

**Abschlussarbeit im Postgradualstudium Toxikologie und
Umweltschutz der Universität Leipzig**

**„Ein Beitrag zum Toxnetz-Explorer: Erstellung eines
Lernprogramms zum Thema Schmerz“**



Eingereicht von
Dr. Gesine Wack
Apothekerin
aus Kassel

Abgabedatum:
04.01.2022

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
Einleitung	6
Material und Methoden	7
Literaturrecherche	7
Strukturierung	7
Vorlagen für Animationen	7
Was sind Schmerzen?	8
Inflammatorische Schmerzen	9
Neuropathische Schmerzen	11
Anatomischer Aufbau des Schmerzsystems	12
Wesentliche Schmerztargets	17
5-HT ₃ -Rezeptoren	17
ASICs	17
GABA Rezeptoren.....	18
Glycin-Rezeptoren	18
Glutamat Rezeptoren	18
P ₂ X Rezeptoren.....	19
Spannungsabhängige Natrium Kanäle	19
Spannungsabhängige Calciumkanäle.....	20
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	21
Unterscheidung von akuten und chronischen Schmerzen	21
Periphere und zentrale Sensibilisierung	22
Periphere Sensibilisierung.....	22
Zentrale Sensibilisierung	22
Ursachen der Chronifizierung von Schmerzen	24

PGS Toxikologie und Umweltschutz
Toxnetz-Explorer Themenschwerpunkt: Schmerz

„Phenotype-switching“-Hypothese.....	24
Remodelling symphatischer Nervenfasern.....	24
Denervierung sensorischer Axone	24
Remodelling spinaler Bahnen.....	24
Wie werden Schmerzen therapiert?	25
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs.....	25
Gastrointestinale Toxizität der NSAID.....	27
Kardiovaskuläre Toxizität der NSAID	27
Paracetamol und Metamizol.....	28
Paracetamol	28
Metamizol.....	31
Opioide	32
Behandlung neuropathischer Schmerzen.....	36
Gabapentinoide	36
TCA	36
Capsaicin-Wirkstoff-Pflaster	38
Lidocain-Pflaster.....	39
Botox	40
Aktuelle Forschung in der Schmerztherapie.....	42
Medizinische Verwendung von Tiergiften in der Schmerztherapie.....	43
Toxine aus Schlangen.....	44
Toxine aus Spinnen.....	47
Toxine aus Meerestieren, Gliederfüßlern und Schnecken	50
Toxine aus Meerestieren.....	50
Toxine aus Nesseltieren.....	51
Toxine aus Skorpionen	52
Schnecken	54

PGS Toxikologie und Umweltschutz
Toxnetz-Explorer Themenschwerpunkt: Schmerz

Zukünftige Bedeutung von Toxinen in der Schmerztherapie	56
Abkürzungsverzeichnis	59
Literaturverzeichnis.....	63
Eidesstattliche Erklärung	76

Zusammenfassung

Die Wahrnehmung schmerzhafter Stimuli und eine adäquate Reaktion auf diese ist für das Überleben essenziell. Während man akute Schmerzen vergleichsweise gut mit den klassischen Analgetika (NSAIDs, Paracetamol, Metamizol u.a.) therapiert werden können, wirken jene Analgetika bei chronischen und neuropathischen Schmerzen nur unzureichend oder zeigen bei einer Langzeitanwendung therapielimitierende Nebenwirkungen. Chronische Schmerzen sind ein globales Problem, das die Lebensqualität von Millionen von Menschen weltweit beeinträchtigt und die Gesundheitsbehörden erheblich belastet. Die Entwicklung neuer Analgetika für die Behandlung von chronischen und neuropathischen Schmerzen erfordert die Identifizierung geeigneter molekularer Zielstrukturen und ein umfassendes Verständnis ihrer strukturellen und funktionellen Besonderheiten. Die Aufklärung der Toxin- und der Ionenkanalstruktur könnte pharmakologisch interessante Strukturen für ein rationales Wirkstoffdesign liefern. In der Schmerztherapie mit Tiergiften sind insbesondere Toxine aus Schlangen, Spinnen, Skorpionen, Nesseltieren, diversen Meerestieren, Gliederfüßern und Schnecken bisher im Fokus der Schmerzforschung. Die Intention der Erforschung verschiedener Toxine ist es, deren Wirkmechanismen genau zu eruieren und ggf. besser verträgliche Therapiealternativen für Schmerzpatienten zu schaffen.

Abstract

The perception of painful stimuli and an adequate response to them is essential for survival. While acute pain can be treated comparatively well with classical analgesics (NSAIDs, paracetamol, metamizole, etc.), these analgesics are only insufficiently effective for chronic and neuropathic pain or show therapy-limiting side effects in long-term use. Chronic pain is a global problem that affects the quality of life of millions of people worldwide and causes a significant burden on health authorities. The development of new analgesics for the treatment of chronic and neuropathic pain requires the identification of appropriate molecular targets and a comprehensive understanding of their structural and functional features. Elucidation of toxin and ion channel structure could provide pharmacologically interesting structures for rational drug design. In pain therapy with animal toxins, toxins from snakes, spiders, scorpions, cnidarians, various marine animals, arthropods and snails in particular have been the focus of pain research to date. The intention of researching various toxins is to precisely determine their mechanisms of action and to create better tolerated therapy alternatives for pain patients.

Einleitung

E-Learning, auch Electronic Learning oder E-Lernen ist heute genauso präsent für Studierende wie die Arbeit mit klassischen Lernmaterialien. E-Learning kann durch sehr unterschiedliche didaktische Szenarien realisiert werden. Im Rahmen des Themenschwerpunktes Schmerz wird vornehmlich die web- und computerbasierte Lernform genutzt, wobei multimediale Inhalte in Form von Grafiken und Animationen dargestellt werden. Unterstützt wird dieses interaktive Lernprogramm durch die Firma EFFIGOS AG, welche sich auf interaktive Lern-, Lehr und Präsentationsanwendungen für PC und iPad spezialisiert hat.

Das Ziel des Toxnetz-Explorers mit dem Themenschwerpunkt Schmerz ist es, einen Einblick in den anatomischen Aufbau des Schmerzsystems, die Generierung von Schmerzen, sowie in die Therapie von Schmerzen zu erhalten.

Die Erforschung und Behandlung von Schmerzen ist eine Herausforderung. Bis heute ist es nicht gelungen, die komplexen Signalwege der Schmerzverarbeitung bis ins Detail zu erfassen. Während akute Schmerzen relativ zuverlässig therapiert werden können, bleibt die Behandlung von chronischen Schmerzen schwierig. Die Schmerztherapie ist hier oft ungenügend oder mit therapielimitierenden Nebenwirkungen belastet.

Aus toxikologischer Sicht ist die medikamentöse Therapie von chronischen Schmerzen höchst interessant. Einerseits sind hier die Wirkstoffe, sowie ihre Bioaktivierung und Detoxifizierungen interessant, andererseits gibt es eine große Palette spannender Toxine in der Tier- und Pflanzenwelt, die als mögliche Therapeutika in Betracht kommen.

Im Rahmen des Toxnetz-Explorers Schmerz wird das Thema Schmerz und die Therapie von chronischen Schmerzen anschaulich dargestellt. Weiterhin werden für die Schmerzforschung interessante Toxine aus der Tierwelt vorgestellt.

Material und Methoden

Literaturrecherche

Die Grundlagen zur Erstellung des Toxnetz-Explorers mit dem Themenschwerpunkt „Schmerz“ sind einerseits evidenzbasierte Literatur, andererseits aktuelle Publikationen aus der Schmerzforschung. Hierfür wurde insbesondere mit der Literaturdatenbank PubMed und dem Online-Angebot der Universitätsbibliothek der Goethe-Universität Frankfurt gearbeitet.

Strukturierung

Das Thema Schmerz ist nach Überschriften und Themen strukturell gegliedert. Zur individuellen Vertiefung der jeweiligen Themengebiete wurde der Text mit Quellenangaben und Hyperlinks versehen.

Vorlagen für Animationen

Heute sind interaktive Lernprogramme für Studierende nicht mehr wegzudenken. Themengebiete können hier visuell veranschaulicht und graphisch greifbarer gestaltet werden. Anhand ausgewählter Literatur und aktueller Publikationen wurden im Rahmen dieses Projekts durch die Firma EFFIGOS AG anschauliche und gut verständliche Animationen und Grafiken für Studierende erstellt. Diese sollen sowohl das Verständnis als auch das Lernen von komplexen Prozessen innerhalb des nozizeptiven Systems erleichtern.

Was sind Schmerzen?

Anhand der International Association for the Study of Pain (IASP) werden Schmerzen als „unangenehmes sensorisches und emotionales Gefühlserlebnis“ definiert, welches mit einer „tatsächlichen oder potentiellen Gewebeverletzung einhergeht oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (International Association for the Study of Pain (IASP), 2019). Die Wahrnehmung schmerzhafter Stimuli und eine adäquate Reaktion auf diese, ist für Lernprozesse und das Überleben essentiell. Akute (physiologische) Schmerzen schützen das Gewebe durch (erlernte) Vermeidungsreaktion vor potentieller Schädigung und durch eine Schonung der Verletzungsstelle, die zur Förderung des Heilungsprozesses führt (C and RP, 2016; R and H, 2016). Studien konnten zeigen, dass ein Verlust der Schmerzwahrnehmung mit einer höheren Verletzungsgefahr und Mortalität korreliert (JJ *et al.*, 2006; KE, LM and K, 2011; MS *et al.*, 2012). Verschiedene pathophysiologische Faktoren (Nervenverletzungen, Trauma, Amputationen, virale Infektionen, Entzündungen, Tumorwachstum, Neurotoxine, Autoimmunerkrankungen, vaskuläre Erkrankungen oder Stress induzierte Veränderungen) können jedoch durch komplexe maladaptive Prozesse dazu führen, dass akute Schmerzen chronifizieren (R and H, 2016). Bisher unterschied man zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen. Seit 2019 kommt zu der bis dahin geltenden Einteilung der IASP eine neue Schmerzform, nozioplastische Schmerzen, hinzu. Die Ursache nozioplastischer Schmerzen sind plastische Veränderungen des (zentralen) Nervensystems, die keiner anderen Schmerzform zugeordnet werden können. In diesem Fall besteht kein klarer Zusammenhang mit einer tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschädigung (siehe Definition), die eine Aktivierung von peripheren Nozizeptoren erklären könnte. Des Weiteren gibt es keinen Hinweis auf eine Erkrankung oder Schädigung des somatosensorischen Systems, welcher diesen Schmerz bedingen könnte (E *et al.*, 2017). Auch Kombinationen der beschriebenen Schmerzarten können vorliegen (E *et al.*, 2016). Bei Schmerzen, deren Pathologie eine Überlappung von nozizeptiven, neuropathischen und ggf. nozioplastischen Schmerzen darstellt, wird die Bezeichnung „Mischschmerz“ verwendet (R *et al.*, 2019). Im Gegensatz zu nozioplastischen Schmerzen ist die Pathogenese von inflammatorischen Schmerzen und neuropathischen Schmerzen schon vergleichsweise gut erforscht.

Inflammatorische Schmerzen

Durch Verletzungen oder Entzündungen peripherer Gewebe kann es zu inflammatorischen Schmerzen kommen, wobei proinflammatorische Mediatoren in das Gewebe sezerniert werden und ein entzündliches Geschehen aufrechterhalten. Dabei kommt es zu einer Aktivierung und /oder Sensibilisierung von Nozizeptoren (CJ and M, 1999; Al *et al.*, 2009). Bei chronischen Schmerzerkrankungen, wie beispielsweise im Rahmen der Rheumatoiden Arthritis, kommt es zu einem Einwandern von Immunzellen wie Makrophagen, Basophilen und Neutrophilen, welche in das Gewebe infiltrieren und lokal zu einer Freisetzung von Mediatoren wie Eicosanoiden und verwandten Lipiden (Prostaglandine, Leukotriene, Endocannabinoide u. a.), Peptiden (Substanz P, Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)), Bradykinin, Neutrophinen, Cytokinen, Chemokinen u. a., sowie extrazellulären Proteasen und Protonen führen. Folglich kommt es zu einer Aktivierung verschiedener intrazellulärer und extrazellulärer Signalwege, die zu einer Sensibilisierung von Nozizeptoren führen (Al *et al.*, 2009; DB, PG and JD, 2013a).

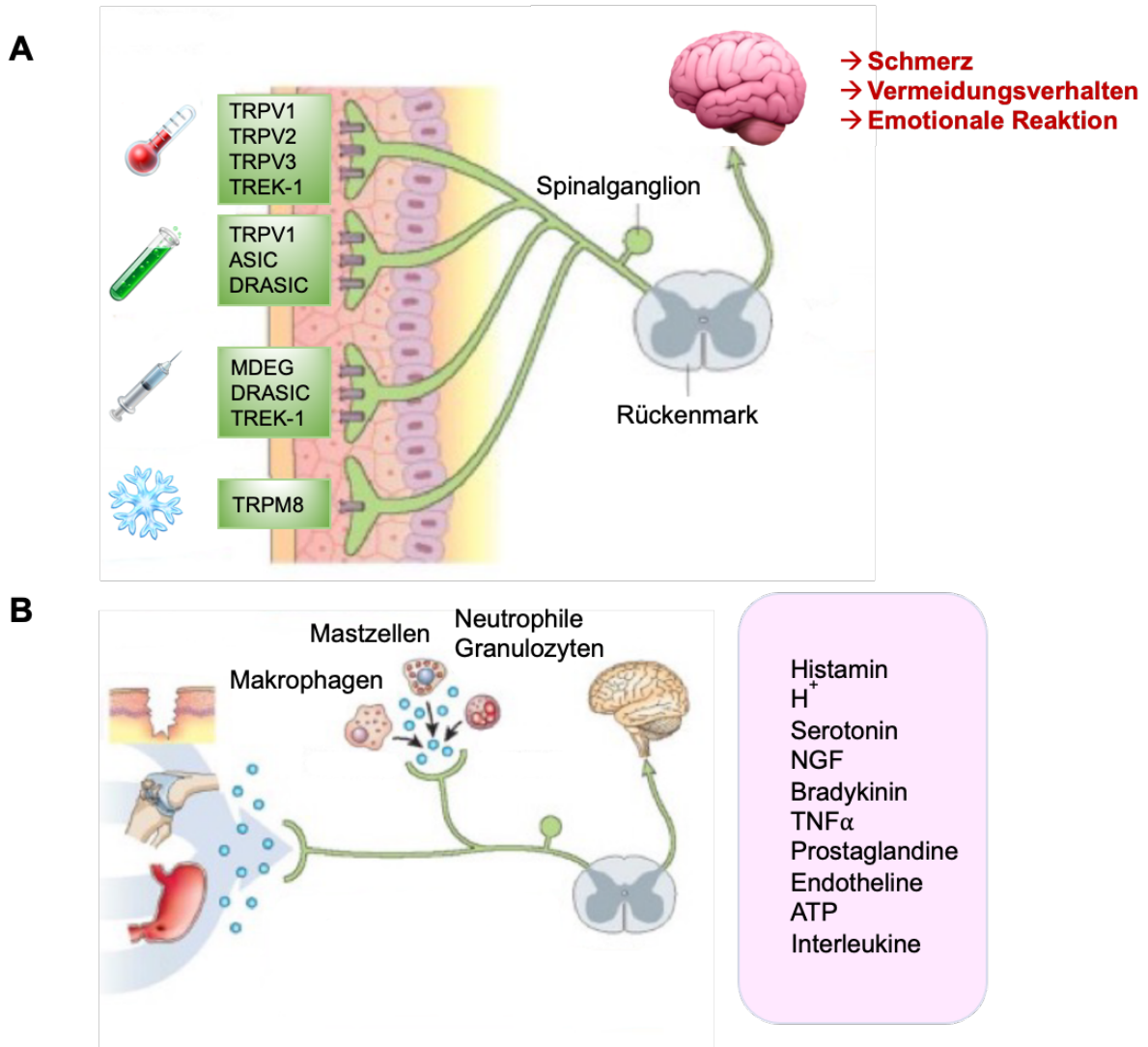


Abbildung 1: Nozizeptive und Inflammatorische Schmerzen: A) Nozizeptive Schmerzen: Bestimmte Noxen (Temperatur, Säuren oder Verletzungen) lösen einen Reiz am Nozizeptor aus. Diese Information wird über die Spinalganglien an das Rückenmark geleitet und anschließend zentral verarbeitet. B) Inflammatorische Schmerzen entstehen durch die Freisetzung verschiedener Mediatoren (rosa unterlegt), welche wiederum Immunzellen aktivieren und ein entzündliches Geschehen generieren. Die Informationen werden ebenfalls über Nozizeptoren an das Rückenmark geleitet und zentral im Gehirn verarbeitet. Abbildung modifiziert in Anlehnung an Scholz und Woolf, 2012 (Scholz and Woolf, 2002).

Es kann daraufhin zu einer verstärkten Wahrnehmung von schmerzhaften Reizen (Hyperalgesie), einer schmerzhaften Wahrnehmung von normal nicht schmerzhaften Reizen (Allodynie) und dem Auftreten von Spontanschmerz, einer Schmerzempfindung ohne erkennbare Ursache, kommen (M, J and CJ, 2009; TS and NB, 2014a, 2014b).

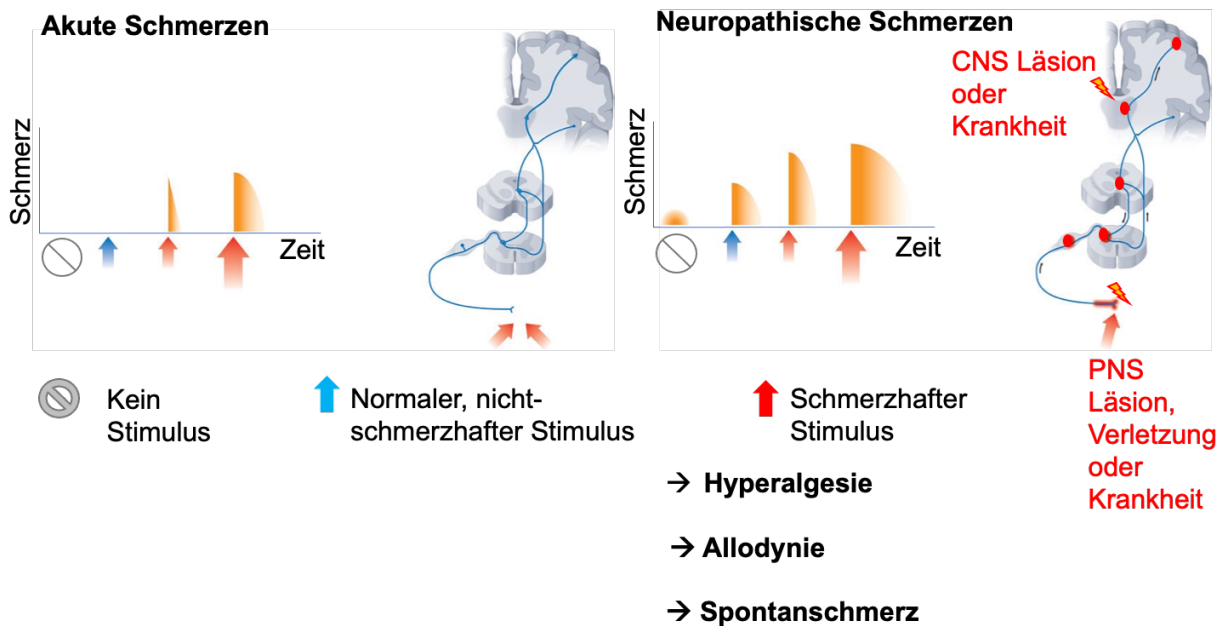


Abbildung 2: Hyperalgesie, Allodynie und Spontanschmerz. Akute Schmerzen werden bei Überschreiten einer Reizschwelle durch einen schmerzhaften Stimulus ausgelöst. Es kommt zu einer Reizantwort, die dem schmerzhaften Stimulus in Intensität und Dauer entspricht. Bei neuropathischen Schmerzen kann es sowohl ohne schmerzhaften Stimulus (Spontanschmerz), als auch durch einen normalerweise nicht schmerzhaften Stimulus, zur Generierung von Schmerzen kommen (Allodynie). Ein schmerzhafter Stimulus kann bei neuropathischen Schmerzen zu einem verstärkten und länger anhaltenden Schmerz führen (Hyperalgesie). Abbildung modifiziert in Anlehnung an Costigan et al., 2009 (Costigan, Scholz and Woolf, 2009)

Sofern der Prozess der Schmerzsensibilisierung nicht rechtzeitig (z. B. durch eine adäquate Medikation) unterbrochen wird, kann es zu einer Chronifizierung von Entzündungsschmerzen kommen, wobei der Schmerz zu einer eigenständigen Erkrankung wird. Je länger das Schmerzgeschehen besteht, desto schwieriger gestaltet sich in der Regel auch die Therapie.

Neuropathische Schmerzen

Neuropathische Schmerzen entstehen durch Verletzungen von peripheren oder zentralen Nerven. Eine Ursache können hier beispielsweise metabolische Erkrankungen, Virusinfektionen, neurotoxische Chemikalien, Schlaganfälle und Tumorerkrankungen sowie Chemotherapiebehandlungen sein (M, J and CJ, 2009; RD et al., 2010; NB and N, 2016; L et al., 2017). Durch eine nervale Schädigung/Erkrankung kommt es in den Neuronen und ihrer Umgebung zu

plastischen und funktionellen Veränderungen, wie der Proliferation von Gliazellen und modifizierten Expressionsmustern zahlreicher Gene (R and H, 2016). Ähnlich wie bei Entzündungsschmerzen kann es bei neuropathischen Schmerzen ebenso zu der Ausprägung einer Allodynie, einer Hyperalgesie, und dem Auftreten von Spontanschmerzen (siehe *Abbildung 2*) kommen (Costigan et al. 2009). Bei neuropathischen Schmerzen werden die Symptome allerdings teilweise über andere Signalwege vermittelt und sind zum Teil von Symptomen wie Parästhesien (Missempfindungen der Haut in Form von Kribbeln, Brennen, „Ameisenlaufen“) begleitet. Auch neuropathische Schmerzen können chronifizieren und zu einer eigenständigen Erkrankung werden.



Abbildung 3: *Neuropathische Schmerzen werden durch eine Schädigung von peripheren oder zentralen Nerven ausgelöst. Ursächlich können sie durch metabolische Erkrankungen, Virusinfektionen, neurotoxische Chemikalien, Schlaganfälle und Tumorerkrankungen sowie Chemotherapie-Behandlungen und Rückenmarksverletzungen ausgelöst werden. Abbildung von Scholz und Woolf, 2012 (Scholz and Woolf, 2002).*

Anatomischer Aufbau des Schmerzsystems

Als Nozizeption bezeichnet man den gesamten Vorgang der Schmerzdetection und –verarbeitung. Ein Schmerzreiz wird nach dem Überschreiten eines Schwellenwertes nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip durch Nozizeptoren, einer Gruppe primär afferenter Neurone, detektiert. Der Reiz wird im Anschluss als elektrisches Signal über primär afferente nozizeptive Fasern weitergeleitet. Periphere sensorische Neuronen, welche sich in den Spinalganglien (DRG) und Trigemininalganglien befinden, leiten Informationen von schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Stimuli an das Dorsalhorn

des Rückenmarks und im Folgenden an den Hirnstamm weiter. Dort werden die nozizeptiven Informationen empfangen, verarbeitet und gegebenenfalls durch absteigende Leitungsbahnen moduliert (absteigendes Schmerzsystem). Periphere sensorische Afferenzen zeigen eine Diversität in der Spezifität und der Funktion der Fasern. Innerhalb des Schmerzsystems sind insbesondere nozizeptive Fasern vom C-Typ und A δ -Fasern, niedrigschwellige Mechanorezeptoren vom C-Typ (C-LTMR) und nicht-nozizeptive Amyloid- β (A β) Afferenzen von Interesse (A and SG, 2015a).

