aufgaben wie das Laufen im Laufrad können Aufschluss über das Wohlbefinden der Tiere geben.

Es ist wichtig, wie sehr ein Tiermodell dem menschlichen Zustand ähnelt.

Tiermodelle unterscheiden sich in mehrfacher Hinsicht von der klinischen Erfahrung der Patienten, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Tierversuchen einschränkt. Erstens werden Schmerzen häufig an jungen, gesunden, genetisch ähnlichen männlichen Tieren untersucht. Dies steht im Gegensatz zur klinischen Situation, in der Schmerzen überwiegend bei weiblichen Patienten mittleren oder höheren Alters mit Komorbiditäten, Polypharmazie und einem heterogenen genetischen Hintergrund auftreten. Zweitens können Tiere die multidimensionale Natur klinischer Schmerzzustände, die von komplexen psychologischen Komponenten, sozialen Parametern, Bildungsstand und Umweltfaktoren beeinflusst werden, nicht wirksam simulieren. Drittens fehlt in Tiermodellen der degenerative Charakter menschlicher chronischer Krankheiten, die über Jahre und nicht über Wochen fortschreiten, wie es in den meisten Laborexperimenten der Fall ist. Schließlich können Schmerzen in Tiermodellen nicht direkt gemessen werden; die Forscher müssen sich auf Ersatzverhalten verlassen, während der Schmerz von Patienten durch Selbstausskunft gemessen wird [10].

Tierversuche müssen in Übereinstimmung mit ethischen Richtlinien durchgeführt werden.

Bei der Entscheidung, ob ein Experiment von einem unabhängigen institutionellen Prüfungsausschuss gerechtfertigt ist, werden die wahrscheinlichen Schmerzen und Leiden der Tiere minimiert und gegen den potenziellen wissenschaftlichen Nutzen abgewogen. Der 3R-Rahmen (Reduction, Refinement und Replacement) wird verwendet, um die Schädigung der in der Forschung verwendeten Tiere zu bewerten und zu minimieren [6].

- Der Begriff **Replacement** (Ersatz) bezieht sich auf Technologien, die den Einsatz von Tieren in Versuchen ersetzen oder vermeiden.
- **Reduction** (Reduktion) bezieht sich auf Methoden, die die Anzahl der in einem Versuch verwendeten Tiere minimieren, ohne die wissenschaftlichen Ziele zu beeinträchtigen.
- **Refinement** (Verfeinerung) bezieht sich auf Methoden, die das Leiden der Tiere minimieren. Dies gilt für alle Aspekte der Verwendung von Tieren, von ihrer Unterbringung bis hin zu den wissenschaftlichen Verfahren.

Die Tierforschung hat die Umsetzung und die jüngsten Entwicklungen von Medikamenten für einige Schmerzzustände ermöglicht.

Mehrere neue Medikamente wurden in den letzten Jahren auf der Grundlage von Erkenntnissen aus der Tierforschung eingeführt. So wurde beispielsweise 1982 das Calcitonin-Gen-verwandte Peptid (CGRP) entdeckt [2]. In nachfolgenden Tierstudien wurde seine Rolle beim trigeminovaskulären Reflex als Grundlage der Migräne charakterisiert. Parallel dazu wurde in Humanstudien die Freisetzung von CGRP in den Jugularvenenplexus während einer Migräneattacke nachgewiesen. Seit 2018 sind CGRP-Antikörper und -Antagonisten zur Prävention von Migräne zugelassen. Ein weiteres Beispiel sind isoenzymspezifische Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer zur Behandlung von Schmerzen, die mit starken Entzündungen einhergehen [3]. Tiermodelle halfen in den 1990er Jahren bei der Identifizierung von Cox-2 im

Gehirngewebe und seiner Hochregulierung als Reaktion auf Entzündungen. Infolgedessen ist Celecoxib (ein COX-2-Hemmer) als Mittel gegen entzündliche Schmerzen weithin zugelassen.