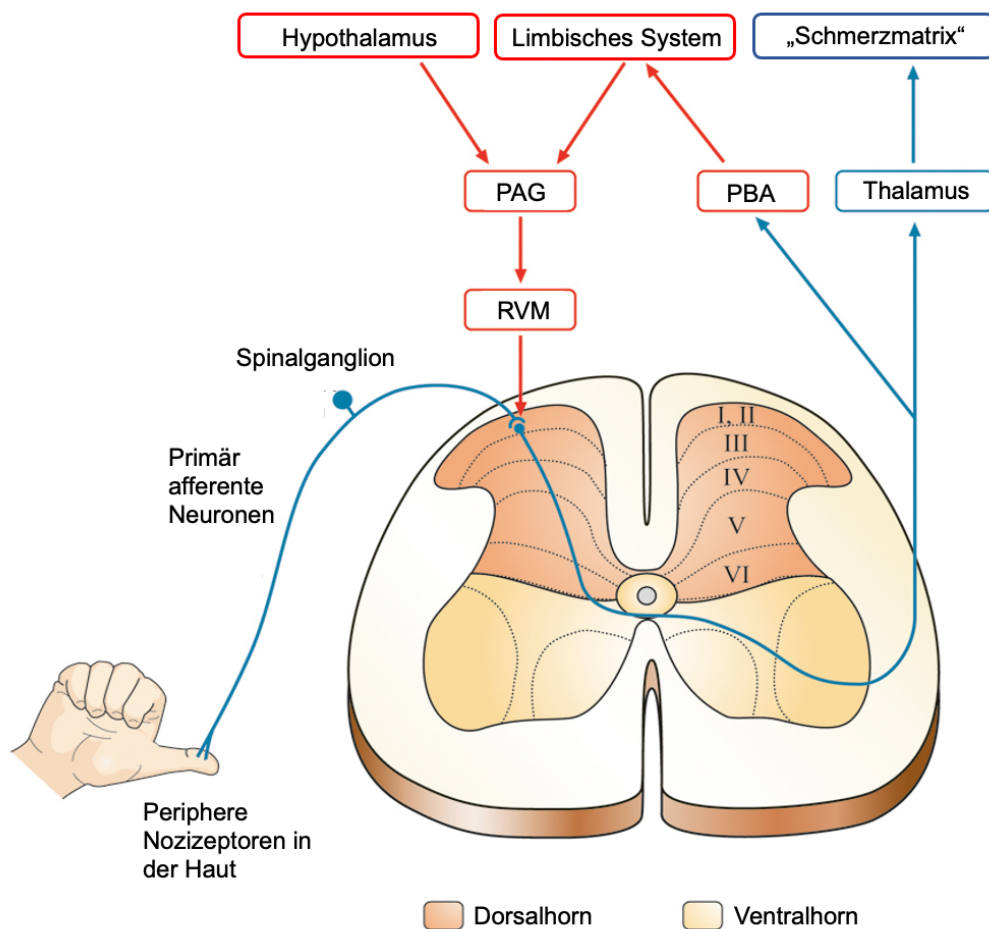


Abbildung 4: Schmerzsystem. Eine Verletzung führt zur Überschreitung der Schmerzschwelle bei Nozizeptoren auf sensiblen Nervenendigungen. Der Reiz wird über primäre afferente Neurone ins Rückenmark geleitet, wo er verschaltet und ins Gehirn geleitet wird. Dort findet eine zentrale Verarbeitung des Reizes statt, wobei u. a. der Thalamus für die Wahrnehmung und das limbische System an der emotionalen Bewertung des Schmerzreizes beteiligt sind. Abbildung von Schmidtko et al., 2009 (Schmidtko, Tegeder and Geisslinger, 2009).

Die Spezifität reduziert sich jedoch im Rückenmark aufgrund der Konvergenz der eintreffenden Fasern auf eine gemeinsame Teilmenge von Neuronen (AJ, 2010; SA,

Q and Y, 2014). Hochschwellige, nicht myelinisierte Nozizeptorfasern vom C-Typ und dünn myelinisierte A_{δ} -Nozizeptorfasern übertragen nozizeptive Signale hauptsächlich an Neuronen in der Spinallamina I und der äußeren Lamina II. Niederschwellige Fasern vom Typ $A\beta$, die harmlosen Berührungssignale übertragen, projizieren in tiefere Spinallaminae, insbesondere in Lamina III (A and SG, 2015b).

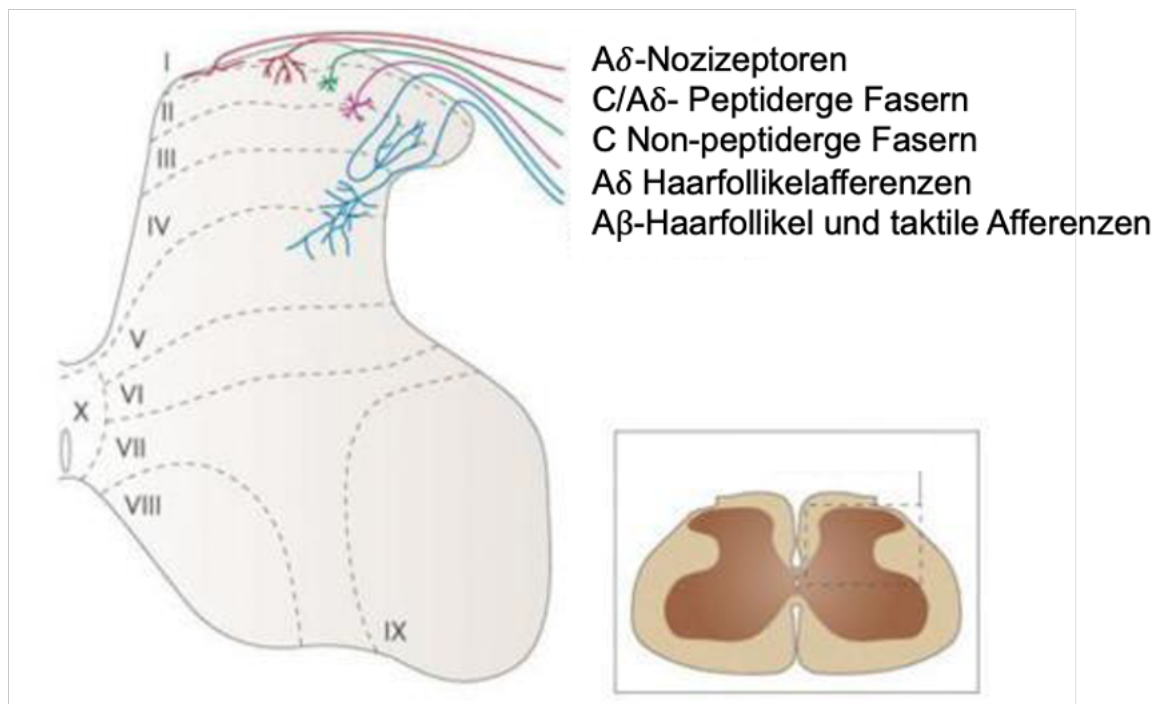


Abbildung 5: Periphere sensorische Afferenzen zeigen eine Diversität in der Spezifität und der Funktion der Fasern. Hochschwellige, nicht myelinisierte Fasern vom C-Typ sowie dünn myelinisierte A_{δ} -Nozizeptorfasern übertragen nozizeptive Signale hauptsächlich an Neuronen in der Spinallamina I und der äußeren Lamina II. Niederschwellige Fasern vom Typ $A\beta$, die harmlosen Berührungssignale übertragen, projizieren in tiefere Spinallaminae, insbesondere in Lamina III. Abbildung von Braz et al., 2014 (Braz et al., 2014).

Eine Unterteilung der C-Fasern in „peptiderge“ und „nicht-peptiderge“ Populationen kann anhand molekularbiologischer Kriterien vorgenommen werden: Peptiderge Neurone zeigen bei Aktivierung eine charakteristische Freisetzung von Neuropeptiden wie zum Beispiel Substanz P und CGRP. Desweiteren sind die peptidergen Populationen sensitiv für den Wachstumsfaktor NGF (nerve growth factor), da sie den Rezeptor TrkA exprimieren. Nicht-peptiderge Populationen exprimieren hingegen den c-Ret Neurotrophin Rezeptor, der als Target für GDNF (glial-derived neurotrophic receptor), Neurturin und Artemin fungiert (Al et al., 2009; J et al., 2014). Viele dieser

Neurone binden das Isolectin B4 (IB4) aus *Griffonia simplicifolia* und exprimieren G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren der Mrg-Familie (X *et al.*, 2001). Nicht-peptiderge Neurone exprimieren zudem auch P₂X₃-Rezeptoren (DC and WD, 1997; DC *et al.*, 1997; DL *et al.*, 1998; X *et al.*, 2001; LG *et al.*, 2019). Eine anatomische Unterscheidung kann auch anhand des Expressionsprofils von Transient receptor potential V1 (TRPV1), Transient receptor potential member 8 (TRPM8), Acid-sensing ion channels (ASICs) und Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) -Nozizeptoren vorgenommen werden (D and AI, 2001).

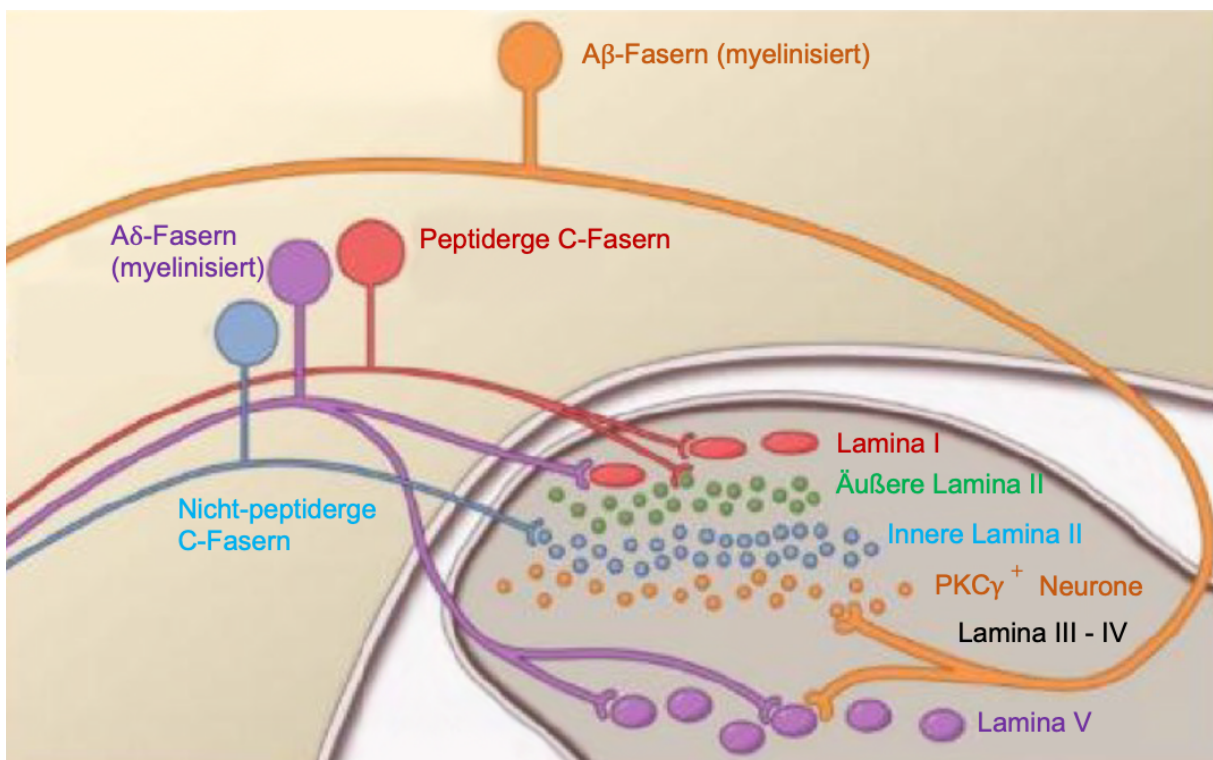


Abbildung 6: Unterscheidung von peptidergen und nicht-peptidergen Neuronen: Peptiderge und nicht-peptiderge Neurone können hinsichtlich ihres Expressionsprofils unterschieden werden. Sie prozessieren jeweils in unterschiedliche Laminae des Rückenmarks (hier farblich dargestellt). Peptiderge C Fasern (rot) terminieren üblicherweise in der Lamina I des Rückenmarks, während beispielsweise Nicht-peptiderge C-Fasern (blau) in der Lamina II des Rückenmarks enden. Abbildung von Braz *et al.*, 2014 (Braz *et al.*, 2014).

Das Gehirn, welches zahlreiche kortikale und subkortikale Strukturen beherbergt, die bei peripherer nozizeptiver Stimulation über drei große aufsteigende Bahnen aktiviert werden, nämlich über spinoretikuläre, spinothalamische und spinomesencephalische

Bahnen, ist für die Schmerzwahrnehmung von entscheidender Bedeutung und wurde bisher hauptsächlich in bildgebenden Studien am Menschen untersucht.

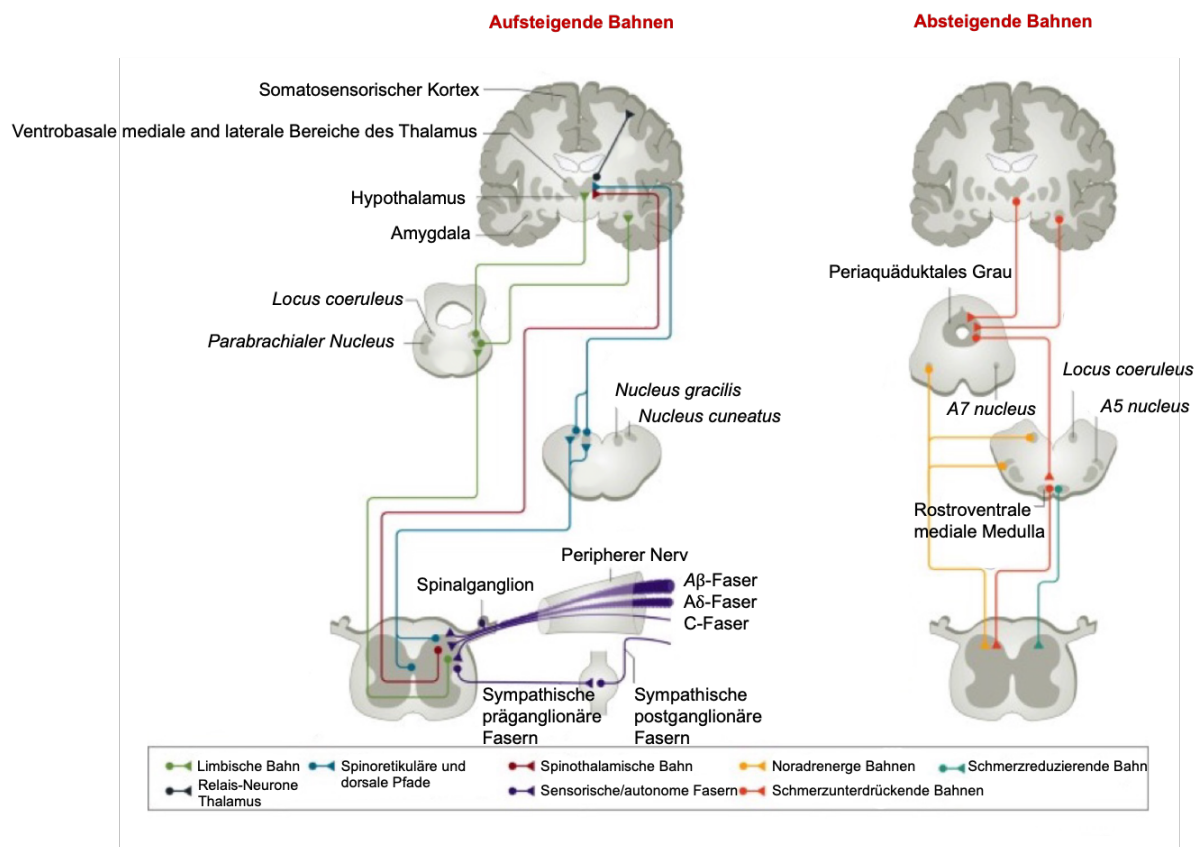


Abbildung 7: Zentrale Verarbeitung. Links: Nervenverletzungen und periphere Neuropathien induzieren sowohl periphere als auch zentrale Veränderungen. Dabei können die Schädigungen aller sensorischen peripheren Fasern die Transduktion durch eine veränderte Kanalfunktion beeinflussen. Diese Veränderungen wirken sich auf die Reizverarbeitung im Rückenmark aus und führen zu einer verstärkten Erregung und/oder verminderten Hemmung von eintreffenden Reizen. Über die aufsteigenden afferenten Bahnen gelangen die sensorischen Komponenten über die spinothalamische Bahn zu den ventrobasalen medialen und lateralen Arealen, die dann in den somatosensorischen Kortex projizieren und so die Wahrnehmung von dem Ort und der Intensität des Schmerzes ermöglichen. Das Rückenmark verfügt zudem über spinoretikuläre Projektionen - die Bahnen zum Nucleus cuneatus und Nucleus gracilis. Andere limbische Projektionen laufen im Nucleus parabrachialis zusammen, bevor sie mit dem Hypothalamus und der Amygdala in Kontakt treten, wodurch emotionale Komponenten wie Furcht und Angst vermittelt werden. Rechts: Absteigende efferente Bahnen von der Amygdala und dem Hypocampus steuern das periaquäduktale Grau, den Locus coeruleus, die Nuclei A5 und A7 und die rostroventrale mediale Medulla. Diese Hirnareale projizieren dann über noradrenerge Bahnen (über Hemmung von α_2 -Adrenozeptoren) zum Rückenmark. Bei Neuropathie kann es zu einem Verlust dieser Kontrolle sowie einer gesteigerten Erregung über 5-HT₃-Rezeptoren kommen. Abbildung modifiziert in Anlehnung an Colloca et al., 2017 (Colloca et al., 2017).

Wesentliche Schmerztargets

5-HT₃-Rezeptoren

5-HT₃-Rezeptoren sind strukturell betrachtet Liganden-gesteuerte Na⁺/K⁺-Ionenkanäle aus der Gruppe der Serotoninrezeptoren. Anders als bei den restlichen 5-HT-Rezeptoren handelt es sich hier nicht um einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor. Bei einer Aktivierung kommt es entlang eines elektrochemischen Gradienten zu einem Einwärtsstrom von Na⁺ und einem Auswärtsstrom von K⁺, was in Neuronen zu einer Depolarisation und damit einhergehend zu einer Exzitation der Zelle führt. 5-HT₃-Rezeptoren kommen sowohl im zentralen, als auch peripheren Nervensystem vor und haben vielfältige Funktionen. Zentral führt eine Aktivierung der Rezeptoren im *Nucleus tractus solitarii* zu Schwindel und Erbrechen. Eine periphere Aktivierung resultiert in der Erregung nozizeptiver und autonomer Neurone.

Interessante Links:

<https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=68>

ASICs

Protonen-erregende Säure-sensitive Ionenkanäle (acid-sensing ion channels, ASICs) ASICs sind neuronale spannungsunabhängige Na⁺-Kanäle, die bei einem sinkenden pH-Wert protonenabhängig aktiviert werden und ihre Durchlässigkeit für Na⁺ erhöhen. Weiterhin zeigt sich eine – wenn auch geringe – Durchlässigkeit für Ca²⁺-Ionen (Gründer and Pusch, 2015). Die Kanäle kommen sowohl zentral, als auch peripher vor. Während die meisten Kanäle (ASIC1, ASIC2, ASIC2b und ASIC4) sowohl zentral, als auch peripher vorkommen, kommen der ASIC1b Kanal und der ASIC3 Kanal nur peripher vor. Im peripheren Nervensystem befinden sich die Kanäle vornehmlich innerhalb der Zellkörper postsynaptischer Membranen und auf sensorischen Nervenendigungen. Weiterhin werden ASICs in afferenten Nervenfasern von Haut, Muskeln, Gelenken und Eingeweiden exprimiert, wo sie mit Schmerz, Geschmack und gastrointestinalen Funktionen in Verbindung gebracht werden (DI, YA and SA, 2014). Im zentralen Nervensystem befinden sich die ASICs insbesondere im Dorsalhorn des Rückenmarks (Sluka, Winter and Wemmie, 2009). ASIC1 ist stark in der Amygdala des Gehirns lokalisiert und scheint eine Funktion bei der Verarbeitung bzw. Entstehung von Angst zu haben. ASIC3 ist zudem stark in dem Corti-Organ und in Spiralganglion exprimiert und spielt eine Rolle bei der visuellen Wahrnehmung und dem Geruch (DI,

YA and SA, 2014). Weiterhin wurden die Untereinheiten ASIC1a, ASIC2a und ASIC2b im Hippocampus gefunden (A, R and M, 2002).

Interessante Links:

<https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=118>

GABA Rezeptoren

GABA (γ -Aminobuttersäure) ist ein endogener Botenstoff von inhibitorischen Synapsen im Gehirn erwachsener Säugetiere. GABA-Rezeptoren sind spezifische Makromoleküle, die durch eine agonistische Bindung von GABA aktiviert werden. Bei GABA_A handelt es sich um einen ligandengesteuerten Chlorid-Ionenkanal. GABA bindet hier als orthosterischer Ligand an den Rezeptor und stabilisiert die geöffnete Konformation des Rezeptors, was zu einem verstärkten Anioneneinstrom und damit einhergehend mit einer Änderung des Membranpotentials resultiert. GABA_B-Rezeptoren hingegen sind G-Protein-gekoppelt (metabotrop). Eine agonistische Bindung an den Rezeptor führt zu einer gesteigerten Öffnungswahrscheinlichkeit von Kalium-Ionenkanälen, was zu einer Hyperpolarisation der Zelle führt. Zudem wird auch die Öffnungswahrscheinlichkeit für Calcium erniedrigt.

Interessante Links:

<https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=72>

Glycin-Rezeptoren

Der Glycinrezeptor (GlyR) ist ein hauptsächlich in Nervenzellen lokalisierter Rezeptor, der in Folge einer Glycinbindung die Membrandurchlässigkeit für Chlorid-Ionen erhöht. Er gehört wie der GABA_A-Rezeptor und der nikotinsche Acetylcholin-Rezeptor (nAChR) zur Gruppe der Liganden-gesteuerten Ionenkanäle (Ionotrophe Rezeptoren).

Interessante Links:

<https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=73>

Glutamat Rezeptoren

Bei Glutamatrezeptoren handelt es sich um Transmembranrezeptoren, deren endogener Ligand der Neurotransmitter Glutamat ist. Glutamatrezeptoren kommen in der Zellmembran von Neuronen vor. Sie sind sowohl an neuronaler Zellkommunikation, als auch an Erinnerungsvermögen und Lernen beteiligt. Es gibt

einerseits ionotrope Glutamatrezeptoren (iGluR) und andererseits metabotrope Glutamatrezeptoren. Zu den iGluR gehören AMPA-Rezeptoren (permeabel für Na^+ , Ca^{2+}), NMDA-Rezeptoren (unselektive Kationenkanäle) und Kainat-Rezeptoren (permeabel für Na^+ , K^+ und Ca^{2+}). Bei den metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR1-mGluR8) handelt es sich um G-Protein gekoppelte Rezeptoren, die sich anhand von unterschiedlichen Eigenschaften in drei Gruppen (Gruppe I/ G_q -gekoppelt; Gruppe II/ G_i -gekoppelt und Gruppe III/ G_i -gekoppelt) unterteilen lassen. GluD2-Rezeptoren nehmen eine Sonderstellung ein, da sie weder strukturell noch in ihrer Funktion Ähnlichkeiten mit den anderen Rezeptoren aufweisen. Von diesen Rezeptoren ist bisher bekannt, dass sie ausschließlich von Purkinjezellen im Kleinhirn exprimiert werden.

Interessante Links:

<https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=75>

P₂X Rezeptoren

Purinozeptoren oder Purinerge Rezeptoren sind in der Zellmembran lokalisierte Rezeptoren, die auf eine agonistische Bindung des Nucleosids Adenosin bzw. seine phosphorylierten Nucleotide reagieren. Sie besitzen wichtige Funktionen bei der Gedächtnisfunktion, Bewegung, Schlaf, Apoptose, Zytokinsekretion und bei der Thrombozytenfunktion. Man unterscheidet P1, P2X und P2Y-Rezeptoren. Bei P1-Rezeptoren handelt es sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die durch eine agonistische Bindung von Adenosin aktiviert werden. P2X-Rezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle, die durch eine Bindung von ATP aktiviert werden. P2Y-Rezeptoren sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren, die durch verschiedene Nucleotide (ATP, ADP, UTP, UDP, UDP-Glukose) aktiviert werden können.

<https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=77>

Spannungsabhängige Natrium Kanäle

Spannungsabhängige Natriumkanäle (Na_v Kanäle) sind essenzielle Grundstrukturen für die Auslösung und Weiterleitung von Aktionspotentialen, die bei der Schmerzweiterleitung eine wesentliche Rolle spielen. Anhand von physiologischen und pharmakologischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine abnormale oder gestörte Funktion von Natriumkanälen häufig mit pathologischen Schmerzen,

insbesondere neuropathischen Schmerzen, einhergeht (FC and RJ, 2018a). Na_v Kanäle sind membrangebundene glykosylierte Proteine, die bei einer Membrandepolarisation sehr schnell aktiviert werden und den Einstrom von Natriumionen (Na^+) in die Zelle bewirken, bevor sie im Anschluss schnell inaktiviert werden. Na_v Kanäle wirken an der Weiterleitung von verschiedenen somatosensorischen Signalen wie Geruch, Berührung, Temperaturwahrnehmung, Propriozeption und Schmerz mit (JH, 2012).

Interessante Links:

<https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=82>

Spannungsabhängige Calciumkanäle

Calciumkanäle sind Ionenkanäle, die mehr oder weniger selektiv permeabel für Calciumionen (Ca^{2+}) sind. Dabei wird zwischen spannungsabhängigen und Ligand-gesteuerten Calciumkanälen unterschieden. Der wesentliche Anteil des Calciumeinstroms in die Zelle erfolgt über spannungsabhängige Calciumkanäle. Eine Öffnung des Kanals wird bei spannungsgesteuerten Kanälen über eine Depolarisation der Zellmembran ausgelöst. In der Folge werden viele verschiedene physiologische Prozesse, wie beispielsweise die elektromechanische Kopplung der Muskelkontraktion, eine Synthese/Sekretion von Neurotransmittern und Hormonen und eine Expression von Genen ausgelöst, die wiederum weitere Enzymaktivitäten steuern können. Bei der Generierung von Schmerzen spielen spannungsabhängige Calciumkanäle eine wesentliche Rolle. Die Kanäle werden auf den Zelloberflächen von erregbaren Zellen (Neuronen, Muskelzellen, endokrinen Zellen) exprimiert und vermitteln Schmerzsignale bei ihrer Aktivierung. Es gibt verschiedene Arten von Calciumkanälen, die sich hinsichtlich ihrer Funktion und/oder Expression unterscheiden. Eine Aktivierung von L-, P-, Q- und N-Typ Calciumkanälen ist an der Wahrnehmung von akutem Schmerz, Hyperalgesie und Allodynie beteiligt. N-Typ Calciumkanäle des schmerzverarbeitenden Systems wurden bisher gut untersucht – sie sind auf nozizeptiven Endigungen lokalisiert und bewirken in der Folge einer Aktivierung eine Ausschüttung der Neurotransmitter Substanz P und Glutamat.

<https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=80>

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Bei G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCR) handelt es um trimere Proteine, die bei einer Aktivierung eine intrazelluläre Signalkaskade auslösen können. Anhand der Eigenschaft des G-Proteins kann eine Einteilung in G_s-gekoppelte G-Proteine (stimulierend), G_i-gekoppelte G-Proteine (inhibierend) und G_q-gekoppelte G-Proteine (Phospholipase C/IP3/DAG Pathway) vorgenommen werden. Weiterhin gibt es zudem G_t-gekoppelte G-Proteine, welche bei dem Sehvermögen (Stäbchenzellen) eine Rolle spielen.

Unterscheidung von akuten und chronischen Schmerzen

Akute Schmerzen gehen meist auf eine Schädigung des Gewebes (durch Verletzung, Hitze u. a.) zurück. Prozesse, die bei einer akuten Gewebeschädigung ablaufen sind weitestgehend „automatisiert“. Bei diesem physiologischen Vorgang laufen autonome Prozesse, wie ein Anstieg des Blutdrucks und das Einsetzen eines Vermeidungsreflexes parallel und in unmittelbarem Zusammenhang mit der Schädigung ab (Chronischer Schmerz- Konzepte, Diagnostik und Behandlung, Paul Nilges & Anke Diezemann, 2018). Auch wenn die Prozesse sich hier sehr ähnlich sind, gibt es keinen „Standardschmerz“ bei identischen noxischen Reizen. Beispielsweise reicht die Spanne der Angaben von Patienten auf einer numerischen Ratingskala bei Hitzereizen über 45 °C von 4 bis 100 und verteilt sich kontinuierlich über die gesamte Skala (Fillingim, 2017). Akute Schmerzen sind zeitlich begrenzt und lassen sich üblicherweise gut mit den verfügbaren Analgetika behandeln. Chronischen Schmerzen dauern länger an (über 6 Monate), sind weniger gut zu therapieren und eine Ursache ist nicht immer identifizierbar. Bei chronischen Schmerzen können sehr viele Faktoren (Alter, Genetik, psychosoziale Faktoren, das Geschlecht etc.) zu der Pathogenese beitragen. Das Verständnis der Schmerzursache ist für eine effektive Schmerzbeurteilung und Behandlung essenziell und bildet die Grundlage für eine personalisierte und individuelle Schmerztherapie. Für die zukünftige Forschung ist es erforderlich, die Wechselwirkungen zwischen biologischen und psychosozialen Prozessen besser zu ergründen und gezieltere Therapiealternativen zu schaffen (Fillingim, 2017).

Periphere und zentrale Sensibilisierung

Komplexe Sensibilisierungsprozesse in peripheren (Schädigung in der Peripherie) oder zentralen Geweben (Schädigung im Gehirn oder Rückenmark) können bei chronischen Schmerzen zu pathologisch veränderten Expressionsprofilen von Rezeptoren, Neurotransmittern u. a. Molekülen führen. Die betreffenden Mechanismen werden je nach Lokalisierung des Geschehens als periphere und zentrale Sensibilisierung bezeichnet (CJ, 2004; R, 2015).

Periphere Sensibilisierung

Periphere Sensibilisierungen können aus veränderten Genexpressionen, atypischen Proteinexpressionen und pathologisch veränderten Phosphorylierungsmustern sowie Modellierungen von Ionenkanälen im peripheren Nervensystem resultieren, was potentiell zu einer Reduktion der Reizschwelle für einen nozizeptiven Reiz führt. Häufig wird das Geschehen durch eine Entzündung ausgelöst, welche mit einer Freisetzung diverser Entzündungs- und Schmerzfactoren einhergeht. Vor allem sind die Proteinkinase C (PKC), die Proteinkinase A (PKA), die Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), die ‚extracellular-signal regulated‘ Kinase (ERK), p38 und die c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) bei nozizeptiven Prozessen von Bedeutung. Induktionen von Signalkaskaden, die hier insbesondere bei Dauerstimulationen eine Rolle spielen, führen zu Phosphorylierungsprozessen von TRP-Kanälen (TRPV1-, TRPA1-Kanal) und Natriumkanälen (Nav1.7, Nav1.8 und Nav1.9). Die Folge kann eine reduzierte Aktivierungsschwelle, eine Änderung der Kinetik und auch die gesteigerte Einlagerung von Kanälen in die Zellmembran sein. Insgesamt kann es durch diese Prozesse zu einer gesteigerten Sensitivität gegenüber peripheren Stimuli kommen (CJ, 2004; CJ and Q, 2007; DB, PG and JD, 2013b).

Zentrale Sensibilisierung

Zentrale Sensibilisierungsprozesse betreffen insbesondere Veränderungen der Glutamat-/NMDA-Rezeptor-Signaltransduktion, Disinhibition, Glia-Neuron-Interaktionen und strukturelle Reorganisationen (A and CJ, 2009a; Al *et al.*, 2009; R and H, 2016). Glutamat ist ein wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter der chemischen Signalweiterleitung im Rückenmark. Dieser Neurotransmitter bindet postsynaptisch an AMPA- (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid),

NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat) und mGlu-Rezeptoren (metabotrope Glutamatrezeptoren) und führt zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran. Im Folgenden kommt es postsynaptisch zu einer Induktion von exzitatorischen postsynaptischen Potentialen (EPSP). Im folgenden Schritt strömen Calcium-Ionen in die Zelle und es kann zu einer Aktivierung von Proteinkinasen kommen, welche wiederum AMPA- und NMDA-Rezeptoren phosphorylieren, was neben anderen Funktionen auch die Empfindlichkeit für Glutamat erhöht (J and CJ, 2002; A and CJ, 2009b). Eine veränderte Aktivität von diversen Proteinkinasen (PKA, PKC, ERK) kann in der Folge zu einer Veränderung der Aktivität von Transkriptionsfaktoren, einer veränderten Genexpression (z.B. c-Fos, Cox-2, NK-1, TrkB) (A and CJ, 2009b) und einer langfristigen Modulation zentraler nozizeptiver Prozesse führen. Weiterhin kann es zu einer Hemmung inhibitorischer nozizeptiver Signalwege kommen. Diese Disinhibition kann indirekt ebenfalls zu einer gesteigerten Reizweiterleitung führen. GABAerge und glycinerge Interneurone kommen vermehrt innerhalb des Dorsalhorns vor und dämpfen auf physiologische Weise überschießende oder unphysiologische Reize. Eine Antagonisierung oder ein Funktionsverlust dieser Interneurone kann folglich zu einer gesteigerten Reizweiterleitung führen, wobei der genaue Mechanismus noch nicht abschließend geklärt ist (KA *et al.*, 2002; R and H, 2016).

Ursachen der Chronifizierung von Schmerzen

„Phenotype-switching“-Hypothese

Die genauen molekularen Mechanismen, die die molekulare Plastizität beeinflussen sind bisher wenig gut verstanden. Die „Phenotype switching“ Hypothese geht von einer Veränderung der A β -Fasern in DRG Neuronen aus, bei denen die neurochemischen Eigenschaften derart verändert werden, dass sich die elektrischen Eigenschaften bei der Übertragung von Reizen verändern (M, 2009). Unterstützt wird die These durch die Beobachtung, dass calcitonine gene-related peptide (CGRP), welches normalerweise in peptidergen Neuronen exprimiert wird, *de novo* in Populationen von A β -Fasern nach proximaler oder distaler „spinal nerve ligation“ (SNL) gebildet wird (CJ *et al.*, 2008; A *et al.*, 2013).

Remodelling sympathischer Nervenfasern

Es konnte gezeigt werden, dass sympathische postganglionäre Efferenzen nach einer Nervenverletzung in das umliegende Gewebe (Haut?) ausspreiten und in Form von pericellulären Strukturen die DRG Neurone umgeben (EM *et al.*, 1993; I, AC and A, 2000).

Denervierung sensorischer Axone

Bei einer Nervenverletzung kann es dazu kommen, dass benachbarte Afferenzen in die betreffenden denervierten Bereiche ausspreiten („Kollaterales Spreiten“) oder es kann zu einer Regeneration geschädigter Nerven kommen („Regenerative Plastizität“).

Remodelling spinaler Bahnen

Sofern berührungsempfindliche, niedrigschwellige mechanorezeptive Fasern (A β -Fasern), unter neuropathischen Bedingungen in oberflächliche Laminae terminieren, welche unter normalen Bedingungen noxische Informationen aus C-Fasern und/oder A δ nozizeptive Fasern erhalten, kann es zu einer erhöhten Aktivität in den spinalen Schmerzbahnen kommen. Zudem kann bei neuropathischen Zuständen eine Enthemmung (durch Verlust spinaler inhibitorischer Neurone) den Crosstalk zwischen Berührungs- und Schmerzkreisläufen fördern und zu einer erhöhten Aktivität in den spinalen Schmerzbahnen führen (Kuner and Flor, 2016).

Wie werden Schmerzen therapiert?

Akuten Nozizeptorschmerzen und Entzündungsschmerzen können in der Regel gut mit klassischen NSAID (Non-Steroidal-Anti-Inflammatory Drugs, auch als NSAR bezeichnet) wie Ibuprofen, Diclofenac oder Naproxen therapiert werden. Paracetamol ist aufgrund der geringen gastrointestinalen und kardiovaskulären Toxizität, die bei einer Therapie mit NSAIDs und Diclofenac auftreten kann, eine mögliche Alternative in der Schmerztherapie. Desweiteren wird das Pyrazolon-Derivat Metamizol bei starken Schmerzen und Fieber eingesetzt.

Bei neuropathischen Schmerzen sind die erwähnten Analgetika nicht (NSAID) bzw. nur bedingt (Opioide) wirksam. Mittel der ersten Wahl sind hier Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) und Antidepressiva (tricyclische Antidepressiva [TCA] sowie selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SSNRI]). Weiterhin werden die topisch angewendeten Wirkstoffe Capsaicin und Lidocain, sowie eine systemische Therapie mit Tramadol als Mittel der zweiten Wahl angewendet. Starke Opioide und subkutanes Botulinumtoxin werden als Mittel der dritten Wahl verwendet (NB *et al.*, 2015). Vergleichsweise weniger evidenzbasiert ist die Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Natriumkanalhemmenden Antikonvulsiva, NMDA-Rezeptor-Antagonisten und topischem Clonidin sowie die Kombination mehrerer Wirkstoffe bei neuropathischen Schmerzen (LE *et al.*, 2012; NB *et al.*, 2015). Bei neuropathischen Schmerzen wird in der Regel keine Schmerzfreiheit erzielt. Nur bei etwa der Hälfte der Patienten können die Schmerzen zufriedenstellend gelindert werden (AB and RH, 2009).

Im Folgenden werden die genannten Arzneistoffe ausführlich dargestellt.

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

Die analgetische, antientzündliche und antipyretische Wirkung der Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) beruht auf einer Hemmung der Cyclooxygenase-(COX)-1 und COX-2. Beide Isoformen katalysieren die Umwandlung der Arachidonsäure zu Prostaglandin H₂, welches im Anschluss durch Prostanoidsynthetasen und -isomerasen in bioaktive Prostanoiden umgewandelt wird. Durch die Bindung an spezifische Rezeptoren können diese wiederum zahlreiche Wirkungen hervorrufen

PGS Toxikologie und Umweltschutz
Toxnetz-Explorer Themenschwerpunkt: Schmerz

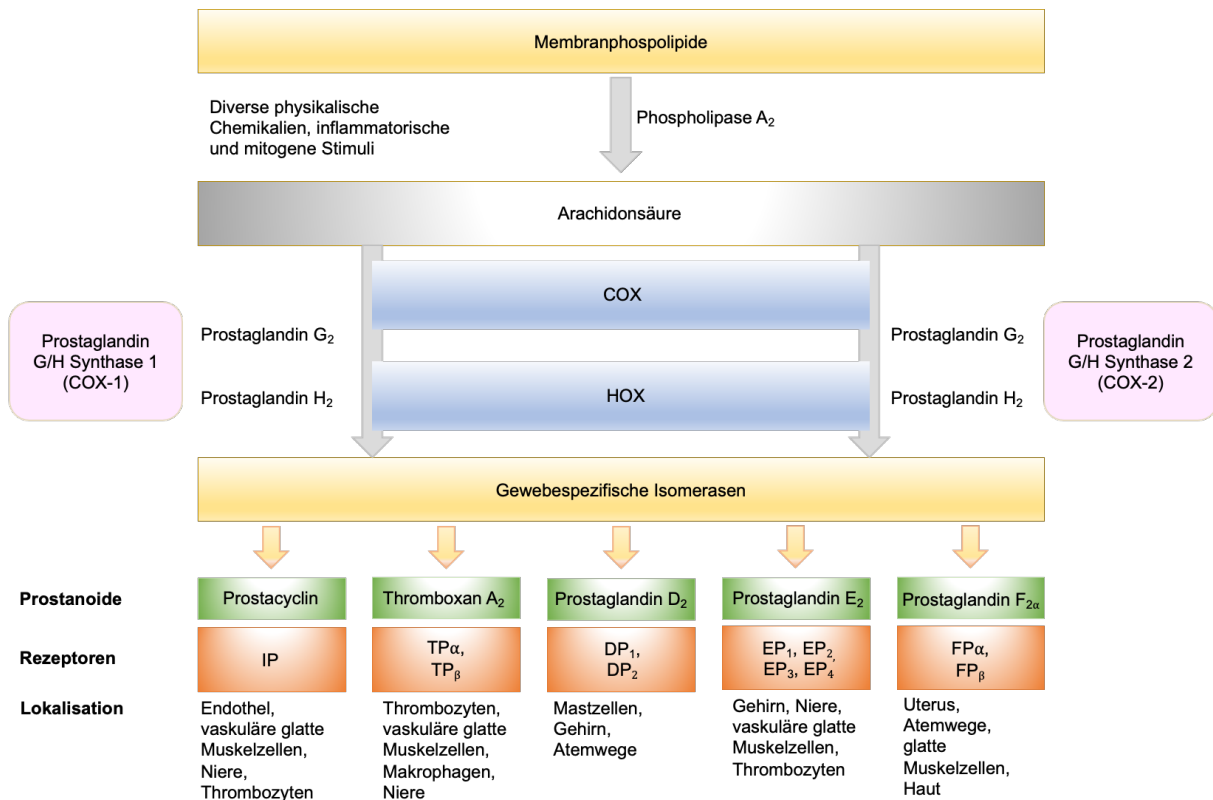


Abbildung 8: Wirkmechanismus von Cyclooxygenasen. Die Generierung von Arachidonsäure aus Membranphospholipiden wird durch die Phospholipase A₂ katalysiert. Das durch diese Umwandlung entstandene Molekül Prostaglandin G₂ ist die Ausgangssubstanz für alle anderen Prostaglandine und Thromboxane welche durch Synthetasen und gewebespezifische Isomerasen weiter prozessiert werden. Die entstehenden Prostanoide binden jeweils an ihre spezifischen Rezeptoren in bestimmten Geweben und lösen charakteristische Wirkungen aus. Modifizierte Abbildung in Anlehnung an FitzGerald et al., 2003 (FitzGerald, 2003).

Die COX-Isoformen COX-1 und COX-2 zeigen ein unterschiedliches Expressionsmuster. Während die COX-1 konstitutiv in Gliazellen des ZNS, in verschiedenen Geweben des Magens (Drüsenepithelzellen der Magenschleimhaut, der darunter liegenden *Lamina Propria* sowie glatten Muskelzellen), der Nieren (Epithelzellen des Sammelrohrs und interstitielle Zellen), in Thrombozyten sowie in Endothelzellen und glatten Muskelzellen der Blutgefäße exprimiert wird, kommt die COX-2 konstitutiv insbesondere in Neuronen des ZNS, Ganglienzellen des Meissner-Plexus und Epithelzellen des proximalen Nierentubulus vor (N et al., 2009). Die Cox-2-Expression wird insbesondere bei pathophysiologischen Situationen durch verschiedene Stimuli stark gesteigert. Auf diese Weise wird folglich auch die

Prostanoid-Synthese erhöht, die ebenfalls wesentlich an der Schmerzsensibilisierung und an Entzündungs- und Fieberreaktionen beteiligt ist (D *et al.*, 2009).

Gastrointestinale Toxizität der NSAID

Ein Problem der klassischen NSAID ist deren gastrointestinale Toxizität, die sich insbesondere bei längerfristiger Anwendung zeigt. Unter einer Langzeittherapie (über 3 Monate) treten bei mehr als 30% der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Im Gegensatz dazu ist eine kurzdauernde Therapie (unter sieben Tagen) offenbar mit keiner erhöhten gastrointestinalen Toxizität zu rechnen. Unter der Therapie kann es zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Reflux, Völlegefühl und Appetitlosigkeit kommen. Zudem können strukturellen Läsionen und Blutungen auftreten. Schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen wie Blutungen, Perforationen oder Obstruktionen sind selten und treten nur bei 1-1,5 % der Patienten auf. Durch eine ungünstige Verschiebung des Gleichgewichts von protektiven und schädigenden Faktoren zeigen die klassischen NSAIDs eine ausgeprägte gastrointestinale Toxizität, die jedoch je nach Substanz variiert. Die protektive Sekretion von alkalischem Schleim im Magen sowie die Produktion von Bikarbonat und die Förderung der Durchblutung für Regenerationsvorgänge zählen zu den physiologischen Schutzmechanismen des gastrointestinalen Traktes. Diese Mechanismen werden zu einem großen Teil über die Cox-1 und die Prostanoid-Produktion der E-Familie vermittelt (S, E and A, 2001; Takeuchi *et al.*, 2003). Das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen steigt mit der Dosis und der Länge der Therapie. Auch Vorerkrankungen (*Helicobacter pylori*-Infektionen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Ulcera) erhöhen das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen. Eine Comedikation von NSAID mit Glucocorticoiden, Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmern und Bisphosphonaten kann die gastrointestinale Toxizität bei einer NSAID-Therapie enorm steigern (F *et al.*, 2004; JM, 2016). Eine gleichzeitige Gabe von gastroprotektiven Substanzen wie Protonenpumpen-Inhibitoren und H₂-Antihistaminika kann die Toxizität wiederum stark verringern (JM, 2013).

Kardiovaskuläre Toxizität der NSAID

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass die Anwendung von COX-Hemmern zu kardiovaskulären Nebenwirkungen (Myokardinfarkt u.a.) führen kann. Insbesondere

die Mechanismen von Prostaglandinen im Gefäßsystem, im Herz und in den Nieren sind an der kardiovaskulären Toxizität der NSAIDs beteiligt. In den vaskulären Endothelzellen kommt es COX-2 abhängig zu einer Bildung von vasodilatierend wirkendem Prostacyclin. Prostacyclin ist ein Thromboxan Gegenspieler innerhalb des vaskulären Systems und hemmt zudem die Thrombozytenaggregation. Eine selektive COX-2-Hemmung führt daher zu einer Verschiebung des physiologischen Gleichgewichts auf die Seite des Thromboxans A₂, was zu einer gesteigerten Aggregation und der Proliferation von Gefäßmuskelzellen führt. Weitere Effekte von Prostacyclin sind eine Verhinderung der Adhäsion von Thrombozyten, Neutrophilen und Cholesterin an Gefäßwänden und (zusammen mit PGE₂) eine Induktion von Thrombomodulin, einem transmembranären Rezeptor in Endothelzellen. Die Bindung des Thrombomodulins an Thrombin führt zu einer Bildung eines Thrombomodulin-Thrombin-Komplexes, der Protein C aktivieren kann, welches zu einer Hemmung der Blutgerinnung führt. Prostacyclin wirkt daher in protektiver Weise der Entstehung einer Arteriosklerose und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse entgegen.

Im Herz zeigen COX-2 abhängig gebildete Prostaganoide eine antiarrhythmische Wirkung und in der Niere wird durch Prostaganoide die renale Durchblutung aufrechterhalten, was der Wirkung von Angiotensin II entgegenwirkt. Eine Hemmung von COX-1 und/oder COX-2 unterbindet diese physiologischen schützenden Funktionen, was potentiell zu einer Erhöhung des Blutdrucks und zu einer Natriumretention führen kann und die kardiovaskuläre Toxizität der NSAIDs vermittelt (T, S and GA, 2006; T, Y and GA, 2010).

Paracetamol und Metamizol

Paracetamol

Paracetamol ist eines der am häufigsten angewendeten Arzneimittel der Welt bei Schmerzen und Fieber. Paracetamol ist ein Prodrug und wird über eine zweifache Biotransformation in seinen aktiven Metaboliten (AM404) umgewandelt. Zuerst findet eine hepatische Deacetylierung zu Para-Aminophenol statt, das anschließend durch das im ZNS vorkommende Enzym Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) zu AM404 metabolisiert wird (ED *et al.*, 2005). AM404 vermag die COX und spannungsabhängige Ca_v3.2-Calciumkanäle zu inhibieren und stimuliert zudem TRPV1-Rezeptoren, was zentrale analgetische Effekte auslöst (ED *et al.*, 2005; DA *et al.*, 2013; N *et al.*, 2014).

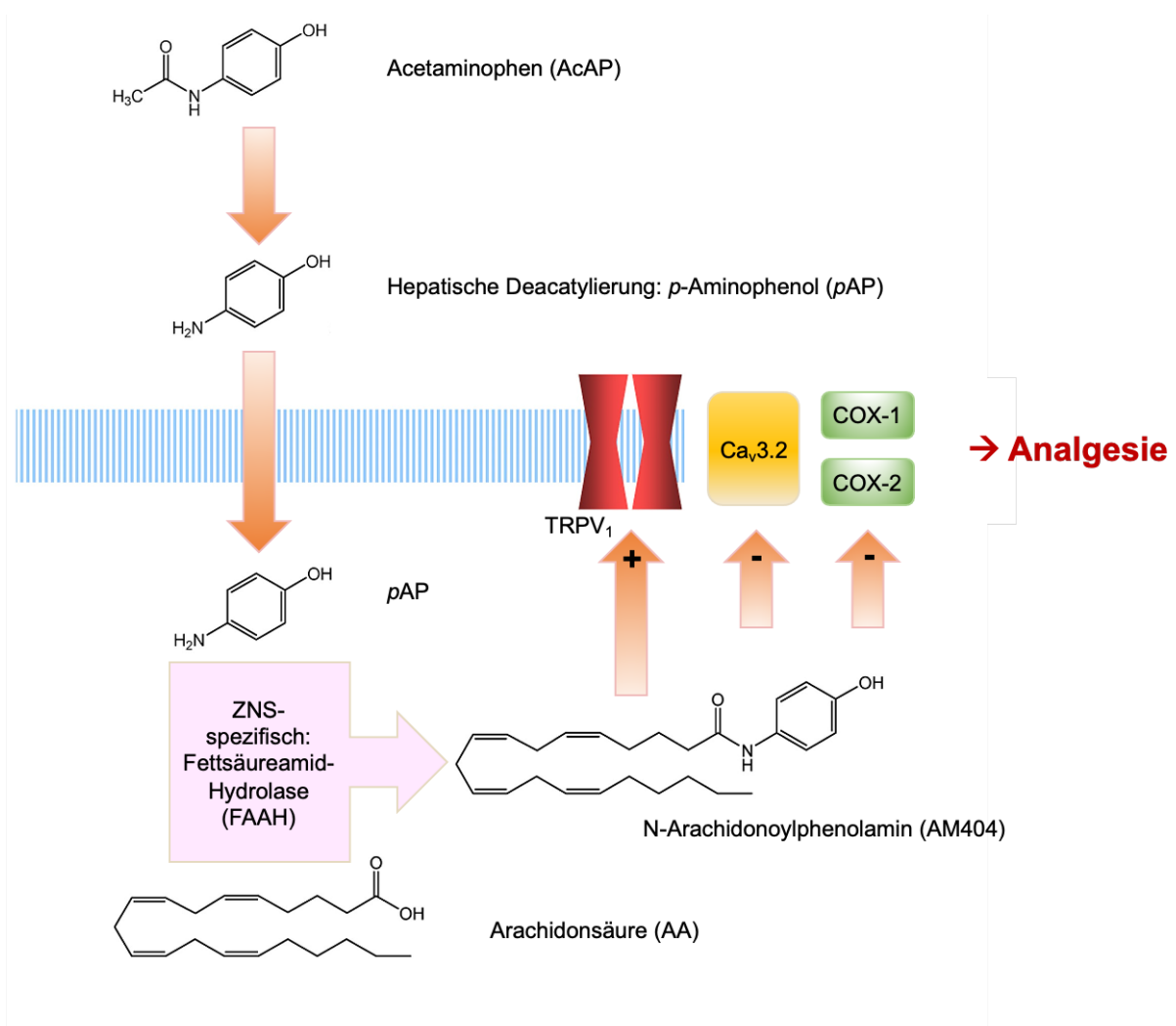


Abbildung 9: Wirkmechanismus von Paracetamol: Der Arzneistoffs Paracetamol (Acetaminophen) wird im ersten Schritt über eine hepatische Deacetylierung zu dem Stoffwechselprodukt p-Aminophenol umgewandelt und anschließend zentral unter Beteiligung des Enzyms Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) mit Arachidonsäure zu dem aktiven Metaboliten N-Arachidonoylphenolamin (AM404) konjugiert. In Folge kommt es zu einer verstärkenden Wirkung an TRPV1-Kanälen und einer Hemmung von Cav3.2 sowie COX-1 und COX-2, was die analgetische Wirkung von Paracetamol erklärt. Abbildung in Anlehnung an Mallet et al., 2010 (Mallet et al., 2010).