Es gibt einige Medikamente, die in Tierversuchen vielversprechende Ergebnisse zeigten, in der Klinik jedoch aufgrund von Unterschieden zwischen den Tierarten versagten. Dies wird in dem Merkblatt "Menschliche Zellen und Gewebe in präklinischen Studien: das DRG" behandelt.

Die Forscher arbeiten ständig daran, die Genauigkeit und Zuverlässigkeit von Tiermodellen zu verbessern.

Die Herausforderung für präklinische Schmerzfor-schende besteht darin, Aspekte der Komplexität des Schmerzerlebnisses von Patienten in Tiermodellen hinreichend abzubilden, um die zugrunde liegenden Mechanismen zu untersuchen und besser zu verstehen. Verschiedene technologische Fortschritte werden eingesetzt, um unser Verständnis von Schmerzprozessen zu verbessern, z. B. Einzelzelluntersuchungen und hochauflösende In-vivo-Bildgebung. Wissenschaftler entwickeln und verfeinern Tiermodelle immer weiter, um die zugrundeliegende Krankheit und das klinische Erscheinungsbild von Schmerzen besser zu simulieren. Potenzielle Behandlungen werden anhand eines breiteren Spektrums von Verhaltensbeurteilungen bewertet, um sensorische und psychosoziale Veränderungen aufgrund von Schmerzen zu erfassen. Darüber hinaus helfen systematische

Überprüfungen und Meta-Analysen von Tierstudien dabei, einen umfassenden Überblick über die Aussagekraft und den Nutzen von Studien zu erhalten. Das künftige Ziel ist es, die Umsetzungslücke (translation gap) zu schließen, so dass potenzielle Therapien, die im Tierversuch wirksam sind, auch für Patienten wirksam sind.

Referenzen

- [1] Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. *Journal of Neuroscience Research* 2017;95(6):1202-1256.
- [2] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14(6):338-350.
- [3] Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(3):179-191.
- [4] Henze DA, Urban MO. Large Animal Models for Pain Therapeutic Development. In: L Kruger, AR Light, editors. *Translational Pain Research: From Mouse to Man*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis Copyright © 2010 by Taylor and Francis Group, LLC., 2010.
- [5] Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2009;49:97-121.
- [6] NC3Rs, BBSRC, Defra, MRC, NERC, Society R, Trust W. Responsibility in the use of animals in bioscience research: expectationsofthemajorresearchcouncilsandcharitablefundingbodies. 2019.
- [7] Sadler KE, Mogil JS, Stucky CL. Innovations and advances in modelling and measuring pain in animals. *Nature reviews Neuroscience* 2021.
- [8] Tappe-Theodor A, King T, Morgan MM. Pros and Cons of Clinically Relevant Methods to Assess Pain in Rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;100:335-343.
- [9] Tappe-Theodor A, Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents--challenges and opportunities. *Eur J Neurosci* 2011;39(11):1881-1890.
- [10] Vierck CJ, Hansson PT, Yezierski RP. Clinical and pre-clinical pain assessment: are we measuring the same thing? *Pain* 2008;135(1-2):7-10.
- [11] Zheng-Bradley X, Rung J, Parkinson H, Brazma A. Large scale comparison of global gene expression patterns in human and mouse. *Genome Biology* 2010;11(12):R120.

Tiermodelle für die translationale Schmerzforschung

Was ist ihr Wert?

- Etiologisches und pathophysiologisches Verständnis der verschiedenen Schmerzarten
- Identifizierung von Behandlungszielen und Therapien
- Bewertung der Wirksamkeit von Behandlungen und ihrer Nebenwirkungen



Was ist die Zukunft?

- Anwendung von Schmerzverhaltensportfolios
- Fortschritte bei neuen genetischen Werkzeugen
- Ausweitung auf die Analyse einzelner Zellen und systemischer Netzwerke
- Ständige Verbesserung zur Nachahmung menschlicher Krankheiten