Eine Entgiftung von Paracetamol erfolgt in der Leber, wobei es zu einer Konjugation mit Glucuronsäure, Schwefelsäure, Cystein und Gluthation kommt. Ein geringerer Teil unterliegt einem oxidativen Metabolismus von CYP-Enzymen. Durch N-Hydroxylierungsreaktionen und Dehydratationen kann sich aus Paracetamol der stark hepatotoxische Metabolit N-Acetyl-benzochinonimin bilden. Bei ausreichender Kapazität der Glutathion-S-Transferase kann dieser Metabolit zu Mercaptursäure

detoxifiziert werden. Eine Erschöpfung der Enzymkapazität kann zu einer Anreicherung des toxischen Intermediärproduktes kommen, welches kovalente Bindungen mit nucleophilen Gruppen von Proteinen der Leber und Nieren eingehen kann (Steinhilber, Schubert-Zsilavec and Roth, no date). Paracetamol wirkt dosisabhängig hepatotoxisch und kann bei Erwachsenen durch eine Überdosierung zu tödlichem Leberversagen führen (*Mechanismus siehe Abbildung 10*).

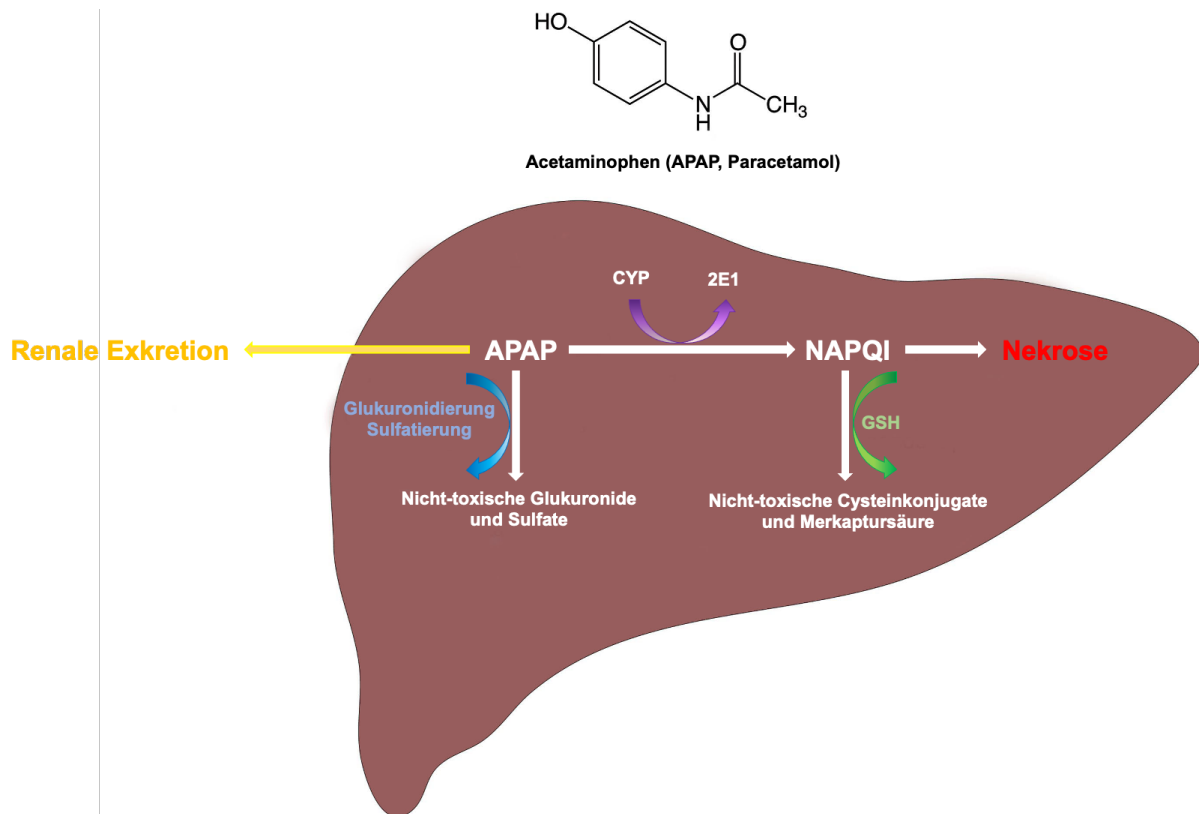


Abbildung 10: Entgiftungsmechanismus von Paracetamol durch die Leber. Sowohl bei einer Überdosierung als auch bei prädisponierten Personen kann so viel des toxischen Metaboliten NAPQI anfallen, dass es zu einer Erschöpfung der GSH-Speicher der Leber kommt und kovalente Bindungen mit Leberproteinen eingegangen werden, was zum Zelluntergang führt (Nekrose). GSH: reduziertes Glutathion; NAPQI: N-Acetylchinonimin.

Insbesondere bei Kindern ist eine gewichtsbezogene Dosierung wichtig. Es sollte darauf geachtet werden, dass einzelne Dosen von 10-15 mg/kg Körpergewicht in einem Mindestabstand von 6 Stunden nicht überschritten werden und die maximale Tagesdosis auf 20-50 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten wird (Niehues, 2013). Die analgetische Wirkstärke von Paracetamol ist relativ gering und insbesondere die

Hepatotoxizität stellt ein großes Problem in der Therapie dar, weshalb der Stellenwert von Paracetamol aktuell in Frage gestellt wird (K, B and G, 2015). Aufgrund langjähriger Erfahrung wird Paracetamol bis heute als Mittel der Wahl bei Fieber und Schmerzen während der Schwangerschaft und Stillzeit verwendet (K *et al.*, 2013). Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass eine Paracetamolanwendung während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von ADHS und Autismus assoziiert sein könnte (CB *et al.*, 2016).

Metamizol

Metamizol besitzt eine starke analgetische und antipyretische Wirkung, wirkt jedoch wenig antiphlogistisch. Der Wirkstoff wird bevorzugt bei starken Schmerzen und Fieber eingesetzt. Bemerkenswert ist die spasmolytische Wirkung von Metamizol, die das Indikationsgebiet um eine Anwendung zur Schmerztherapie bei Koliken erweitert. Der genaue Mechanismus ist nicht abschließend geklärt. Metamizol ist nach oraler Gabe zu 85% bioverfügbar. Es wird durch schnelle Hydrolyse zu 4-Methylaminoantipyrin (MAA) umgewandelt, welches wiederum zu 4-Aminoantipyrin (AA) und 4-Formylaminoantipyrin (FAA) metabolisiert wird (Levy, Zylber-Katz and Rosenkranz, 1995). Ein Teil der analgetischen Wirkung wird über eine agonistische Bindung am Cannabinoid-Rezeptor Typ 1 (CB₁) ausgelöst. In Folge dessen kommt es u. a. zu einer Hemmung von TRPV1-Kanälen und einer Hemmung des TRPV1 vermittelten Calciumeinstroms, was einen Teil der analgetischen Wirkung ausmacht (*siehe Abbildung 11*). 2015 wurde weiterhin aufgeklärt, dass auch die Bindung an den TRPA1-Rezeptor einen Teil der analgetischen Wirkung des Metamizols induziert (Rogosch *et al.*, 2012). Es wird zudem vermutet, dass es durch Metamizol zu einer zentralen COX-3-Hemmung kommt, was eine Inhibition der Prostaglandinsynthese im Rückenmark initiiert und die Sensivität von Nozizeptoren gegenüber Schmerzmediatoren reduziert (Rogosch *et al.*, 2012).

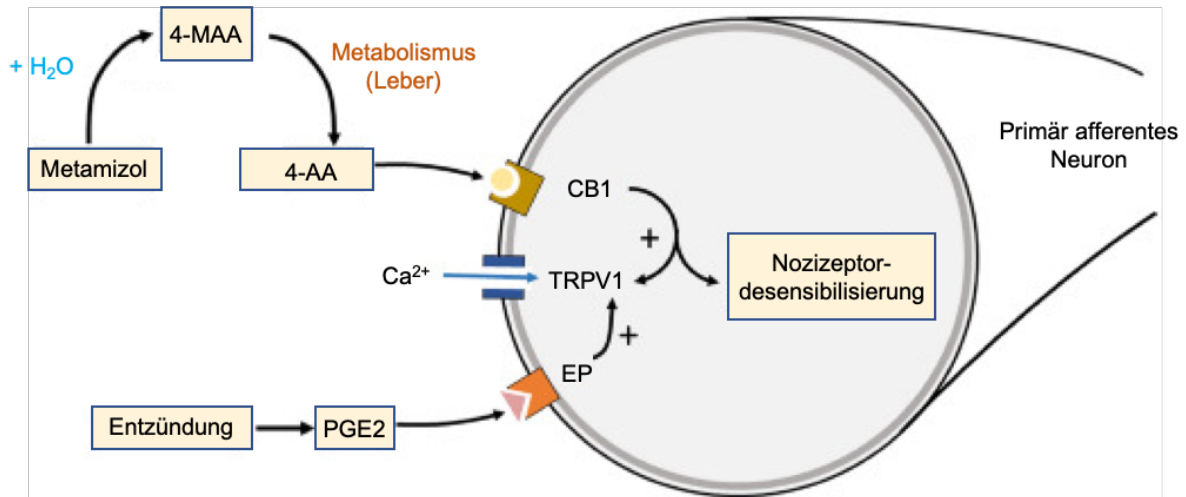


Abbildung 11: Wirkmechanismus von Metamizol. Die Wirkung von Metamizol wird über verschiedene Mechanismen vermittelt. Durch eine agonistische Bindung von 4-AA an den CB₁-Rezeptor kommt es zentral zu einer Nozizeptordesensibilisierung. Zudem tragen auch die CB₁-Rezeptor-vermittelte Hemmung von TRPV1-Kanälen und eine Inhibition des TRPV1 vermittelten Ca²⁺-Einstroms zu der nozizeptiven Wirkung von 4-AA bei (Goncalves dos Santos et al., 2020). Modifizierte Abbildung, in Anlehnung an Dos Santos et al., 2020. 4-MAA: Methylaminoantipyrin; 4-AA: 4-Aminoantipyrin; CB₁: Cannabinoid-Rezeptor 1; TRPV1: Transient receptor potential vanilloid 1; EP: Prostaglandin-E-Rezeptor.

Ein Risiko der Metamizolanwendung besteht in der Entwicklung einer Agranulozytose, weshalb 1987 alle Metamizol-haltigen Kombinationspräparate vom Markt genommen wurden und die Monopräparate der Rezeptpflicht unterstellt sowie das Indikationsspektrum eingeschränkt wurde (Arzneiverordnungsreport 2016).

Opiode

Die Anwendungsgebiete von Opioiden umfassen die Therapie moderater bis starker akuter Nozizeptorschmerzen. Bei chronisch-entzündlichen oder neuropathischen Schmerzen sind Opiode jedoch oft wenig effektiv oder wegen unerwünschter Nebenwirkungen limitiert. Opiode sind Agonisten an Opioidrezeptoren (μ , κ , δ), wobei insbesondere die μ -Opioidrezeptoren für die analgetischen Effekte von Bedeutung sind. Opioidrezeptoren sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren, die in Neuronen-Populationen des peripheren und zentralen Nervensystems exprimiert werden. Eine Aktivierung durch einen Agonisten führt über ein inhibitorisches G_{i/o}-Protein zu einer Hemmung der Proteinkinase A, was zu einer Aktivierung von hyperpolarisierenden Kaliumkanälen und einer Hemmung von spannungsabhängigen Calciumkanälen führt.

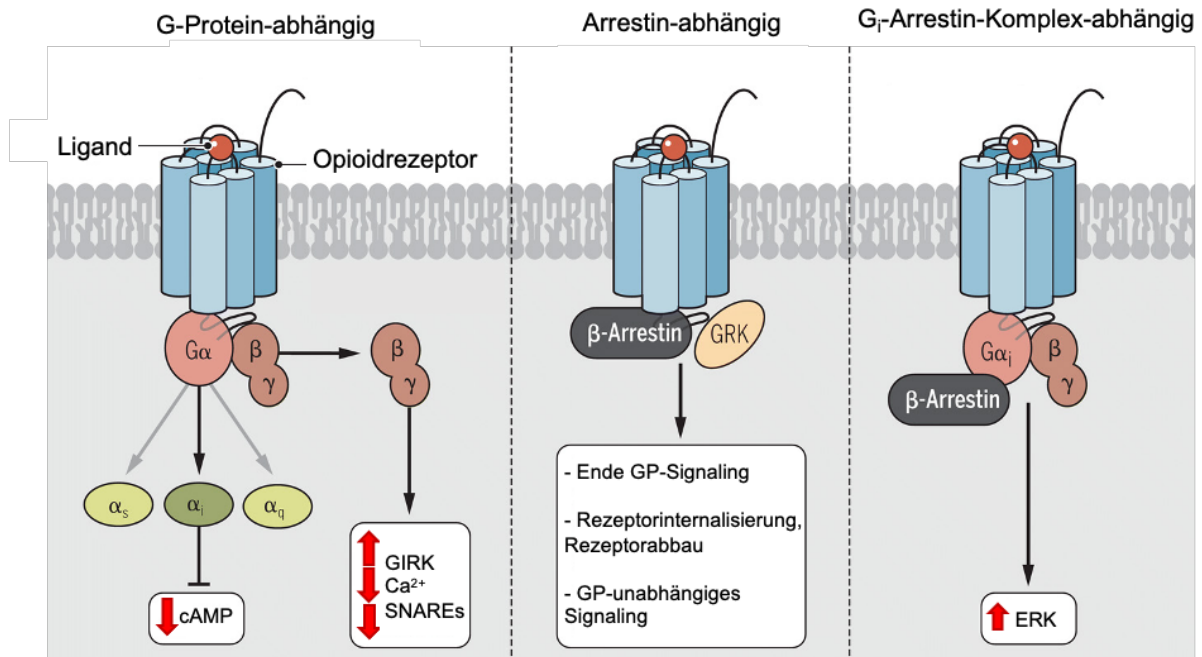


Abbildung 12: Wirkmechanismus von Opioiden. Links: Eine agonistische Opioid-Bindung an den Opioidrezeptor führt über ein G_i-gekoppeltes-G-Protein zur Senkung von cAMP. Damit wird der Calcium-Einstrom vermindert und es kommt zu einer geringeren Transmitterfreisetzung, einer Reduktion von SNAREs und der Aktivierung von GIRK Kanälen. Die Opioid-Effekte des μ₁-Rezeptors umfassen Analgesie, Sedierung, Hypothermie, Euphorie, Miosis und Abhängigkeit. Mitte: β-Arrestin ist ein Protein, das die Aktivität von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) reguliert. Die Arrestin-Bindung blockiert die weitere Signalübermittlung durch G-Protein-vermittelte Rezeptoren und induziert eine Internalisierung der gebundenen Rezeptoren durch Endozytose. Die Signalübertragung wird so auf alternative, G-Protein-unabhängige Wege, umgeleitet. Rechts: Das Gα_i-Protein und β-Arrestine können miteinander interagieren und einen Komplex formen. In der Folge kommt es zu einem vermittelten Aktivierung von weiteren Signalwegen wie beispielsweise dem ERK-Signalweg. Abbildung modifiziert in Anlehnung an Che et al., 2021 (Che et al., 2021).

β-Arrestin und andere Modulatoren haben ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion der Opioidrezeptoren. Eine Aktivierung von μ-Opioidrezeptoren vermittelt sowohl die gewünschte analgetische Wirkung, als auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) wie Obstipation, Atemdepression, Übelkeit, Sedierung, Blutdrucksenkung sowie die Gefahr einer Toleranzentwicklung und Abhängigkeit. Auch diverse andere Wirkungen sind auf verschiedene Organsysteme sind möglich (siehe Abbildung 13).

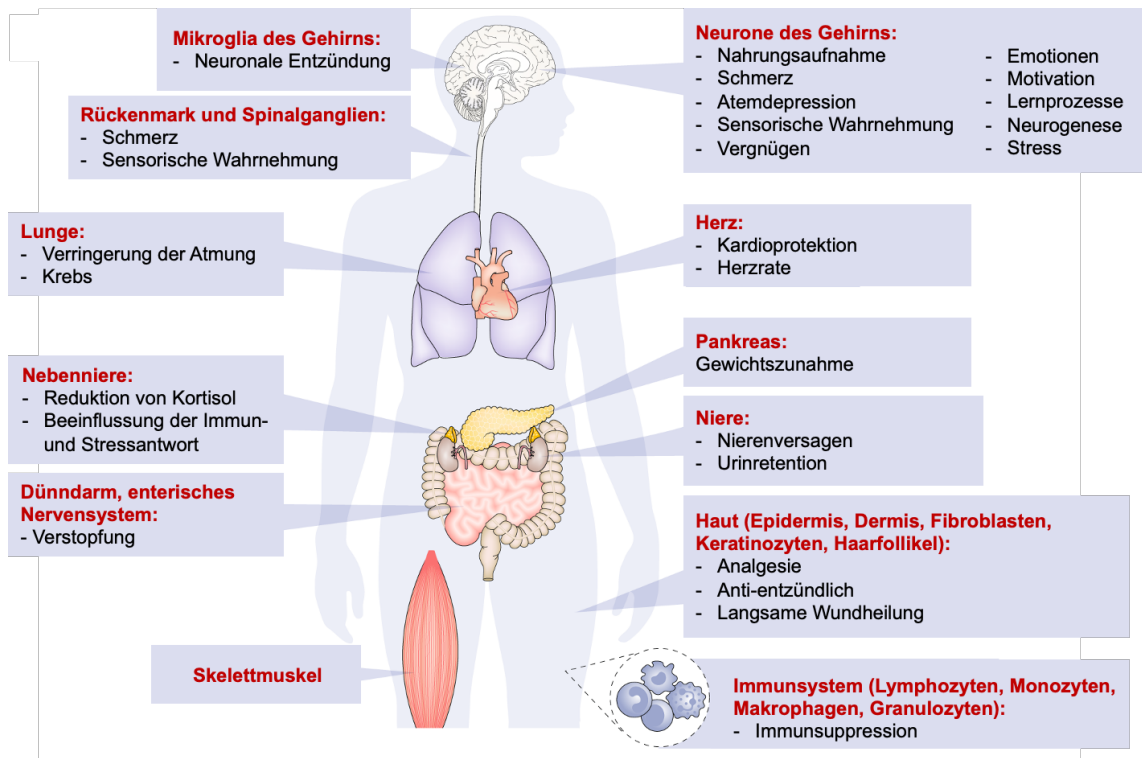


Abbildung 13 Nebenwirkungen von Opioiden: Opioide haben diverse zentrale und periphere Nebenwirkungen, die anhand dieser Abbildung gezeigt werden. Abbildung von Kibaly et al., 2019 (Kibaly et al., 2019).

Es wird zwischen schwachen und starken Opioiden unterschieden. Zu den schwachen Opioiden zählen unter anderem die Wirkstoffe Codein, Dihydrocodein, Tilidin/Naloxon und Tramadol. Codein hat selbst nur eine geringe Affinität zu dem μ -Opioidrezeptor, wird jedoch über einen CYP2D6-Metabolismus zu Morphin bioaktiviert. Die Umwandlung über CYP2D6 unterliegt einem ausgeprägten Polymorphismus. Etwa 10 % der Bevölkerung können Codein nur sehr langsam metabolisieren (poor metabolizer) und verspüren somit eine reduzierte analgetische Wirkung. Etwa 3 % der nordeuropäischen Bevölkerung hingegen zeigen eine beschleunigte Metabolisierung. Bei diesen Schnellmetabolisierern ergibt sich ein erhöhtes Risiko für eine Morphin-Intoxikation. Hier stellt insbesondere eine mögliche Atemdepression eine Gefahr für die Anwender dar. Insbesondere bei Kindern kann es zu schweren Komplikationen kommen, wobei auch Todesfälle möglich sind. Daher wurde 2015 die Zulassung eingeschränkt: Heute ist Codein bei Kindern unter zwölf Jahren kontraindiziert und darf

zwischen zwölf und achtzehn Jahren nur noch angewendet werden, sofern keine Atembeschwerden bestehen (JC and J, 2015).

Die starken Opioide umfassen Wirkstoffe wie Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Tapentadol, Buprenorphin, Methadon, Piritramid, Fentanyl und Fentanyl-derivate. Tilidin befindet sich als fixe Kombination mit dem μ -Opioidrezeptor-Antagonisten Naloxon im Handel. Das Prodrug Tilidin wird nach peroraler Einnahme bei der ersten Leberpassage in den μ -Opioidrezeptor-Agonisten Nortilidin umgewandelt, wobei der Antagonist Naloxon gleichzeitig in einen inaktiven Metaboliten abgebaut wird. Bei einer (missbräuchlichen) intravenösen Anwendung würde die Wirkung des Antagonisten überwiegen, was einem Missbrauch entgegenwirken soll.

Tramadol verfügt über einen kombinierten Wirkmechanismus. Als Opioid vermittelt es einen Teil seiner analgetischen Wirkung über die agonistische Bindung seines Metaboliten O-Desmethyltramadol (M1) an Opioid-Rezeptoren. Zudem hemmt Tramadol die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt, wobei insbesondere die daraus resultierende Änderung der Noradrenalin-Konzentration zur Analgesie beiträgt. Auch andere Proteine, wie G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und Ionenkanäle scheinen Targets von Tramadol zu sein (K, J and Y, 2015).

Tapentadol ist eine Weiterentwicklung des Tramadols und wurde 2010 in Deutschland zugelassen. Tapentadol wirkt durch einen synergistischen, dualen Wirkungsmechanismus. Es ist ein Agonist am μ -Opioidrezeptor und hemmt zudem die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt. Die Wirkstärke von Tapentadol ist mit der von Morphin oder Oxycodon vergleichbar, zeigt jedoch ein klinisch besseres Verträglichkeitsprofil (C *et al.*, 2009).

Während sich die Verordnung von nicht-opioiden Analgetika um 30% reduzierte, wird mittlerweile die dreifache Menge an Opioiden verordnet (Arzneiverordnungsreport 2016). Insbesondere in den USA haben die Verschreibungen von Opioiden bei Nichttumorschmerzen stark zugenommen und machen etwa 90% aller Opioidverordnungen aus (MD *et al.*, 2008). In diesem Zusammenhang hat sich in den vergangenen Jahren auch die Zahl von Intoxikationen durch starke Opioide in den USA beträchtlich erhöht. Heute steht die Opioidtherapie wieder verstärkt in der Kritik und das Nutzen-Risiko-Verhältnis soll bei Verordnungen stärker untersucht werden. Angaben des Centers for Disease Control zur Folge wurden in den USA im Jahr 2014

ca. 47.000 Todesfälle durch ärztlich verordnete Opioiden gezählt (US drug overdose deaths: a global challenge, 2016b).

Behandlung neuropathischer Schmerzen

Gabapentinoide

Gabapentinoide sind strukturell gesehen GABA-Derivate, welche jedoch keine Affinität zu GABA_A- oder GABA_B-Rezeptoren besitzen und somit nicht GABAerg wirken. Die schmerzlindernde Wirkung entsteht durch eine Bindung an die $\alpha_2\delta$ -Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen und der damit gehemmten Weiterleitung exzitatorischer Signale. Die $\alpha_2\delta$ -Untereinheiten werden insbesondere im zentralen Nervensystem (*Cortex, Cerebellum, Hippocampus, Putamen* und Hinterhorn des Rückenmarks) exprimiert. Anhand von Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass es nach einer peripheren Nervenverletzung zu einer massiven Expression der $\alpha_2\delta$ -Untereinheiten in sensorischen Neuronen kommt, was wahrscheinlich eine gesteigerte Glutamat-Freisetzung und verstärkte Schmerz-Weiterleitung im Hinterhorn des Rückenmarks zur Folge hat. Daher ist es nachvollziehbar, dass die $\alpha_2\delta$ -Untereinheiten wahrscheinlich stark an der Entstehung neuropathischer Schmerzen beteiligt sind und dass eine Hemmung durch Gabapentinoide die neuropathische Schmerzweiterleitung reduzieren kann (CY *et al.*, 2006; CS *et al.*, 2009, 2010). Nebenwirkungen der Gabapentinoide sind zentralnervöse Störungen (Somnolenz, Schwindel), Verhaltensauffälligkeiten (Feindseligkeit, Denkstörungen, Angst), Leukopenie, Infektionen, GI-Störungen, Arthralgie, Myalgie, Impotenz, periphere Ödeme, eine Steigerung des Appetits und Gewichtszunahme.

TCA

Als Mittel der ersten Wahl werden bei neuropathischen Schmerzen auch TCA (eingesetzt werden v.a. Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin und Desipramin) sowie SSNRI wie Duloxetin eingesetzt. Die Wirkung beider Antidepressiva-Klassen basiert darauf, dass sie in großem Ausmaß die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt hemmen (H, H and S, 2015).

PGS Toxikologie und Umweltschutz
Toxnetz-Explorer Themenschwerpunkt: Schmerz

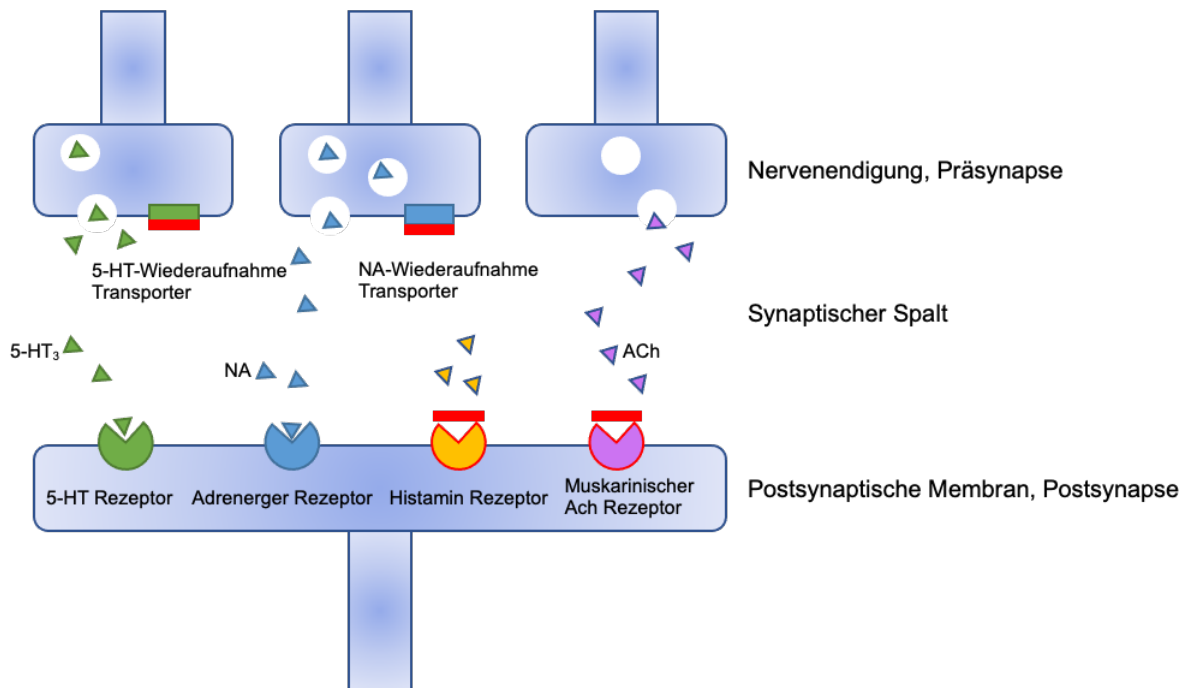


Abbildung 14: Dargestellt ist der stark vereinfachte Wirkmechanismus von Trizyklischen Antidepressiva (TCA), welche eine antidepressive und schmerzhemmende Wirkung zeigen. Sie hemmen zentral die Wiederaufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT₃). Des Weiteren blockieren sie Histamin- und Acetylcholinrezeptoren (ACh-R). Modifizierte Abbildung in Anlehnung an Aswal et al., 2018 (Aswal, Singh and Kamarapu, 2018).

Die analgetische Wirkung von Antidepressiva bei neuropathischen Schmerzen ist bisher nicht vollständig geklärt. Die aktuelle Studienlage zeigt jedoch, dass TCA zu einer Internalisierung und Herabregulation α_2 -adrenerge-Rezeptoren im synaptischen Spalt führt, was eine Teilerklärung für deren analgetische Wirkung darstellen könnte (C et al., 2011). Weiterhin werden die Proteine RGS-4 (Regulator of G-Protein Signaling) und RGS9-2 als mögliche Angriffspunkte von Antidepressiva diskutiert (V et al., 2015). TCA zeigen ihre analgetische Wirkung oft bereits bei Dosierungen, die unterhalb der einer antidepressiven Therapie liegen. Sie sind insbesondere bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie, bei partiellen Nervenläsionen oder bei postherpetischer Neuralgie indiziert. Desweiteren ist Duloxetin zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie zugelassen (Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen, Deutsches Ärzteblatt, 2009). Bei einer TCA-Therapie kommt es häufig zu anticholinergen Nebenwirkungen, wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Obstipation u. a., wobei auch zentralnervöse und kardiovaskuläre Nebenwirkungen sowie eine verminderte Libido und eine

Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme möglich sind. Das SSRI Duloxetin zeigt zwar eine bessere Verträglichkeit, jedoch kann es auch unter einer Duloxetintherapie zu GI-Nebenwirkungen, Sedierung oder sexueller Dysfunktion kommen (NB *et al.*, 2013).

Capsaicin-Wirkstoff-Pflaster

Bei Therapieversagen kann die topische Anwendung eines hochdosierten 8%igen-Capsaicin-Wirkstoff-Pflasters zu einer schnellen und teils über Monate anhaltenden Analgesie führen (PL, 2010). Capsaicin bindet an den TRPV1-Rezeptor, der in Subpopulationen sensorischer Neurone exprimiert wird und normalerweise durch endogene Liganden (Protonen, Anandamid, ungesättigte Produkte des Lipoxygenasestoffwechsels, Hitzereize >43°C) aktiviert wird (S and C, 2009; FT *et al.*, 2012).

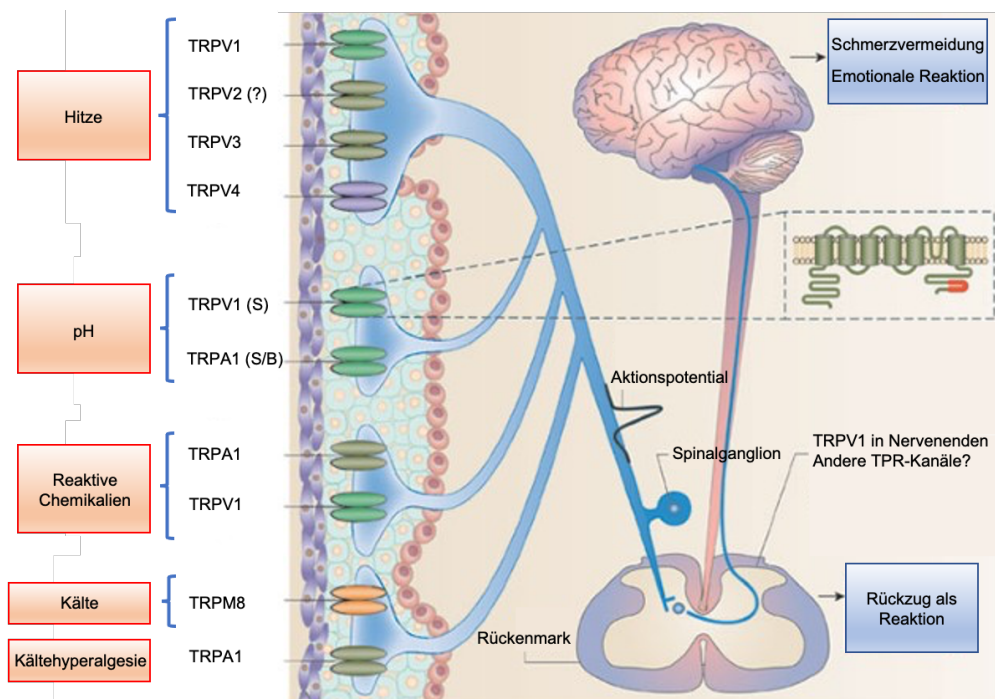


Abbildung 15: Der TRPV1-Rezeptor ist ein Ionenkanal in den sensorischen Nervenzellen des zentralen und peripheren Nervensystems, welcher für die Wahrnehmung von potentiell gewebeschädigenden Reizen (Hitze, pH, reaktive Chemikalien, Kälte) für die Generierung von Schmerzen verantwortlich ist. Abbildung modifiziert in Anlehnung an Moran *et al.*, 2011 (Moran *et al.*, 2011).

Eine Agonisierung des TRPV1-Kanals durch Capsaicin führt zu einem starken Einstrom von Calciumionen in sensorische Neurone, was zu einer Aktivierung von Proteasen führt. Jene Enzyme bewirken eine Defunktionalisierung und Denervierung der TRPV1-positiven Fasern, die jedoch innerhalb weniger Wochen wieder bei Schonung regenerieren können (WR *et al.*, 2010; P and K, 2011). Da die Capsaicin-Applikation mit starken lokalen Schmerzen verbunden ist, wird die Behandlung unter Lokalanästhesie durchgeführt. Der Therapieerfolg ist offenbar umso besser, je kürzer die Schmerzdauer ist (C and ML, 2013; CG and ML, 2014).

Lidocain-Pflaster

Als topische Therapieoption stehen Lidocain-Pflaster zur Verfügung. Lidocain blockiert spannungsabhängige Natriumkanäle. Studien zeigten eine Wirksamkeit von 5%igem Lidocain-Pflaster bei der postzosterischen Neuralgie sowie anderen fokalen Neuropathien und bei der diabetischen Polyneuropathie. Die systemische Resorption ist gering, weshalb systemische Nebenwirkungen und Interaktionen nur sehr selten auftreten. Mögliche Nebenwirkungen zeigen sich daher meistens in Form von lokalen Hautreaktionen (Erythem, Bläschenbildung) (T *et al.*, 2003; A and R, 2008).

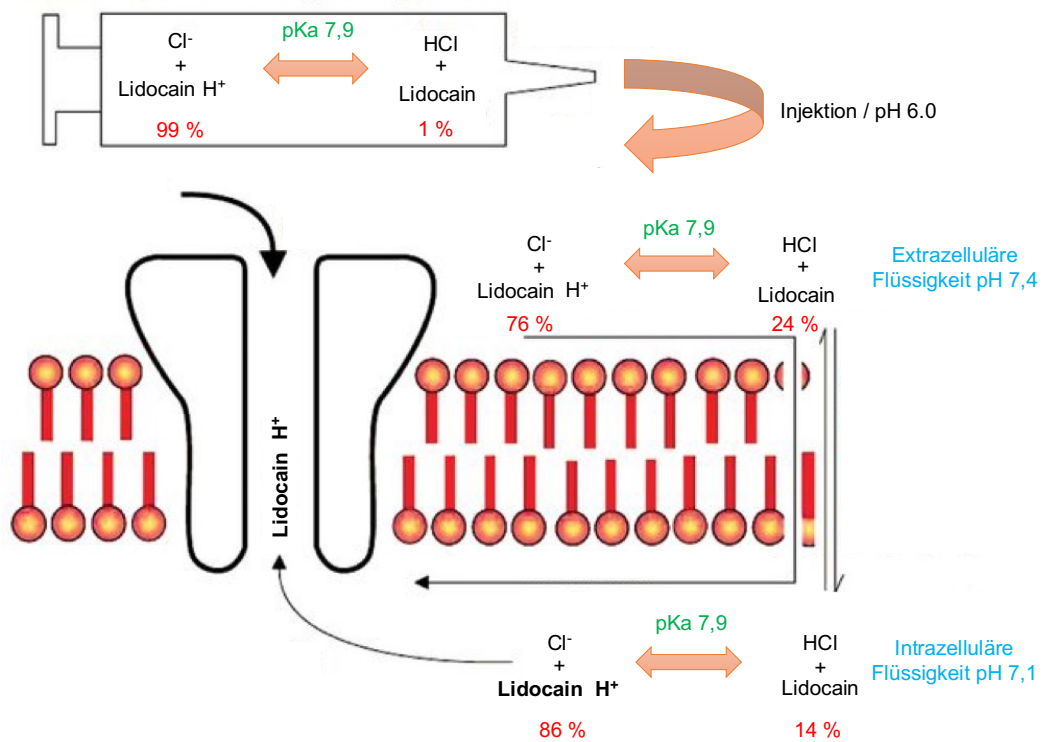


Abbildung 16: Wirkmechanismus von Lidocain. Das Säureamid Lidocain wirkt über eine pH-abhängige Blockade von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen hemmend auf die Auslösung von Schmerzreizen. Es passiert in deprotonierter Form die Zellmembran und greift in protonierter Form die Bindungsstelle an der Natriumkanalpore an. Modifizierte Abbildung in Anlehnung an Abbildung 33.2 <http://aneskey.com/local-anaesthetic-agents-2/> (Local anaesthetic agents | Anesthesia Key, no date)(12/2021).

Botox

Botox (Botulinumneurotoxin aus *Clostridium botulinum*) wird ebenfalls in der Schmerztherapie eingesetzt. Als medizinisches Therapeutikum zeigte das Toxin bisher hauptsächlich in der Therapie Fokaler Dystonie, Spastik und bei chronischer Migräne eine schmerzlindernde Wirkung, mittlerweile wird es jedoch auch als Mittel der dritten Wahl in der Behandlung neuropathischer Schmerzen verwendet (MA and S, 2012). Als Arzneimittel wird es lokal intramuskulär gespritzt. Die Wirkung tritt innerhalb einiger Tage ein und halten in der Regel drei bis sechs Monate an. Botulinumneurotoxin hemmt die präsynaptische Freisetzung von Acetylcholin (Ach) aus cholinergen Nervenendigungen und blockiert dadurch die neuromuskuläre Reizübertragung an der motorischen Endplatte. Die Muskelkontraktion wird gehemmt

und der Muskel zeigt eine schlaffe Lähmung. Botulinumtoxin spaltet das Protein SNAP-25 (synaptosomal-associated protein 25 kDa), welches eine zentrale Rolle bei der Exozytose spielt. Dadurch kommt es zu einer Verhinderung der Freisetzung von Ach aus Vesikeln. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Einstichstelle und Kopfschmerzen. Sehr selten sind jedoch auch schwere Nebenwirkungen möglich (Anaphylaxie).

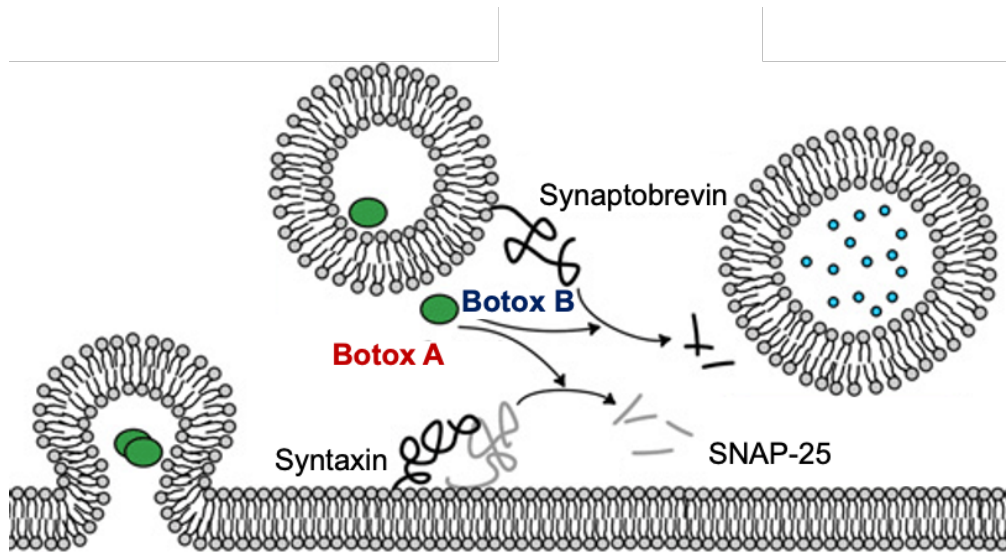


Abbildung 17: Die Wirkung von Botox beruht auf einer irreversiblen Hemmung der Acetylcholinausschüttung aus den cholinergen Nervenendigungen und führt somit zu einer Lähmung der Skelettmuskulatur. Der SNARE-Komplex (Synaptobrevin, SNAP-25 und Syntaxin) ist eigentlich an der Exocytose beteiligt. Durch Botox kommt es zur Proteolyse dieses Komplexes, sodass es in der Folge zu einer Hemmung der Ausschüttung von Vesikeln (ACh) in den synaptischen Spalt kommt. Abbildung von Craik et al., 2011 (Craik, Page and Madison, 2011)

Aktuelle Forschung in der Schmerztherapie

Neben einer ungenügenden Wirksamkeit der vorhandenen Schmerztherapeutika kommt es bei vielen Wirkstoffen zu (therapielimitierenden) Nebenwirkungen. Es besteht somit ein großer Bedarf an innovativen Therapiemöglichkeiten und neuen Arzneistoffen. Neben den bestehenden Therapieoptionen gewinnen insbesondere neue Targets wie TRPV1-Rezeptoren, Zytokinrezeptoren, Neuropeptidrezeptoren, Glutamatrezeptoren, sowie Natrium- und Calciumionenkanäle an Bedeutung. Aber auch andere Ansätze wie das von dem europäischen Forschungsrat unterstützte Projekt NANOHEDONISM, in dem es um die Schmerzbehandlung mittels Nanotechnologie geht oder das Projekt TargetCaRe welches die Knorpelregeneration als eine Behandlungsmöglichkeit für die Behandlung von chronischen Rückenschmerzen und Osteoarthrose untersucht sind interessante Ansätze für eine moderne Schmerztherapie (cordis.europa.eu).

Medizinische Verwendung von Tiergiften in der Schmerztherapie

Durch einen enormen Evolutionsdruck kam es innerhalb des Tierreichs zu einer facettenreichen Entwicklung verschiedener Toxine als Jagd- und Verteidigungsgifte. Die Gruppen der verschiedenen Toxine sind dabei sehr heterogen. Diese sehr alten evolutionären Strategien mit ihren ausgeklügelten Wirkmechanismen macht sich der Mensch heute in der Medizin zu Nutze und verwendet sie als biochemisch höchstwirksame Waffen gegen verschiedene Erkrankungsformen – neben anderen Therapien in der Behandlung von Schmerzen. Während man akute Schmerzen sehr gut mit vorhandenen Schmerzmedikamenten in den Griff bekommt, ist die Therapie von chronischen Schmerzen immer noch eine Herausforderung. In diesem Bereich der Schmerztherapie besteht weiterhin ein großer Bedarf an der Erforschung von neuen und innovativen Therapiestrategien. In der Schmerztherapie mit Tiergiften sind insbesondere Toxine aus Schlangen, Spinnen, Skorpionen, Nesseltieren, diversen Meerestieren, Gliederfüßern und Schnecken bisher im Fokus der Schmerzforschung. Auch das Botulinumtoxin, welches aus dem anaeroben Bakterium *Chlostridium botulinum* gewonnen wird, findet eine Verwendung in der Schmerzforschung. Die Wirkungsmechanismen der Toxine sind dabei zum Teil ähnlich wie die Mechanismen, die bereits in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen angewendet werden. Allerdings sind die vorhandenen Wirkstoffe zum Teil nicht ausreichend wirksam und/oder mit Therapie-limitierenden Nebenwirkungen behaftet. In der Regel greifen die Toxine an spezifischen Untereinheiten von Na⁺-, Ca²⁺-, K⁺- und Cl⁻-Kanälen an (u. a. Na_v-Kanäle wie Na_v1.1 und Na_v1.7, ASICs, TRPV1-Kanäle, μ-Opioid- und P2X3-Rezeptoren) oder interagieren mit anderen Proteinen oder Enzymen von Lebewesen. Die Intention der Erforschung verschiedener Toxine ist es, deren Wirkmechanismen genau zu eruieren und ggf. besser verträgliche Therapiealternativen für Schmerzpatienten zu schaffen.

Toxine aus Schlangen

Schlangen haben komplexere Zusammensetzungen ihrer Toxingemische als Spinnen, Skorpione und Schnecken (Zelanis and Keiji Tashima, 2014). In dem gefährlichen Toxincocktail werden die pharmakologischen Effekte durch eine Mischung von großen Proteinen und Peptiden vermittelt, welche eine große Bandbreite an pharmakologischen und toxikologischen Effekten vermitteln (Zhang, 2015). Typischerweise bestehen die Gifte aus 50-200 Komponenten, wobei die Proteinfamilien in multiplen Proteinformen und Isoformen vorliegen können (Vonk *et al.*, 2011; Slagboom *et al.*, 2017; Tasoulis and Isbister, 2017). Die pharmakologischen Effekte belaufen sich hauptsächlich auf hämotoxische, neurotoxische und zytotoxische Effekte (WHO, 2010). Die pharmakologisch interessantesten Toxine sind die PLA2s (Phospholipasen A₂), SVMPs (Snake Venom MetalloProteinases), SVSOs (Snake Venom Serine Proteinases) und 3FTXs (Three-Finger Toxins). Interessanterweise sind einige PLAs, SVSPs und SVMPs an der Modulation von Schmerzsignalwegen (Bohlen *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2017) sowie an Schmerzsensibilisierungsprozessen durch diverse inflammatorische Mediatoren (Zychar *et al.*, 2010a; Ferraz *et al.*, 2015; Mamede *et al.*, 2016; Zambelli *et al.*, 2017) beteiligt. Sowohl am Menschen als auch experimentell kommt es durch das Gift der Giftnattern (*Elapidae*) und der Vipern (*Viperidae*) zu Schmerz oder Hyperalgesie (Hifumi *et al.*, 2015; Bucaretschi *et al.*, 2016; Kleggetveit, Skulberg and Jørum, 2016; Mamede *et al.*, 2016). Die toxikologischen Effekte sind nicht nur akut messbar, sondern können zudem chronifizieren, wobei der betroffene Bereich des Bisses anhaltend schmerzt und sich ein komplexes regionales Schmerzsyndrom entwickelt (CRPA, complex regional pain syndrome) (Seo, Park and Yoo, 2014; Kleggetveit, Skulberg and Jørum, 2016). Leider können diese Schmerz- und Entzündungsprozesse nicht direkt durch analoge Gegenspieler (Antiseren) aufgehoben werden (Picolo *et al.*, 2002; Ferraz *et al.*, 2015; Hifumi *et al.*, 2015).

PLA2s sind die Hauptkomponenten von Toxingemischen der *Elapidae* und der *Viperidae* (Six and Dennis, 2000; Harris and Scott-Davey, 2013). Einige dieser Toxine führen zu Entzündungsreaktionen, Ödembildungen, Zytokinproduktion, Leukozytenmigration, Schmerz (thermale Allodynie, mechanische Hyperalgesie) und Paralyse (siehe Tabelle). Der durch PLAs induzierte Schmerz entsteht hauptsächlich durch entzündliche Prozesse und die neuronale Aktivierung sensorischer Neurone. Bradykinin ist hier ein wichtiger Mediator des Entzündungsschmerzes (Moreira *et al.*,

2014; Urs *et al.*, 2014; Mamede *et al.*, 2016; Zambelli *et al.*, 2017). Dabei wird eine mechanische Hyperalgesie durch die Produktion von TNF- α , IL1- β und Prostaglandinen ausgelöst (Cunha *et al.*, 1992). Auch einige SVMPs führen zu der Bildung einer Entzündung, von Ödemen und Schmerz (Hyperalgesie) (Dale *et al.*, 2004; da Silva *et al.*, 2012; Bernardes *et al.*, 2015). Schmerzen, die durch SVMPs hervorgerufen werden, zeigen sich meist in Form einer Hyperalgesie und Entzündungsschmerzen, welche durch Zytokine, Stickstoffmonoxid, Prostaglandine, Histamin, Leukotriene, Leukozytenmigration, Mastzelldegranulation und NF κ B-Aktivierung hervorgerufen werden (Fernandes *et al.*, 2007; Bernardes *et al.*, 2015; de Toni *et al.*, 2015; Ferraz *et al.*, 2015). Weiterhin konnten Forschungsarbeiten zeigen, dass SVMPs zu der Produktion von inflammatorischen Mediatoren führen, die wiederum die Produktion von Zytokin- und Chemokinkaskaden induzieren und zu einer Freisetzung von Prostaglandinen und sympathischen Aminen führen, welche in der Lage sind, Nozizeptoren des Schmerzsystems zu sensibilisieren (Verri *et al.*, 2006; de Toni *et al.*, 2015; Ferraz *et al.*, 2015). Über die Effekte von SVSPs auf entzündliche Prozesse und Hyperalgesie ist bisher wenig bekannt. Die Funktion bei Entzündungsprozessen scheint jedoch größer als bei Schmerzen zu sein (Zychar *et al.*, 2010b). Die Toxingemische der Schlangen *Bothrops jararaca* und *Bothrops pirajai* führen zu Entzündungsreaktionen, Ödembildung und Leukozytenmigration, wobei es zu einer schwach ausgeprägten Hyperalgesie kommt. Die genauen Mechanismen sind jedoch nicht abschließend geklärt (Zychar *et al.*, 2010b). Einige 3FTXs sind in der Lage durch eine Hemmung von ASIC Kanälen eine analgetische Wirkung zu vermitteln (Salinas *et al.*, 2014). Bisher ist jedoch nicht viel über eine Wirkung von 3FTXs bei Entzündungsprozessen und Schmerzen (Hyperalgesie) wie bei den anderen Toxinen bekannt.

Toxin	Schmerz	Entzündung	Schlange
PLA2s	<p>Akuter Schmerz (ASIC1-Aktivierung)</p> <p>Thermale Hyperalgesie und mechanische Allodynie (Zhang <i>et al.</i>, 2017)</p> <p>Erregung sensorischer Neurone (Bohlen <i>et al.</i>, 2011; Zhang <i>et al.</i>, 2017)</p>	<p>Neuronale Entzündung (Câmara <i>et al.</i>, 2003; Camargo <i>et al.</i>, 2008)</p> <p>Nicht-neuronale Entzündung (Costa <i>et al.</i>, 2017)</p> <p>Endematogen und pro-inflammatorisch (Câmara <i>et al.</i>, 2003; Casais-e-Silva <i>et al.</i>, 2016; Costa <i>et al.</i>, 2017)</p>	<p><i>Elapidae</i></p> <p><i>Viperidae</i></p>
SVMP	<p>Entzündliche Hyperalgesie (Fernandes <i>et al.</i>, 2007; Bernardes <i>et al.</i>, 2015; de Toni <i>et al.</i>, 2015; Ferraz <i>et al.</i>, 2015)</p>	<p>„Endematogene Aktivität“ unabhängig von pro-inflammatorischen Mediatoren (Laing and Moura-Da-Silva, 2005)</p>	<p><i>Viperidae</i></p>
SVSP	<p>Mechanische Hyperalgesie (Menaldo <i>et al.</i>, 2013)</p>	<p>Leukozytenmigration (Menaldo <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>Ödeme (Zychar <i>et al.</i>, 2010b)</p>	<p><i>Elapidae</i></p> <p><i>Viperidae</i></p> <p><i>Colubroidea</i></p>
3FTX	<p>Schmerzhemmung durch Inhibition des ASIC Kanals (Diochot <i>et al.</i>, 2012)</p>	<p>Bisher nicht beschrieben</p>	<p><i>Elapidae</i></p> <p><i>Colubroidea</i></p>

Tabelle 1 Tabellarische Darstellung der Wirkung von Schlangentoxinen auf Schmerz- und Entzündungsreaktionen. Insbesondere die Toxine PLA2s, SVMP, SVSP und 3FTX sind an der Wirkung auf Schmerztargets und bei der Entstehung von entzündlichen Prozessen beteiligt. (PLA2, Phospholipasen A2; SVMP, Snake Venom Metallo Proteinases; SVSP, Snake Venom Serine Proteinases; 3FTX, Three-Finger Toxins).

Toxine aus Spinnen

Spinnentoxine zählen zu der größten Gruppe der Tiergifte. Bis heute wurden mehr als 40.000 verschiedene Spezies bezüglich ihres Toxins untersucht (JK *et al.*, 2012). Schlangengifte verfügen über ein breit gefächertes Repertoire an Natriumkanalmodulatoren, wobei diese in 12 verschiedene Familien unterteilt werden können (NaSpTx1-12). Wie bereits erwähnt wirken Lokalanästhetika durch eine Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen (Na_v). Während Lokalanästhetika die Natriumkanäle unselektiv blockieren und man in der Forschung nach selektiv wirksameren Alternativen sucht, hat das Spinnenreich bereits einen erfolgreichen $\text{Na}_v1.1$ Subtyp Aktivator in seinem Repertoire. Das Gift der Tarantel *Heteroscodra maculata* konnte bei Calcium-Imaging Versuchen zu einer Aktivierung spezifischer Spinalganglien von Neuronen in Mäusen und Ratten führen. Durch eine Fraktionierung des Gifts konnten hier weiterhin anhand von massenspektroskopischen Untersuchungen (MALDI-MS und Edman Sequenzierung) zwei aktive Peptide identifiziert werden: δ -theraphotoxin-Hm1a (Hm1a) und δ -theraphotoxin-Hm1b (Hm1b). Eine synthetische Applikation von Hm1a konnte weiterhin seine Funktion als aktive Venomkomponente bei Versuchen an Ratten verifizieren (JD *et al.*, 2016). Der $\text{Na}_v1.1$ Kanal wird innerhalb des nozizeptiven Systems hauptsächlich von myelinisierten Neuronen, insbesondere $A\delta$ -Fasern, exprimiert und ist an der Übertragung von mechanischen Schmerzen beteiligt (T *et al.*, 2008; D *et al.*, 2015; JD *et al.*, 2016). Cardoso *et al.* konnten aus einer weiteren Tarantelart, *Davus fasciatus*, anhand eines Fluoreszenz-Screens Df1a (μ -TRTX-Df1a) als potenten hNa_v und hCa_v3 -Inhibitor identifizieren (FC and RJ, 2018b). Df1a gehört zu der NaSpTx Familie 2, deren Mitglieder strukturell über ein ICK Motif und hochkonservierte N- und C-Termini verfügen. Df1a zeigt dabei einen dualen modulatorischen Effekt auf hNav Kanal Subtypen wobei gleichzeitig der Maximalstrom gehemmt und die schnelle Inaktivierung verlangsamt wird. Zudem vermag Df1a das durch den Na_v Aktivator OD1 induzierte Schmerzverhalten bei Mäusen *in vivo* zu reduzieren (FC *et al.*, 2017). Das Gift einer weiteren Tarantel aus Westindien, *Psalmopoeus cambridgei*, vermag den TRPV1-Rezeptor zu aktivieren, welcher als exzitatorischer Rezeptor in sensorischen Neuronen des nozizeptiven Systems exprimiert wird (MJ *et al.*, 1997). Ebenfalls anhand von Calcium-Imaging und Edman-Sequenzierung konnten strukturell ähnlich aufgebaute Toxine identifiziert werden, welche man als Vanillotoxine (VaTx1, -2, und

3) bezeichnet. Die Vanillotoxine gehören zu einer großen Gruppe von inhibitor cysteine knock (ICK)-Peptiden die in Spinnen und Kegelchnecken vorkommen (MJ *et al.*, 1997). ICK-Toxine sind als Kationenkanalblocker bekannt und wurden bereits gut anhand der Interaktion mit Hanatoxinen (HaTx1 und HaTx2) bei spannungsabhängigen Kaliumkanälen untersucht (KJ and R, 1995, 1997). Eine weitere Tarantel aus Südamerika exprimiert das Psalmotoxin (PcTx1) (P *et al.*, 2000, 2003), welches ebenfalls als cysteine inhibitor knot toxin klassifiziert ist. Das Toxin wirkt potent auf den Acid-sensing ion channel 1a-Rezeptor (ACIC1a), welcher die Affinität für Protonen erhöht (X, H and S, 2005) und agonistisch den steady-state induziert oder als Antagonist eine Kanalaktivierung reduziert (X, H and S, 2006; DS, AB and TM, 2009). Die Verwendung von PcTx1 als Antagonist vermittelt sowohl eine analgetische (M *et al.*, 2007), als auch neuroprotektive Wirkung (ZG *et al.*, 2004). ACIC-Kanäle sind Mitglieder der epithelialen Natriumkanäle/Degenerin (EnaC/DEG) Superfamilie von Kationenkanälen (S and L, 2002; OB and TR, 2011) und zeichnen sich durch eine Kanalöffnung bei niedrigen pH-Werten aus (OA and VI, 1980). Die Kanäle werden primär im zentralen und peripheren Nervensystem exprimiert und haben diverse physiologische Funktionen. Sie spielen eine Rolle innerhalb der Nozizeption (E *et al.*, 2010a; CJ *et al.*, 2011), bei der Mechanosensation (E *et al.*, 2010b) sowie bei synaptischer Plastizität in Lern und Gedächtnisprozessen und bei der Konditionierung von Angst (MW *et al.*, 2008). Das isolierte Gift der Spinne *Phoneutria nigriventer* enthält das Toxin δ -CNTX-Pn1c (PnTx2-6). Anhand dessen Struktur wurde das synthetische Peptid PnPP-19 designt, welches in Tierversuchen zu einer Schmerzhemmung durch Aktivierung des CB1-, μ - und δ -Opiodrezeptors zeigte. PnPP-19 hemmt dabei selektiv den μ -Opiodrezeptor, wodurch es ebenfalls zu einer indirekten Hemmung von Calciumkanälen und einem verminderten Calciumeinstrom in die Neurone der Spinalganglien kommt. Bemerkenswerterweise beeinflusst PnPP-19 nicht die β -Arrestin2 Induktion, was für sein Potential als Designvorlage für die Generierung neuer Opiodagonisten spricht (ACN *et al.*, 2018).

Kanal	Spinne	Toxin/Peptid
Na _v 1.1	Tarantel <i>Heteroscodra maculata</i>	δ-theraphotoxin-Hm1a (Hm1a) und δ-theraphotoxin-Hm1b (Hm1b)
Na _v 1.8 > Na _v 1.7 Hemmer	<i>T. pruriens</i>	ProTx-I
Na _v 1.7 > Na _v 1.6 > Na _v 1.2 > Na _v > 1.5 > Na _v 1.3 > Na _v 1.8 Hemmer	<i>T. pruriens</i>	ProTx-II
Na _v 1.7 > Na _v 1.6 > Na _v 1.2 > Na _v 1.1 > Na _v 1.3 Hemmer	<i>T. pruriens</i>	ProTx-III
Na _v 1.7 > Na _v 1.2 > Na _v 1.3 > Na _v 1.4 Hemmer	<i>H. huwenum</i>	HwTx-IV
Na _v 1.7 > Na _v 1.2 > Na _v 1.3 Aktivierung	<i>H. haiainum</i>	HnTx-IV
Na _v Aktivierung	<i>P. nigriventer</i>	PnTx2-5 und PnTx2-6
hNa _v und hCa _v 3	Tarantel <i>Davus fasciatus</i>	μ-TRTX-Df1a
TRPV1-Rezeptor	Tarantel <i>Psalmopoeus cambridgei</i>	VaTx1, -2, und 3
Acid-sensing ion channel 1a-Rezeptor (ASIC1a)	Tarantel aus Südamerika	Psalmotoxin (PcTx1)
CB1-, μ- und δ-Opiodrezeptors	<i>Phoneutria nigriventer</i>	Toxin δ-CNTX-Pn1c (PnTx2-6).

Tabelle 2 Darstellung von Spinnentoxinen, sowie deren Targets bei der Schmerzverarbeitung. Tabelle in Anlehnung an Cardoso und Lewis, 2018 (Cardoso and Lewis, 2018).

Toxine aus Meerestieren, Gliederfüßlern und Schnecken

Toxine aus Meerestieren

Insbesondere kleine Moleküle wurden als erstes als potente Na_v Kanalmodulatoren entdeckt. Die Entdeckung von TTX, welches von Mikroorganismen gebildet wird und in der Nahrungskette durch Salamander, Frösche, Pufferfische und Oktopoden bioakkumuliert, sind hier zu nennen. TTX enthält eine Guanidingruppe, die $\text{Na}_v1.1$, $\text{Na}_v1.4$ und $\text{Na}_v1.6$ - $\text{Na}_v1.7$ mit IC_{50} Werten im nanomolekularen Bereich blockiert. In ähnlicher Weise sind Saxitocin (Thottumkara, Parsons and du Bois, 2014), Neosaxitocin (Penzotti *et al.*, 2001) und Gonyautoxin (Frace *et al.*, 1986) potente Natriumkanalinhibitoren, die von marinen Mikroorganismen gebildet werden und in der Nahrungskette akkumulieren. TTX konnte bereits in präklinischen Studien eine Wirksamkeit bei verschiedenen *in-vivo* Schmerzmodellen (darunter Modellen für neuropathische und inflammatorische Schmerzen) unter Beweis stellen. Demnach stellt TTX eine interessante Leitstruktur für die Entwicklung weiterer spezifischer Na_v -Inhibitoren dar.

Dinoflagellaten

Kanal	Dinoflagellat	Toxin/Peptid
TTX-S, TTX-R, $\text{Na}_v1.2$, $\text{Na}_v 1.3$, und $\text{Na}_v 1.8$ Aktivierung	<i>G. toxicus</i>	CTX-1
Na_v Inhibierung	<i>Alexandrium sp.</i>	Saxitocin Neosaxitocin
Na_v	<i>Gonyaulax sp.</i>	Gonyautoxin

Tabelle 3 Tabellarische Darstellung der Toxine/Peptide von Dinoflagellaten sowie deren Targets. Tabelle in Anlehnung an Cardoso und Lewis, 2018 (Cardoso and Lewis, 2018).

Fische

Kanal	Fisch	Toxin/Peptid
Na _v 1.1-Na _v 1.4 und Na _v 1.6-1.7 Hemmer	Kugelfisch (Familie <i>Tetraodontidae</i>)	

Tabelle 4 Tabellarische Darstellung der kanalblockierenden Eigenschaften des Kugelfisches

Oktopus

Kanal	Oktopus	Toxin/Peptid
	<i>H. lunata</i>	

Tabelle 5 Das Toxin von *H. lunata* wurde nicht weiter beschrieben. Tabelle in Anlehnung an Cardoso und Lewis, 2018 (Cardoso and Lewis, 2018).

Toxine aus Nesseltieren

Nesseltiere sind relativ einfach gebaute vielzellige Tiere, die eine Nesselkapsel besitzen hauptsächlich in aquatischen Lebensräumen leben. Zum Stamm der Nesseltiere gehören ganz unterschiedliche Tiere, wie beispielsweise Quallen, Korallen, Seeanemonen und Seemoos-Polypen. Sie umfassen derzeit über 11.000 rezente Arten (Daly *et al.*, 2007). Nesseltiere sind die ersten Lebewesen mit einem neuromuskulären System. Es handelt sich um einfache, radiärsymmetrische Fleischfresser mit einem von Tentakeln umgebenen Mund. Diese Tentakel enthalten eine Vielzahl von Nesselzellen, die Nematocysten (Cnidocysten) genannt werden. Dabei handelt es sich um spezialisierte Epidermiszellen, die Giftstoffe produzieren, speichern und injizieren können, was zum Schutz und zur Abwehr von Feinden dient. Die Gifte enthalten ein komplexes Gemisch aus Substanzen, darunter Peptiden, Proteinen, Phospholipiden, Phospholipasen, Glykoproteinen, Sterolen, bioaktiven Aminen und Kohlenhydraten (Watters, 2005). Somit besitzen die Nesseltiere ein großes Repertoire für Gifte und Toxine.

Die Toxine der Seeanemonen dominieren, was die Anzahl der identifizierten Toxine angeht. Zudem sind sie auch hinsichtlich ihrer Wirkung am besten charakterisiert (Honma and Shiomi, 2006). Bislang wurden verschiedene Nesseltiergifte identifiziert,

die auf Na_v - und verschiedene Kalium-Kanäle wirken. Toxine, die vorwiegend auf Ca_v -Kanäle wirken, sind weniger häufig.

Toxine aus Seeanemonen greifen u. a. ebenfalls an Natriumkanälen an. Manche Arten besitzen Peptide, die den Natriumeinstrom durch eine Hemmung der Kanalinaktivierung verstärken und zudem die Dauer des Aktionspotentials verlängern. ATX-II aus der Anemone *Anemonia sulcata* (Romey *et al.*, 1976) aktiviert bevorzugt die Natriumkanäle $Na_v1.1$ und $Na_v1.2$ (Oliveira *et al.*, 2004). Das Toxin Anthopleurin B (ApB) aus der Seeanemone *Anthopleura xanthogrammica* besitzt eine Präferenz für den $Na_v1.5$ Kanal (Khera *et al.*, 1995).

Seeanemonen

Kanal	Seeanemone	Toxin/Peptid
Na_v	<i>A. xanthogrammica</i>	ApB
$Na_v1.1 = Na_v 1.2 > Na_v1.5 > Na_v 1.4 > Na_v1.6$	<i>A. sulcata</i>	ATX-II
Potente K_v1 Inhibition	<i>Stichodactyla helianthus</i>	ShK
Potente K_v1 Inhibition	<i>Anemonia sulcata</i>	AsKS
Potente K_v1 Inhibition	<i>Bunodosoma granulifera</i>	BgK
Potente K_v1 Inhibition	<i>Heteractis magnifica</i>	HmK
Potente K_v1 Inhibition	<i>Actinia equine</i>	AeK
Moderate K_v1 Inhibition	<i>Anemonia sulcata</i>	AsKC 1-3
K_v3 Inhibition	<i>Anemonia sulcata</i>	BDS-I, BDS-II
HERG; $K_v11.1$	<i>Anthopleura elegantissima</i>	APETx1

Tabelle 6 Übersicht der toxikologisch relevanten Toxine verschiedener Nesseltiere, insbesondere Seeanemonen, sowie deren Targets. Tabelle in Anlehnung an Cardoso und Lewis, 2018 (Cardoso and Lewis, 2018).

Toxine aus Skorpionen

Toxine von Skorpionen sind ebenfalls ein interessantes Feld für die Schmerzforschung. Insbesondere besteht auch hier ein Einfluss der Peptide auf spannungsabhängige Natriumkanäle, die wiederum bekannte Targets bei Schmerzen

sind (Xu *et al.*, 2018). Peptidtoxine aus Skorpionen (Scorpion peptide toxins, ScTxS), die an Natriumkanälen angreifen sind insbesondere stark schmerzauslösend. Diese langkettigen Peptide kann man in zwei Hauptklassen unterteilen: α -ScTxS und β -ScTxS. Die erstgenannten α -ScTxS interagieren mit der dritten Stelle mit der Na_v α -Untereinheit, verlangsamen eine schnelle Inaktivierung und verlängern die Kanalöffnung. β -ScTxS verändern die spannungsabhängige Aktivierung und induzieren repetitives Feuern (Bosmans and Tytgat, 2007; Zhang *et al.*, 2011). Unter den α -ScTxS zählen AaHII und OD1 zu den am besten charakterisierten Toxinen. AaHII ist das Toxin des Skorpions *Androctonus australis* und hat eine besondere Präferenz für $\text{Na}_v1.7$ (Martin and Rochat, 1986; Abbas *et al.*, 2013). Es ändert die spannungsabhängige Aktivierung des Kanals und hat einen geringen Einfluss auf die Spannungsabhängigkeit der Inaktivierung. OD1 besitzt eine Präferenz für die Natriumkanäle $\text{Na}_v1.4$, $\text{Na}_v1.6$ und $\text{Na}_v1.7$ (Jalali *et al.*, 2005; Durek *et al.*, 2013). β -ScTxS führen zu ähnlichen Symptomen wobei die Bindungsseite des Peptids hier eine andere ist. Das Toxin Css4, welches aus dem Skorpion *Centruroides suffusus* stammt, ist ein Beispiel für diese Toxinklasse. Es ändert den Na^+ Einstrom durch eine Änderung der Spannungsabhängigkeit bei Aktivierung und verändert den Spannungssensor des Kanals (Cestèle *et al.*, 1998). Auch Cn2 aus dem Skorpion *Centruroides noxius* lässt sich dieser Peptidklasse zuordnen. Das Toxin besitzt eine Präferenz für den Natriumkanal $\text{Na}_v1.6$ (Schiavon *et al.*, 2006) und konnte bei der Aufklärung verschiedener Funktionen dieses Kanals helfen (Deuis *et al.*, 2013).

Kanal	Skorpion	Toxin/Peptid
Na_v	<i>C. suffusus</i>	Css4
$\text{Na}_v1.7$	<i>A. australis</i>	AaHII
$\text{Na}_v1.7 > \text{Na}_v1.4 > \text{Na}_v1.6$	<i>O. doriae</i>	OD1
$\text{Na}_v1.6$	<i>C. noxius</i>	Cn2

Tabelle 7 Tabellarische Darstellung der Wirkung von Skorpiontoxinen auf spannungsabhängige Natriumkanäle. Insbesondere der Kanal $\text{Na}_v1.7$ besitzt eine erwiesene Wirkung in der Schmerzforschung. Tabelle in Anlehnung an Cardoso und Lewis, 2018 (Cardoso and Lewis, 2018).

Schnecken

Kegelschnecken sind eine sehr erfolgreiche Gattung Wirbelloser, die in etwa 500 verschiedene Arten umfassen und überall auf der Welt in marinen Lebensräumen vorkommen. Das Gift einer Kegelschneckenart kann bis zu 200 verschiedene aktive Toxinbestandteile (Conotoxine) enthalten. Conotoxine sind kurzkettige Peptide, die in der Regel mehrere Cysteinreste enthalten, welche maßgeblich ihre hohe Variabilität und Spezifität kennzeichnen (Terlau & Olivera, 2004). Die hohe Wirkspezifität der Conotoxine macht sie interessant für die neurowissenschaftliche Forschung und die klinische Anwendung. Da die Toxine bevorzugt mit Natrium- und Kaliumkanälen interagieren sind denkbare Anwendungsbereiche u. a. im Bereich der Lokalanästhesie oder in der Therapie von Herz- bzw. ZNS-Erkrankungen sowie bei Schmerzen. Bis heute wurden verschiedene Untergruppen der Conotoxine identifiziert. Das erste Conotoxin, von dem man eine Blockade spannungsabhängiger Kaliumkanäle zeigen konnte ist das κ -Conotoxin PVIIA (κ -PVIIA), welches man aus der fischfangenden Art *Conus purpurascens* isolieren konnte. Ein weiteres Kaliumkanal inhibierendes Conotoxin ist das κ A-Conotoxin aus dem Gift der Art *Conus striatus*. Interessanterweise unterscheidet sich das Disulfidbrückenmuster komplett von dem Muster des Toxins κ -PVIIA. κ M-Conotoxine enthalten ein vergleichbares Cysteinbrückenmuster wie μ -Conotoxine und ψ -Conotoxine. Das erste bekannte Peptid der κ M-Conotoxine, κ M-RIIIK, zeigte jedoch trotz struktureller Ähnlichkeit keinen Effekt auf Natriumkanäle, so wie es bei den μ -Conotoxinen häufig der Fall ist. (Ferber *et al.*, 2003; Al-Sabi *et al.*, 2004). μ O-Konotoxine haben einen Effekt auf Natriumkanäle. Diese Toxine können Natriumkanäle inhibieren, indem sie die Kanäle modifizieren. Die Toxine MrVIA und MrVIB waren die ersten Toxine dieser Familie, welche eingehend charakterisiert wurden (McIntosh *et al.*, 1995). Das Toxin MrVIB wurde in verschiedenen neuropathischen *in vivo* Modellen an Ratten getestet, in denen es eine klare Schmerzreduktion von neuropathischen und inflammatorischen Schmerzen beweisen konnte (Ekberg *et al.*, 2006a). Eine weitere Gruppe der Conotoxine bilden die Conotoxine δ und ι . EVIA war das erste Toxin der δ -Conotoxine das beschrieben wurde und zeigt eine bevorzugte Aktivierung der Natriumkanäle $Na_v1.2$, $Na_v1.4$ und $Na_v1.7$ (Barbier *et al.*, 2004). Das ι -Toxin RXIA zeigt eine Präferenz für die Natriumkanäle $Na_v1.2$, $Na_v1.6$ und $Na_v1.7$ (Buczek *et al.*, 2007). Das in *Conus purpurascens* entdeckte Peptid ω -Conotoxin vermag N-Typ Calciumkanäle bei

Menschen zu inhibieren und verhindert den Einstrom von Calciumionen in die Zelle sowie eine Freisetzung von Neurotransmittern in die Synapse. Es blockiert die Weiterleitung von Schmerzreizen und kann selbst bei starken Schmerzen, in denen Morphin nicht ausreichend wirksam ist, eingesetzt werden. Das aus *Conus magnus* gewonnene ω -Conotoxin-MVIIA ist unter dem Namen Ziconotid als synthetisches Conotoxin Analogon zur Bekämpfung starker chronischer Schmerzen bei Erwachsenen zugelassen. Ein weiteres Peptid dieser Art, Contulakin G (Conantokin) aus *Conus geographus* befindet sich in der klinischen Entwicklung.

Kanal	Schnecke	Toxin/Peptid
Na _v 1.4 > Na _v 1.6 Hemmer	Kegelschnecke (<i>C. geographus</i>)	GIIIA
Na _v 1.2 > Na _v 1.4 > Na _v 1.6 > Na _v 1.1 = Na _v 1.7 Hemmer	Kegelschnecke (<i>C. kinoshitai</i>)	KIIA
Na _v 1.4 > Na _v 1.2 = Na _v 1.6 Hemmer	Kegelschnecke (<i>C. striatus</i>)	SIIIA
Na _v 1.7 > Na _v 1.4 >Na _v 1.2 Hemmer	Kegelschnecke (<i>C. marmoreus</i>)	MrVIA/B
Selektiver Na _v 1.8 Hemmer	Kegelschnecke (<i>C. marmoreus</i>)	MrVIB
Na _v 1.4 und Na _v 1.8 Hemmer	Kegelschnecke (<i>C. magnificus</i>)	MfIVA
Na _v 1.2 = Na _v 1.3 = Na _v 1.6 Aktivator	Kegelschnecke (<i>C. ermineus</i>)	EVIA
Na _v 1.2 > Na _v 1.6 > Na _v 1.7 Aktivierung	Kegelschnecke (<i>C. radiatus</i>)	RXIA

Tabelle 8 Tabellarische Übersicht verschiedener Conotoxine sowie deren Targets. Tabelle in Anlehnung an Cardoso und Lewis, 2018 (Cardoso and Lewis, 2018).

Zukünftige Bedeutung von Toxinen in der Schmerztherapie

Das Tierreich verfügt über eine breit gefächerte Palette an verschiedenen Ionenkanalaktivatoren und –inhibitoren. Insbesondere auch die große Anzahl an verschiedenen Natriumkanalmodulatoren ist sehr beeindruckend und für die Erforschung und Behandlung chronischer Schmerzen von großem Interesse. Hier sind insbesondere die Natriumkanäle $Na_v1.1$, $Na_v1.3.$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$ $Na_v1.8$ und $Na_v1.9$ zu nennen. Viele Studien an diesen Kanälen konnten bereits zeigen, dass sie bei den Signalwegen von Schmerzen eine große Rolle einnehmen und daher aktuell als Targets in der Schmerztherapie erforscht werden.

Beispielsweise befindet sich das Toxin Tetrodotoxin (TTX) in Phase II von klinischen Studien zur Behandlung von Chemotherapie-induzierten neuropathischen Schmerzen und in Phase III zur Behandlung von Schmerzen bei Krebspatienten (<https://wexpharma.com/technology/about-halneuron/>; Wex Pharmaceuticals Inc.). Es wird insbesondere als nebenwirkungsarme Alternative zu Opioiden und Narkotika bei moderaten bis starken Schmerzen untersucht. Weiterhin werden die Toxine Neosaxitoxin, zur Schmerzreduktion bei einem Interstitieller Zystitis, und Gonyautoxin zur Therapie chronischer Kopfschmerzen vom Spannungstyp erforscht und befinden sich bereits ebenfalls bereits in klinischen Studien (Manriquez et al., 2015; Lattes et al., 2009). Auf das Toxin Pro-Tx-II der Spinne *T. pruriens*, welches den $Nav1.7$ Kanal angreift und in der Therapie der diabetischen Neuropathie und bei Entzündungsschmerz erforscht wird, wurde bereits ein Patent angemeldet. Hinzu kommt, dass viele verschiedene Firmen an weiteren Toxinen, wie marinen Toxinen (zum Beispiel das biopharmazeutische Unternehmen SiteOne Therapeutics Inc.) oder Spinnentoxinen forschen (Amgen Inc.) um bisher schwer therapierbare chronische Schmerzformen behandeln zu können.

Die Toxine werden dabei in isolierter Form oder als Leitstrukturen verwendet. Auch in Zukunft wird das Tierreich viele interessante Strukturen zu erforschen haben, die möglicherweise einen Eingang in eine gezielte Therapie finden könnten. Die Erforschung von Toxinen zur Therapie von Schmerzen ist und bleibt demnach ein spannendes und aussichtsreiches Forschungsgebiet.

PGS Toxikologie und Umweltschutz
Toxnetz-Explorer Themenschwerpunkt: Schmerz

Toxin	Spezies	Kanal	Klinische Studien (Referenzen)
TTX	Kugelfisch	Nav1.1-Nav1.4 Nav1.6 und Nav1.7	Entzündliche Schmerzen, neuropathische Schmerzen (Alvarez and Levine, 2015) Inflammatorischer thermischer und mechanischer Schmerz (Beloeil, Ji and Berde, 2006) Inflammatorische viszerale und neuropathische Schmerzen (Marcil <i>et al.</i> , 2006) Mit Verbrennungen assoziierte neuropathische Schmerzen (Salas <i>et al.</i> , 2015) Chemotherapie-induzierte neuropathische Schmerzen (Klinische Studien; Wex Pharmaceutical Inc.
Neosaxitoxin	Dinoflagellaten	Navs	Interstitielle Zystitis (Klinische Studien) (Manríguez <i>et al.</i> , 2015)
Gonyautoxin	Dinoflagellaten	Navs	Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp (Klinische Studien) (Lattes <i>et al.</i> , 2013)
Pro-Tx-II	Spinne <i>T.puriens</i>	Nav1.7	Schmerzhafte diabetische Neuropathie; Entzündungsschmerz (Tanaka <i>et al.</i> , 2014; Flinspach <i>et al.</i> , 2017) Patent US20150099705 A1
HnTX-IV	Spinne <i>H. haianum</i>	Nav1.2, Nav 1.3, und Nav1.7	SNI-induzierte neuropathische Schmerzen und Formalin

PGS Toxikologie und Umweltschutz
Toxnetz-Explorer Themenschwerpunkt: Schmerz

			induzierte Entzündungsschmerzen (Liu <i>et al.</i> , 2014)
μ-TRTX- HI1a	Spinne <i>H. lividium</i>	Nav1.8	Entzündliche und neuropathische Schmerzen (Meng <i>et al.</i> , 2016)
HwTx-IV	Spinne <i>O. huwena</i>	Nav1.7	Entzündliche Schmerzen und SNI-induzierte neuropathische Schmerzen (Liu <i>et al.</i> , 2014)
μ-TRTX- Pn3a	Spinne <i>P.nigricolor</i>	Nav1.7	Entzündliche Schmerzen, gleichzeitige Gabe mit Opioiden (Deuis <i>et al.</i> , 2017)
μO-MrVIB	Kegelschnecke <i>C. mamoreus</i>	Nav1.8	Allodynie und Hyperalesie, die mit neuropathischen Schmerzen und chronischem Entzündungsschmerz assoziiert sind; Allodynie nach Schnitten (Bulaj <i>et al.</i> , 2006; Ekberg <i>et al.</i> , 2006b)
μO-MfVIA	Kegelschnecke <i>C. magnificus</i>	Nav1.4 und Nav1.8	Entzündungsschmerzen (Deuis <i>et al.</i> , 2016)
μ-KIIIA	Kegelschnecke <i>C. kinoshitai</i>	Nav1.2, Nav1.4, Nav1.6, Nav 1.7	Entzündungsschmerzen (Zhang <i>et al.</i> , 2007; Han <i>et al.</i> , 2009)
μ-SIIIA	Kegelschnecke <i>C. striatus</i>	Nav1.2, Nav1.4 und Nav1.6	Entzündungsschmerzen (Green <i>et al.</i> , 2007)

Tabelle 9 Darstellung von Toxinen, die sich aktuell in klinischen Studien befinden und Potenzial für die Therapie von neuropathischen Schmerzen besitzen. Tabelle in Anlehnung an Cardoso und Lewis, 2018 (Cardoso and Lewis, 2018).

Abkürzungsverzeichnis

3FTXs	Three-Finger Toxins
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamin 3
AaHII	<i>Androctonus australis Hector II</i>
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADT	Adenosindiphosphat
AM404	N-Arachidonoylphenolamin; aktiver Metabolit von Paracetamol
AMPA	α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol Propionsäure
ApB	Anthopleurin B
ASIC	Acid-sensing ion channel
ATP	Adenosintri-phosphat
ATX	Antillatoxin
Aβ	Amyloid-β
Botox	Botulinum-Neurotoxin
Ca ²⁺	Calcium
Ca _v	Voltage-gated calcium channel
CB1	Cannabinoid-Rezeptor 1
c-Fos	Transkriptionsfaktor aus der Fos-Familie
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
Cl ⁻	Chlorid
C-LTMR	Niedrigschwellige Mechanorezeptoren vom C-Typ
CNTX	Canatoxin
COX-1/2	Cyclooxygenase-1/2
CRPA	Complex regional pain syndrome
Css4	<i>Centruroides Suffusus Suffusu 4</i>
CTX	Conotoxin
CYP	Cytochrom P450
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
DAG	Diacylglycerin
DRG	Dorsal root ganglia; Spinalganglien
ERK	Extracellular-signal regulated Kinase
EVIA	Toxin der Kegelschnecke <i>C. ermineus</i>

PGS Toxikologie und Umweltschutz
Toxnetz-Explorer Themenschwerpunkt: Schmerz

FAAH	Fatty Acid Amide Hydrolase
GABA	γ -Aminobuttersäure
GDNF	Glial-derived neurotrophic factor
GIIIA	Toxin der Kegelschnecke <i>C. geographus</i>
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GluD2	Glutamat Dehydrogenase 2
GlyR	Glycinrezeptor
GPCR	G-Protein gekoppelte Rezeptoren
HaTx	Hanatoxin(e)
HERG	human Ether-à-go-go-Related Gene
HnTx(s)	Hainantoxin(s)
HwTx(s)	Huwentoxin(s)
IB4	Isolectin B4
ICK	Inhibitor cysteine knock
iGluR	Inotroper Glutamatrezeptor
IP3	Inositoltriphosphat
JNK	c-Jun N-Terminal Kinase
K ⁺	Kalium
KIIA	Toxin der Kegelschnecke <i>C. kinoshitai</i>
K _v	Spannungsabhängige Kaliumionenkanäle
MALDI	Matrix-assisted laser desorption/ionization
MfIVA	Toxin der Kegelschnecke <i>C. magnificus</i>
mGlu	Metabotrope Glutamatrezeptoren
mGluR	Metabotroper Glutamatrezeptor
MrVIA	Toxin der Kegelschnecke <i>C. marmoreus</i>
MrVIB	Toxin der Kegelschnecke <i>C. marmoreus</i>
MS	Massenspektrometrie
Na ⁺	Natrium
nAchChR	Nikotinischer Acetylcholin Rezeptor
NaSpTx	NaV-targeting spider toxin
Na _v	Voltage-gated sodium channel
NGF	Nerve growth factor

PGS Toxikologie und Umweltschutz
Toxnetz-Explorer Themenschwerpunkt: Schmerz

NK-1	Neurokinin-1
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAID	Non-Steroidal-Anti-Inflammatory Drugs
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OD1	<i>Odonthobuthus doriae</i> 1
P2X	Purinozeptoren, Purinerge Rezeptoren
P ₂ X ₃	P2X Purinoceptor 3
PcTx	Psalmotoxin
PGE ₂	Prostaglandin E2
pH	Abkürzung für Potential des Wasserstoffs, <i>pondus hydrogenii</i>
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLA ₂ s	Phospholipasen A ₂
PnPP	Spider Toxin Derivative isolated from the venom of the spider <i>Phoneutria nigriventer</i>
PnTx(s)	Pinnatoxin(s)
ProTx	Protoxin
RGS	Regulator of G-Protein Signaling
RXIA	Toxin der Kegelschnecke <i>C. radiatus</i>
ScTx(s)	Scorpion Peptide Toxin(s)
SIIIA	Toxin der Kegelschnecke <i>C. striatus</i>
SNL	Spinal Nerve Ligation
SSNRI	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SVMPs	Snake Venom Metallo Proteinases
SVSOs	Snake Venom Serine Proteinases
TCA	Tricyclische Antidepressiva
TrkA	Tropomyosin receptor kinase A
TrkB	Tropomyosinrezeptorkinase B

PGS Toxikologie und Umweltschutz
Toxnetz-Explorer Themenschwerpunkt: Schmerz

TRPA1	Transient receptor potential ankyrin 1
TRPA1	Transient receptor Potential Ankyrin 1
TRPM8	Transient receptor potential member 8
TRPV1-Rezeptor	transient receptor potential cation channel subfamily V member 1
TRTX	Tarantula toxin
TTX	Tetrodotoxin
UDP	Uridindiphosphat
USA	United States of America
UTP	Uridintriphosphat
VaTx	Vanillotoxin(e)

Literaturverzeichnis

- A, A. and SG, L. (2015a) "Peripheral and spinal circuits involved in mechanical allodynia," *Pain*, 156(2), pp. 220–221. doi:10.1097/01.J.PAIN.0000460818.62406.38.
- A, A. and SG, L. (2015b) "Peripheral and spinal circuits involved in mechanical allodynia," *Pain*, 156(2), pp. 220–221. doi:10.1097/01.J.PAIN.0000460818.62406.38.
- A, B. and R, B. (2008) "Postherpetic neuralgia--fighting pain with fire," *The Lancet. Neurology*, 7(12), pp. 1077–1078. doi:10.1016/S1474-4422(08)70242-4.
- A, B., R, W. and M, L. (2002) "ASIC-like, proton-activated currents in rat hippocampal neurons," *The Journal of physiology*, 539(Pt 2), pp. 485–494. doi:10.1113/JPHYSIOL.2001.014837.
- A, L. and CJ, W. (2009a) "Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity," *The journal of pain*, 10(9), pp. 895–926. doi:10.1016/J.JPAIN.2009.06.012.
- A, L. and CJ, W. (2009b) "Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity," *The journal of pain*, 10(9), pp. 895–926. doi:10.1016/J.JPAIN.2009.06.012.
- A, N.-L. et al. (2013) "Dynamic genotype-selective 'phenotypic switching' of CGRP expression contributes to differential neuropathic pain phenotype," *Experimental neurology*, 250, pp. 194–204. doi:10.1016/J.EXPNEUROL.2013.09.011.
- AB, O. and RH, D. (2009) "Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines," *The American journal of medicine*, 122(10 Suppl). doi:10.1016/J.AMJMED.2009.04.007.
- Abbas, N. et al. (2013) "The scorpion toxin Amm VIII induces pain hypersensitivity through gain-of-function of TTX-sensitive Na⁺ channels," *Pain*, 154(8), pp. 1204–1215. doi:10.1016/J.PAIN.2013.03.037.
- ACN, F. et al. (2018) "The Peptide PnPP-19, a Spider Toxin Derivative, Activates μ -Opioid Receptors and Modulates Calcium Channels," *Toxins*, 10(1). doi:10.3390/TOXINS10010043.
- AI, B. et al. (2009) "Cellular and molecular mechanisms of pain," *Cell*, 139(2), pp. 267–284. doi:10.1016/J.CELL.2009.09.028.
- AJ, T. (2010) "Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn," *Nature reviews. Neuroscience*, 11(12), pp. 823–836. doi:10.1038/NRN2947.
- Al-Sabi, A. et al. (2004) "KappaM-conotoxin RIIK, structural and functional novelty in a K⁺ channel antagonist," *Biochemistry*, 43(27), pp. 8625–8635. doi:10.1021/BI0495681.
- Alvarez, P. and Levine, J.D. (2015) "Antihyperalgesic effect of tetrodotoxin in rat models of persistent muscle pain," *Neuroscience*, 311, pp. 499–507. doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2015.10.059.
- "Arzneiverordnungs-Report 2016" (2016) *Arzneiverordnungs-Report 2016* [Preprint]. doi:10.1007/978-3-662-50351-5.
- Aswal, N., Singh, S.K. and Kamarapu, P. (2018) "Study on Antidepressant Drug to Cure Depression," *Journal of Formulation Science & Bioavailability*, 02(02). doi:10.4172/2577-0543.1000121.
- Barbier, J. et al. (2004) "A delta-conotoxin from *Conus ermineus* venom inhibits inactivation in vertebrate neuronal Na⁺ channels but not in skeletal and cardiac muscles," *The Journal of biological chemistry*, 279(6), pp. 4680–4685. doi:10.1074/JBC.M309576200.
- Beloeil, H., Ji, R.R. and Berde, C.B. (2006) "Effects of Bupivacaine and Tetrodotoxin on Carrageenan-induced Hind Paw Inflammation in Rats (Part 2) Cytokines and p38 Mitogen-activated Protein Kinases in Dorsal Root Ganglia and Spinal Cord," *Anesthesiology*, 105(1), pp. 139–145. doi:10.1097/00000542-200607000-00023.

- Bernardes, C.P. *et al.* (2015) "Evaluation of the local inflammatory events induced by BpirMP, a metalloproteinase from *Bothrops pirajai* venom," *Molecular Immunology*, 68(2), pp. 456–464. doi:10.1016/J.MOLIMM.2015.09.023.
- Bohlen, C.J. *et al.* (2011) "A heteromeric Texas coral snake toxin targets acid-sensing ion channels to produce pain," *Nature*, 479(7373), pp. 410–414. doi:10.1038/NATURE10607.
- Bosmans, F. and Tytgat, J. (2007) "Voltage-gated sodium channel modulation by scorpion alpha-toxins," *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 49(2), pp. 142–158. doi:10.1016/J.TOXICON.2006.09.023.
- Braz, J. *et al.* (2014) "Transmitting pain and itch messages: A contemporary view of the spinal cord circuits that generate Gate Control," *Neuron*, 82(3), p. 522. doi:10.1016/J.NEURON.2014.01.018.
- Bucarechi, F. *et al.* (2016) "Coral snake bites (*Micrurus* spp.) in Brazil: a review of literature reports," *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 54(3), pp. 222–234. doi:10.3109/15563650.2015.1135337.
- Buczek, O. *et al.* (2007) "Structure and sodium channel activity of an excitatory II-superfamily conotoxin," *Biochemistry*, 46(35), pp. 9929–9940. doi:10.1021/BI700797F.
- Bulaj, G. *et al.* (2006) "Synthetic μ O-conotoxin MrVIB blocks TTX-resistant sodium channel NaV1.8 and has a long-lasting analgesic activity," *Biochemistry*, 45(23), pp. 7404–7414. doi:10.1021/bi060159+.
- C, C. *et al.* (2011) "The antidepressant desipramine is an arrestin-biased ligand at the α (2A)-adrenergic receptor driving receptor down-regulation in vitro and in vivo," *The Journal of biological chemistry*, 286(41), pp. 36063–36075. doi:10.1074/JBC.M111.261578.
- C, H. *et al.* (2009) "Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: a 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled," *Clinical therapeutics*, 31(2), pp. 260–271. doi:10.1016/J.CLINTHERA.2009.02.009.
- C, M. and ML, H. (2013) "Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study," *Current medical research and opinion*, 29(6), pp. 673–683. doi:10.1185/03007995.2013.792246.
- C, P. and RP, S. (2016) "Neural circuits for pain: Recent advances and current views," *Science (New York, N.Y.)*, 354(6312), pp. 578–584. doi:10.1126/SCIENCE.AAF8933.
- Câmara, P.R.S. *et al.* (2003) "Inflammatory oedema induced by phospholipases A2 isolated from *Crotalus durissus* sp. in the rat dorsal skin: a role for mast cells and sensory C-fibers," *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 41(7), pp. 823–829. doi:10.1016/S0041-0101(03)00037-0.
- Camargo, E.A. *et al.* (2008) "Role of substance P and bradykinin in acute pancreatitis induced by secretory phospholipase A2," *Pancreas*, 37(1), pp. 50–55. doi:10.1097/MPA.0B013E3185D9B9B.
- Cardoso, F.C. and Lewis, R.J. (2018) "Sodium channels and pain: from toxins to therapies," *British journal of pharmacology*, 175(12), pp. 2138–2157. doi:10.1111/BPH.13962.
- Casais-e-Silva, L.L. *et al.* (2016) "Lemnitoxin, the major component of *Micrurus lemniscatus* coral snake venom, is a myotoxic and pro-inflammatory phospholipase A2," *Toxicology letters*, 257, pp. 60–71. doi:10.1016/J.TOXLET.2016.06.005.
- CB, A.-G. *et al.* (2016) "Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms," *International journal of epidemiology*, 45(6), pp. 1987–1996. doi:10.1093/IJE/DYW115.

- Cestèle, S. *et al.* (1998) “Voltage sensor-trapping: enhanced activation of sodium channels by beta-scorpion toxin bound to the S3-S4 loop in domain II,” *Neuron*, 21(4), pp. 919–931. doi:10.1016/S0896-6273(00)80606-6.
- CG, M. and ML, H. (2014) “Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study,” *European journal of pain (London, England)*, 18(5), pp. 671–679. doi:10.1002/J.1532-2149.2013.00415.X.
- Che, T. *et al.* (2021) “Biased ligands at opioid receptors: Current status and future directions,” *Science signaling*, 14(677). doi:10.1126/SCISIGNAL.AAV0320.
- “ChronisCher sChmerz ChronisCher sChmerz-Konzepte, diagnostiK und Behandlung paul nilges 1 & anKe diezemann 2” (no date).
- CJ, B. *et al.* (2011) “A heteromeric Texas coral snake toxin targets acid-sensing ion channels to produce pain,” *Nature*, 479(7373), pp. 410–414. doi:10.1038/NATURE10607.
- CJ, W. (2004) “Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management,” *Annals of internal medicine*, 140(6), pp. 441–451. doi:10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00010.
- CJ, W. *et al.* (2008) “Identity of myelinated cutaneous sensory neurons projecting to nociceptive laminae following nerve injury in adult mice,” *The Journal of comparative neurology*, 508(3), pp. 500–509. doi:10.1002/CNE.21693.
- CJ, W. and M, C. (1999) “Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14), pp. 7723–7730. doi:10.1073/PNAS.96.14.7723.
- CJ, W. and Q, M. (2007) “Nociceptors--noxious stimulus detectors,” *Neuron*, 55(3), pp. 353–364. doi:10.1016/J.NEURON.2007.07.016.
- Colloca, L. *et al.* (2017) “Neuropathic pain,” *Nature reviews. Disease primers*, 3. doi:10.1038/NRDP.2017.2.
- Costa, T.R. *et al.* (2017) “CR-LAAO, an L-amino acid oxidase from *Calloselasma rhodostoma* venom, as a potential tool for developing novel immunotherapeutic strategies against cancer,” *Scientific Reports 2017 7:1*, 7(1), pp. 1–12. doi:10.1038/srep42673.
- Costigan, M., Scholz, J. and Woolf, C.J. (2009) “Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage,” *Annual review of neuroscience*, 32, pp. 1–32. doi:10.1146/ANNUREV.NEURO.051508.135531.
- Craik, C.S., Page, M.J. and Madison, E.L. (2011) “Proteases as therapeutics,” *Biochemical Journal*, 435(1), pp. 1–16. doi:10.1042/BJ20100965.
- CS, B. *et al.* (2009) “The increased trafficking of the calcium channel subunit alpha2delta-1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the alpha2delta ligand pregabalin,” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(13), pp. 4076–4088. doi:10.1523/JNEUROSCI.0356-09.2009.
- CS, B. *et al.* (2010) “The anti-allodynic alpha(2)delta ligand pregabalin inhibits the trafficking of the calcium channel alpha(2)delta-1 subunit to presynaptic terminals in vivo,” *Biochemical Society transactions*, 38(2), pp. 525–528. doi:10.1042/BST0380525.
- Cunha, F.Q. *et al.* (1992) “The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia,” *British journal of pharmacology*, 107(3), pp. 660–664. doi:10.1111/J.1476-5381.1992.TB14503.X.
- CY, L. *et al.* (2006) “Calcium channel alpha2delta1 subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation,” *Pain*, 125(1–2), pp. 20–34. doi:10.1016/J.PAIN.2006.04.022.
- D, J. and AI, B. (2001) “Molecular mechanisms of nociception,” *Nature*, 413(6852), pp. 203–210. doi:10.1038/35093019.
- D, U. *et al.* (2015) “Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing,” *Nature neuroscience*, 18(1), pp. 145–153. doi:10.1038/NN.3881.

- D, V. *et al.* (2009) “COX2 in CNS neural cells mediates mechanical inflammatory pain hypersensitivity in mice,” *The Journal of clinical investigation*, 119(2), pp. 287–294. doi:10.1172/JCI37098.
- DA, B. *et al.* (2013) “Fatty acid amide hydrolase-dependent generation of antinociceptive drug metabolites acting on TRPV1 in the brain,” *PloS one*, 8(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0070690.
- Dale, C.S. *et al.* (2004) “The C-terminus of murine S100A9 inhibits hyperalgesia and edema induced by jararhagin,” *Peptides*, 25(1), pp. 81–89. doi:10.1016/J.PEPTIDES.2003.12.008.
- Daly, M. *et al.* (2007) “The phylum Cnidaria: A review of phylogenetic patterns and diversity 300 years after Linnaeus*,” *Zootaxa*, 1668, pp. 127–182. Available at: www.mapress.com/zootaxa/ (Accessed: December 28, 2021).
- DB, R., PG, G. and JD, L. (2013a) “The fundamental unit of pain is the cell,” *Pain*, 154 Suppl(SUPPL. 1). doi:10.1016/J.PAIN.2013.05.037.
- DB, R., PG, G. and JD, L. (2013b) “The fundamental unit of pain is the cell,” *Pain*, 154 Suppl(SUPPL. 1). doi:10.1016/J.PAIN.2013.05.037.
- DC, M. *et al.* (1997) “IB4-binding DRG neurons switch from NGF to GDNF dependence in early postnatal life,” *Neuron*, 19(4), pp. 849–861. doi:10.1016/S0896-6273(00)80966-6.
- DC, M. and WD, S. (1997) “Nerve growth factor receptor TrkA is down-regulated during postnatal development by a subset of dorsal root ganglion neurons,” *The Journal of comparative neurology*, 381(4), pp. 428–438. doi:10.1002/(sici)1096-9861(19970519)381:4<428::aid-cne3>3.0.co;2-4.
- Deuis, J.R. *et al.* (2013) “An animal model of oxaliplatin-induced cold allodynia reveals a crucial role for Nav1.6 in peripheral pain pathways,” *Pain*, 154(9), pp. 1749–1757. doi:10.1016/J.PAIN.2013.05.032.
- Deuis, J.R. *et al.* (2016) “Analgesic Effects of GpTx-1, PF-04856264 and CNV1014802 in a Mouse Model of NaV1.7-Mediated Pain,” *Toxins*, 8(3). doi:10.3390/TOXINS8030078.
- Deuis, J.R. *et al.* (2017) “Corrigendum: Pharmacological characterisation of the highly Na V 1.7 selective spider venom peptide Pn3a,” *Scientific reports*, 7, p. 46816. doi:10.1038/SREP46816.
- DI, O., YA, A. and SA, K. (2014) “Acid-sensing ion channels and their modulators,” *Biochemistry. Biokhimiia*, 79(13), pp. 1528–1545. doi:10.1134/S0006297914130069.
- Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen* (no date). Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/64643/Diagnostik-und-Therapie-neuropathischer-Schmerzen> (Accessed: October 25, 2021).
- Diochot, S. *et al.* (2012) “Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain,” *Nature*, 490(7421), pp. 552–555. doi:10.1038/NATURE11494.
- DL, B. *et al.* (1998) “A distinct subgroup of small DRG cells express GDNF receptor components and GDNF is protective for these neurons after nerve injury,” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(8), pp. 3059–3072. doi:10.1523/JNEUROSCI.18-08-03059.1998.
- DS, S., AB, H. and TM, E. (2009) “Native and recombinant ASIC1a receptors conduct negligible Ca²⁺ entry,” *Cell calcium*, 45(4), pp. 319–325. doi:10.1016/J.CECA.2008.12.002.
- Durek, T. *et al.* (2013) “Chemical engineering and structural and pharmacological characterization of the α -scorpion toxin OD1,” *ACS chemical biology*, 8(6), pp. 1215–1222. doi:10.1021/CB400012K.
- E, D. *et al.* (2010a) “Acid-sensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain,” *Pharmacology & therapeutics*, 128(3), pp. 549–558. doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2010.08.006.

- E, D. *et al.* (2010b) “Acid-sensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain,” *Pharmacology & therapeutics*, 128(3), pp. 549–558.
doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2010.08.006.
- E, K. *et al.* (2016) “Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?,” *Pain*, 157(7), pp. 1382–1386. doi:10.1097/J.PAIN.0000000000000507.
- E, K. *et al.* (2017) “Lower Placebo Responses After Long-Term Exposure to Fibromyalgia Pain,” *The journal of pain*, 18(7), pp. 835–843. doi:10.1016/J.JPAIN.2017.02.434.
- ED, H. *et al.* (2005) “Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system,” *The Journal of biological chemistry*, 280(36), pp. 31405–31412.
doi:10.1074/JBC.M501489200.
- Ekberg, J. *et al.* (2006a) “ μ O-conotoxin MrVIB selectively blocks Nav1.8 sensory neuron specific sodium channels and chronic pain behavior without motor deficits,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(45), pp. 17030–17035.
doi:10.1073/PNAS.0601819103.
- Ekberg, J. *et al.* (2006b) “ μ O-conotoxin MrVIB selectively blocks Nav1.8 sensory neuron specific sodium channels and chronic pain behavior without motor deficits,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(45), pp. 17030–17035.
doi:10.1073/PNAS.0601819103.
- EM, M. *et al.* (1993) “Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia,” *Nature*, 363(6429), pp. 543–546. doi:10.1038/363543A0.
- F, R. *et al.* (2004) “Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach,” *Annals of the rheumatic diseases*, 63(7), pp. 759–766. doi:10.1136/ARD.2003.015925.
- FC, C. *et al.* (2017) “Modulatory features of the novel spider toxin μ -TRTX-Df1a isolated from the venom of the spider *Davus fasciatus*,” *British journal of pharmacology*, 174(15), pp. 2528–2544. doi:10.1111/BPH.13865.
- FC, C. and RJ, L. (2018a) “Sodium channels and pain: from toxins to therapies,” *British journal of pharmacology*, 175(12), pp. 2138–2157. doi:10.1111/BPH.13962.
- FC, C. and RJ, L. (2018b) “Sodium channels and pain: from toxins to therapies,” *British journal of pharmacology*, 175(12), pp. 2138–2157. doi:10.1111/BPH.13962.
- Ferber, M. *et al.* (2003) “A novel conus peptide ligand for K⁺ channels,” *The Journal of biological chemistry*, 278(4), pp. 2177–2183. doi:10.1074/JBC.M205953200.
- Fernandes, R.S. *et al.* (2007) “Suramin counteracts the haemostatic disturbances produced by Bothrops jararaca snake venom,” *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 49(7), pp. 931–938. doi:10.1016/J.TOXICON.2007.01.002.
- Ferraz, C.R. *et al.* (2015) “Jararhagin-induced mechanical hyperalgesia depends on TNF- α , IL-1 β and NF κ B in mice,” *Toxicon*, 103, pp. 119–128. doi:10.1016/J.TOXICON.2015.06.024.
- Fillingim, R.B. (2017) “Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal,” *Pain*, 158 Suppl 1(Suppl 1), pp. S11–S18.
doi:10.1097/J.PAIN.0000000000000775.
- FitzGerald, G.A. (2003) “COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease,” *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(11), pp. 879–890.
doi:10.1038/NRD1225.
- Flinspach, M. *et al.* (2017) “Insensitivity to pain induced by a potent selective closed-state Nav1.7 inhibitor,” *Scientific Reports 2017 7:1*, 7(1), pp. 1–16. doi:10.1038/srep39662.
- Frace, A.M. *et al.* (1986) “Effects of saxitoxin analogues and ligand competition on sodium currents of squid axons,” *The American journal of physiology*, 251(2 Pt 1).
doi:10.1152/AJPCELL.1986.251.2.C159.

- FT, N. *et al.* (2012) “Mechanisms of neuropathic pain,” *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(2), pp. 81–91. doi:10.1016/J.EURONEURO.2011.05.005.
- Goncalves dos Santos, G. *et al.* (2020) “CB1 receptor-dependent desensitisation of TRPV1 channels contributes to the analgesic effect of dipyrrone in sensitised primary sensory neurons,” *British Journal of Pharmacology*, 177(20), pp. 4615–4626. doi:10.1111/BPH.15170.
- Green, B.R. *et al.* (2007) “Conotoxins containing nonnatural backbone spacers: cladistic-based design, chemical synthesis, and improved analgesic activity,” *Chemistry & biology*, 14(4), pp. 399–407. doi:10.1016/J.CHEMBIOL.2007.02.009.
- Gründer, S. and Pusch, M. (2015) “Biophysical properties of acid-sensing ion channels (ASICs),” *Neuropharmacology*, 94, pp. 9–18. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2014.12.016.
- H, H., H, O. and S, S. (2015) “Antihyperalgesic effect of duloxetine and amitriptyline in rats after peripheral nerve injury: Influence of descending noradrenergic plasticity,” *Neuroscience letters*, 602, pp. 62–67. doi:10.1016/J.NEULET.2015.06.041.
- Han, T.S. *et al.* (2009) “Structurally minimized mu-conotoxin analogues as sodium channel blockers: implications for designing conopeptide-based therapeutics,” *ChemMedChem*, 4(3), pp. 406–414. doi:10.1002/CMDC.200800292.
- Hifumi, T. *et al.* (2015) “Venomous snake bites: clinical diagnosis and treatment,” *Journal of intensive care*, 3(1). doi:10.1186/S40560-015-0081-8.
- Honma, T. and Shiomi, K. (2006) “Peptide toxins in sea anemones: structural and functional aspects,” *Marine biotechnology (New York, N.Y.)*, 8(1), pp. 1–10. doi:10.1007/S10126-005-5093-2.
- I, R., AC, C. and A, R.-D.-S. (2000) “Peripheral nerve injury leads to the establishment of a novel pattern of sympathetic fibre innervation in the rat skin,” *The Journal of comparative neurology*, 422(2), pp. 287–296. doi:10.1002/(sici)1096-9861(20000626)422:2<287::aid-cne9>3.0.co;2-e.
- J, B. *et al.* (2014) “Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control,” *Neuron*, 82(3), pp. 522–536. doi:10.1016/J.NEURON.2014.01.018.
- J, S. and CJ, W. (2002) “Can we conquer pain?,” *Nature neuroscience*, 5 Suppl(11s), pp. 1062–1067. doi:10.1038/NN942.
- Jalali, A. *et al.* (2005) “OD1, the first toxin isolated from the venom of the scorpion *Odonthobuthus doriae* active on voltage-gated Na⁺ channels,” *FEBS letters*, 579(19), pp. 4181–4186. doi:10.1016/J.FEBSLET.2005.06.052.
- JC, S. and J, R. (2015) “[Codeine--Restrictions on use for children and teenagers],” *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 140(14), pp. 1093–1095. doi:10.1055/S-0041-102948.
- JD, O. *et al.* (2016) “Selective spider toxins reveal a role for the Nav1.1 channel in mechanical pain,” *Nature*, 534(7608), pp. 494–499. doi:10.1038/NATURE17976.
- JH, V. (2012) “Elucidation of pathophysiology and treatment of neuropathic pain,” *Central nervous system agents in medicinal chemistry*, 12(4), pp. 304–314. doi:10.2174/187152412803760645.
- JJ, C. *et al.* (2006) “An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain,” *Nature*, 444(7121), pp. 894–898. doi:10.1038/NATURE05413.
- JK, K. *et al.* (2012) “Spider-venom peptides that target voltage-gated sodium channels: pharmacological tools and potential therapeutic leads,” *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 60(4), pp. 478–491. doi:10.1016/J.TOXICON.2012.04.337.
- JM, S. (2013) “The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage,” *Arthritis research & therapy*, 15 Suppl 3(Suppl 3). doi:10.1186/AR4177.

- JM, S. (2016) “NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians,” *Journal of clinical gastroenterology*, 50(1), pp. 5–10. doi:10.1097/MCG.0000000000000432.
- K, B., B, R. and G, T. (2015) “Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions,” *European journal of pain (London, England)*, 19(7), pp. 953–965. doi:10.1002/EJP.621.
- K, M., J, O. and Y, U. (2015) “What is the main mechanism of tramadol?,” *Naunyn-Schmiedeberg’s archives of pharmacology*, 388(10), pp. 999–1007. doi:10.1007/S00210-015-1167-5.
- K, T. *et al.* (2013) “Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child,” *Journal of reproductive immunology*, 97(1), pp. 128–139. doi:10.1016/J.JRI.2012.10.014.
- KA, M. *et al.* (2002) “Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord,” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(15), pp. 6724–6731. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-15-06724.2002.
- KE, W., LM, D. and K, W. (2011) “The effects of interactive and passive distraction on cold pressor pain in preschool-aged children,” *Journal of pediatric psychology*, 36(7), pp. 816–826. doi:10.1093/JPEPSY/JSQ125.
- Khera, P.K. *et al.* (1995) “Multiple cationic residues of anthopleurin B that determine high affinity and channel isoform discrimination,” *Biochemistry*, 34(27), pp. 8533–8541. doi:10.1021/BI00027A003.
- Kibaly, C. *et al.* (2019) “Non-nociceptive roles of opioids in the CNS: opioids’ effects on neurogenesis, learning, memory and affect,” *Nature reviews. Neuroscience*, 20(1), pp. 5–18. doi:10.1038/S41583-018-0092-2.
- KJ, S. and R, M. (1995) “An inhibitor of the Kv2.1 potassium channel isolated from the venom of a Chilean tarantula,” *Neuron*, 15(4), pp. 941–949. doi:10.1016/0896-6273(95)90184-1.
- KJ, S. and R, M. (1997) “Mapping the receptor site for hanatoxin, a gating modifier of voltage-dependent K⁺ channels,” *Neuron*, 18(4), pp. 675–682. doi:10.1016/S0896-6273(00)80307-4.
- Kleggetveit, I.P., Skulberg, P.K. and Jørum, E. (2016) “Complex regional pain syndrome following viper-bite,” *Scandinavian journal of pain*, 10, pp. 15–18. doi:10.1016/J.SJPAIN.2015.07.005.
- Kuner, R. and Flor, H. (2016) “Structural plasticity and reorganisation in chronic pain,” *Nature Reviews Neuroscience*, 18(1), pp. 20–30. doi:10.1038/NRN.2016.162.
- L, C. *et al.* (2017) “Neuropathic pain,” *Nature reviews. Disease primers*, 3. doi:10.1038/NRDP.2017.2.
- Laing, G.D. and Moura-Da-Silva, A.M. (2005) “Jararhagin and its multiple effects on hemostasis,” *Toxicon*, 45(8), pp. 987–996. doi:10.1016/J.TOXICON.2005.02.013.
- Lattes, K. *et al.* (2013) “Local infiltration of gonyautoxin is safe and effective in treatment of chronic tension-type headache,” <https://doi.org/10.1179/174313209X380829>, 31(3), pp. 228–233. doi:10.1179/174313209X380829.
- LE, C. *et al.* (2012) “Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults,” *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(7). doi:10.1002/14651858.CD008943.PUB2.
- Levy, M., Zylber-Katz, E. and Rosenkranz, B. (1995) “Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites,” *Clinical pharmacokinetics*, 28(3), pp. 216–234. doi:10.2165/00003088-199528030-00004.

- LG, P. *et al.* (2019) “Non-Peptidergic Nociceptive Neurons Are Essential for Mechanical Inflammatory Hypersensitivity in Mice,” *Molecular neurobiology*, 56(8), pp. 5715–5728. doi:10.1007/S12035-019-1494-5.
- Liu, Y. *et al.* (2014) “Synthesis and analgesic effects of μ -TRTX-Hhn1b on models of inflammatory and neuropathic pain,” *Toxins*, 6(8), pp. 2363–2378. doi:10.3390/TOXINS6082363.
- Local anaesthetic agents | Anesthesia Key* (no date). Available at: <https://aneskey.com/local-anaesthetic-agents-2/> (Accessed: December 28, 2021).
- M, C., J, S. and CJ, W. (2009) “Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage,” *Annual review of neuroscience*, 32, pp. 1–32. doi:10.1146/ANNUREV.NEURO.051508.135531.
- M, D. (2009) “Ectopic discharge in A-beta afferents as a source of neuropathic pain,” *Experimental brain research*, 196(1), pp. 115–128. doi:10.1007/S00221-009-1724-6.
- M, M. *et al.* (2007) “A tarantula peptide against pain via ASIC1a channels and opioid mechanisms,” *Nature neuroscience*, 10(8), pp. 943–945. doi:10.1038/NN1940.
- MA, T. and S, F. (2012) “Botulinum toxin for the treatment of movement disorders,” *Current neurology and neuroscience reports*, 12(4), pp. 399–409. doi:10.1007/S11910-012-0286-3.
- Mallet, C. *et al.* (2010) “TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception,” *PLoS ONE*, 5(9), pp. 1–11. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0012748.
- Mamede, C.C.N. *et al.* (2016) “Comparative analysis of local effects caused by Bothrops alternatus and Bothrops moojeni snake venoms: enzymatic contributions and inflammatory modulations,” *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 117, pp. 37–45. doi:10.1016/J.TOXICON.2016.03.006.
- Manríquez, V. *et al.* (2015) “First evidence of neosaxitoxin as a long-acting pain blocker in bladder pain syndrome,” *International Urogynecology Journal 2015 26:6*, 26(6), pp. 853–858. doi:10.1007/S00192-014-2608-2.
- Marcil, J. *et al.* (2006) “Antinociceptive effects of tetrodotoxin (TTX) in rodents,” *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 96(6), pp. 761–768. doi:10.1093/BJA/AEL096.
- Martin, M.F. and Rochat, H. (1986) “Large scale purification of toxins from the venom of the scorpion *Androctonus australis* Hector,” *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 24(11–12), pp. 1131–1139. doi:10.1016/0041-0101(86)90139-X.
- McIntosh, J.M. *et al.* (1995) “A new family of conotoxins that blocks voltage-gated sodium channels,” *The Journal of biological chemistry*, 270(28), pp. 16796–16802. doi:10.1074/JBC.270.28.16796.
- MD, S. *et al.* (2008) “Trends in use of opioids for non-cancer pain conditions 2000-2005 in commercial and Medicaid insurance plans: the TROUP study,” *Pain*, 138(2), pp. 440–449. doi:10.1016/J.PAIN.2008.04.027.
- Menaldo, D.L. *et al.* (2013) “Effects of two serine proteases from *Bothrops pirajai* snake venom on the complement system and the inflammatory response,” *International immunopharmacology*, 15(4), pp. 764–771. doi:10.1016/J.INTIMP.2013.02.023.
- Meng, P. *et al.* (2016) “A Novel Toxin from *Haplopelma lividum* Selectively Inhibits the Na^v 1.8 Channel and Possesses Potent Analgesic Efficacy,” *Toxins*, 9(1). doi:10.3390/TOXINS9010007.
- MJ, C. *et al.* (1997) “The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway,” *Nature*, 389(6653), pp. 816–824. doi:10.1038/39807.
- Moran, M.M. *et al.* (2011) “Transient receptor potential channels as therapeutic targets,” *Nature Reviews Drug Discovery 2011 10:8*, 10(8), pp. 601–620. doi:10.1038/nrd3456.
- Moreira, V. *et al.* (2014) “An Asp49 phospholipase A2 from snake venom induces cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production via activation of NF- κ B,

- p38MAPK, and PKC in macrophages,” *Mediators of inflammation*, 2014. doi:10.1155/2014/105879.
- MS, M. *et al.* (2012) “Distinct Nav1.7-dependent pain sensations require different sets of sensory and sympathetic neurons,” *Nature communications*, 3. doi:10.1038/NCOMMS1795.
- MW, C. *et al.* (2008) “Restoring Acid-sensing ion channel-1a in the amygdala of knock-out mice rescues fear memory but not unconditioned fear responses,” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(51), pp. 13738–13741. doi:10.1523/JNEUROSCI.3907-08.2008.
- N, K. *et al.* (2014) “Ca(v)3.2 calcium channels: the key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol,” *Pain*, 155(4), pp. 764–772. doi:10.1016/J.PAIN.2014.01.015.
- N, Z. *et al.* (2009) “Cyclooxygenase in normal human tissues--is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform?,” *Journal of cellular and molecular medicine*, 13(9B), pp. 3753–3763. doi:10.1111/J.1582-4934.2008.00430.X.
- NB, F. *et al.* (2013) “Neuropathic pain needs systematic classification,” *European journal of pain (London, England)*, 17(7), pp. 953–956. doi:10.1002/J.1532-2149.2012.00282.X.
- NB, F. *et al.* (2015) “Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis,” *The Lancet. Neurology*, 14(2), pp. 162–173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
- NB, F. and N, A. (2016) “Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook?,” *Pain management*, 6(1), pp. 1–3. doi:10.2217/PMT.15.53.
- Niehues, T. (2013) “Das fiebernde kind: Diagnostisches vorgehen und behandlung,” *Deutsches Arzteblatt International*, 110(45), pp. 764–774. doi:10.3238/ARZTEBL.2013.0764.
- OA, K. and VI, P. (1980) “A receptor for protons in the nerve cell membrane,” *Neuroscience*, 5(12), pp. 2325–2327. doi:10.1016/0306-4522(80)90149-9.
- OB, K. and TR, K. (2011) “ENaC structure and function in the wake of a resolved structure of a family member,” *American journal of physiology. Renal physiology*, 301(4). doi:10.1152/AJPRENAL.00259.2011.
- Oliveira, J.S. *et al.* (2004) “Binding Specificity of Sea Anemone Toxins to Nav 1.1-1.6 Sodium Channels: UNEXPECTED CONTRIBUTIONS FROM DIFFERENCES IN THE IV/S3-S4 OUTER LOOP *,” *Journal of Biological Chemistry*, 279(32), pp. 33323–33335. doi:10.1074/JBC.M404344200.
- P, A. and K, B. (2011) “Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch,” *British journal of anaesthesia*, 107(4), pp. 490–502. doi:10.1093/BJA/AER260.
- P, E. *et al.* (2000) “Isolation of a tarantula toxin specific for a class of proton-gated Na⁺ channels,” *The Journal of biological chemistry*, 275(33), pp. 25116–25121. doi:10.1074/JBC.M003643200.
- P, E. *et al.* (2003) “Recombinant production and solution structure of PcTx1, the specific peptide inhibitor of ASIC1a proton-gated cation channels,” *Protein science : a publication of the Protein Society*, 12(7), pp. 1332–1343. doi:10.1110/PS.0307003.
- Penzotti, J.L. *et al.* (2001) “Specific neosaxitoxin interactions with the Na⁺ channel outer vestibule determined by mutant cycle analysis,” *Biophysical journal*, 80(2), pp. 698–706. doi:10.1016/S0006-3495(01)76049-3.
- Picolo, G. *et al.* (2002) “Evaluation of antivenoms in the neutralization of hyperalgesia and edema induced by Bothrops jararaca and Bothrops asper snake venoms,” *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 35(10), pp. 1221–1228. doi:10.1590/S0100-879X2002001000016.
- PL, M. (2010) “Capsaicin dermal patch: in non-diabetic peripheral neuropathic pain,” *Drugs*, 70(14), pp. 1831–1842. doi:10.2165/11206050-000000000-00000.

- R, F. *et al.* (2019) "Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review," *Current medical research and opinion*, 35(6), pp. 1011–1018.
doi:10.1080/03007995.2018.1552042.
- R, K. (2015) "Spinal excitatory mechanisms of pathological pain," *Pain*, 156 Suppl(4), pp. S11–S17. doi:10.1097/J.PAIN.000000000000118.
- R, K. and H, F. (2016) "Structural plasticity and reorganisation in chronic pain," *Nature reviews. Neuroscience*, 18(1), pp. 20–30. doi:10.1038/NRN.2016.162.
- RD, G. *et al.* (2010) "Glial cells and chronic pain," *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 16(5), pp. 519–531.
doi:10.1177/1073858409360822.
- Rogosch, T. *et al.* (2012) "Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol)," *Bioorganic & medicinal chemistry*, 20(1), pp. 101–107. doi:10.1016/J.BMC.2011.11.028.
- Romey, G. *et al.* (1976) "Sea anemone toxin: a tool to study molecular mechanisms of nerve conduction and excitation-secretion coupling," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 73(11), pp. 4055–4059.
doi:10.1073/PNAS.73.11.4055.
- S, F., E, A. and A, M. (2001) "Mechanism of non-steroidal anti-inflammatory drug-gastropathy," *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 33 Suppl 2(SUPPL. 2). doi:10.1016/S1590-8658(01)80157-2.
- S, K. and L, S. (2002) "Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure," *Physiological reviews*, 82(3), pp. 735–767.
doi:10.1152/PHYSREV.00007.2002.
- S, L. and C, M. (2009) "[Symptoms and pathophysiological mechanisms of neuropathic pain syndromes]," *Der Nervenarzt*, 80(4), pp. 430–444. doi:10.1007/S00115-008-2630-Z.
- SA, P., Q, M. and Y, D.K. (2014) "Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain," *Nature neuroscience*, 17(2), pp. 183–191. doi:10.1038/NN.3629.
- Salas, M.M. *et al.* (2015) "Tetrodotoxin suppresses thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in a rat full thickness thermal injury pain model," *Neuroscience Letters*, 607, pp. 108–113. doi:10.1016/J.NEULET.2015.09.031.
- Salinas, M. *et al.* (2014) "Binding Site and Inhibitory Mechanism of the Mambalgin-2 Pain-relieving Peptide on Acid-sensing Ion Channel 1a *," *Journal of Biological Chemistry*, 289(19), pp. 13363–13373. doi:10.1074/JBC.M114.561076.
- Schiavon, E. *et al.* (2006) "Resurgent current and voltage sensor trapping enhanced activation by a beta-scorpion toxin solely in Nav1.6 channel. Significance in mice Purkinje neurons," *The Journal of biological chemistry*, 281(29), pp. 20326–20337.
doi:10.1074/JBC.M600565200.
- Schmidtko, A., Tegeder, I. and Geisslinger, G. (2009) "No NO, no pain? The role of nitric oxide and cGMP in spinal pain processing," *Trends in neurosciences*, 32(6), pp. 339–346.
doi:10.1016/J.TINS.2009.01.010.
- Scholz, J. and Woolf, C.J. (2002) "Can we conquer pain?," *Nature Neuroscience* 2002 5:11, 5(11), pp. 1062–1067. doi:10.1038/nn942.
- Seo, Y.H., Park, M.R. and Yoo, S.H. (2014) "Development of complex regional pain syndrome after a snake bite: a case report," *The Korean journal of pain*, 27(1), pp. 68–71.
doi:10.3344/KJP.2014.27.1.68.
- da Silva, I.R.F. *et al.* (2012) "BJ-PI2, a non-hemorrhagic metalloproteinase from Bothrops jararaca snake venom," *Biochimica et biophysica acta*, 1820(11), pp. 1809–1821.
doi:10.1016/J.BBAGEN.2012.07.011.

- Slagboom, J. *et al.* (2017) "Haemotoxic snake venoms: their functional activity, impact on snakebite victims and pharmaceutical promise," *British journal of haematology*, 177(6), pp. 947–959. doi:10.1111/BJH.14591.
- Sluka, K.A., Winter, O.C. and Wemmie, J.A. (2009) "Acid-sensing ion channels: A new target for pain and CNS diseases," *Current opinion in drug discovery & development*, 12(5), p. 693. Available at: /pmc/articles/PMC3494879/ (Accessed: October 25, 2021).
- Steinhilber, D. 1959-, Schubert-Zsilavecz, M. 1961- and Roth, H.J. 1929- (no date) "Medizinische Chemie Targets - Arzneistoffe - chemische Biologie ; 191 Tabellen."
- T, F. *et al.* (2008) "Comparative study of the distribution of the alpha-subunits of voltage-gated sodium channels in normal and axotomized rat dorsal root ganglion neurons," *The Journal of comparative neurology*, 510(2), pp. 188–206. doi:10.1002/CNE.21786.
- T, G., S, F. and GA, F. (2006) "Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities," *The Journal of clinical investigation*, 116(1), pp. 4–15. doi:10.1172/JCI27291.
- T, G., Y, Y. and GA, F. (2010) "Emotion recollected in tranquility: lessons learned from the COX-2 saga," *Annual review of medicine*, 61, pp. 17–33. doi:10.1146/ANNUREV-MED-011209-153129.
- T, M. *et al.* (2003) "Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study," *Pain*, 106(1–2), pp. 151–158. doi:10.1016/S0304-3959(03)00317-8.
- Takeuchi, K. *et al.* (2003) "Facilitation by endogenous prostaglandins of capsaicin-induced gastric protection in rodents through EP2 and IP receptors," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 304(3), pp. 1055–1062. doi:10.1124/JPET.102.044156.
- Tanaka, K.I. *et al.* (2014) "Fentanyl produces an anti-hyperalgesic effect through the suppression of sodium channels in mice with painful diabetic neuropathy," *European Journal of Pharmacology*, 733(1), pp. 68–74. doi:10.1016/J.EJPHAR.2014.03.042.
- Tasoulis, T. and Isbister, G.K. (2017) "A Review and Database of Snake Venom Proteomes," *Toxins*, 9(9). doi:10.3390/TOXINS9090290.
- Terlau, H. and Olivera, B.M. (2004) "Conus venoms: a rich source of novel ion channel-targeted peptides," *Physiological reviews*, 84(1), pp. 41–68. doi:10.1152/PHYSREV.00020.2003.
- Thottumkara, A.P., Parsons, W.H. and du Bois, J. (2014) "Saxitoxin," *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 53(23), pp. 5760–5784. doi:10.1002/ANIE.201308235.
- de Toni, L.G.B. *et al.* (2015) "Inflammatory mediators involved in the paw edema and hyperalgesia induced by Batroxase, a metalloproteinase isolated from Bothrops atrox snake venom," *International immunopharmacology*, 28(1), pp. 199–207. doi:10.1016/J.INTIMP.2015.06.001.
- TS, J. and NB, F. (2014a) "A brief history of pain," *The Lancet. Neurology*, 13(9), p. 872. doi:10.1016/S1474-4422(14)70187-5.
- TS, J. and NB, F. (2014b) "Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms," *The Lancet. Neurology*, 13(9), pp. 924–935. doi:10.1016/S1474-4422(14)70102-4.
- Urs, N.A.N. *et al.* (2014) "Implications of phytochemicals in snakebite management: Present status and future prospective," *Toxin Reviews*, 33(3), pp. 60–83. doi:10.3109/15569543.2013.854255.
- "US drug overdose deaths: a global challenge" (2016) *Lancet (London, England)*, 387(10017), p. 404. doi:10.1016/S0140-6736(16)00211-7.
- V, M. *et al.* (2015) "RGS9-2--controlled adaptations in the striatum determine the onset of action and efficacy of antidepressants in neuropathic pain states," *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America*, 112(36), pp. E5088–E5097.
doi:10.1073/PNAS.1504283112.
- Verri, W.A. *et al.* (2006) “Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: Targets for analgesic drug development?,” *Pharmacology & Therapeutics*, 112(1), pp. 116–138.
doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2006.04.001.
- Vonk, F.J. *et al.* (2011) “Snake venom: From fieldwork to the clinic: Recent insights into snake biology, together with new technology allowing high-throughput screening of venom, bring new hope for drug discovery,” *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 33(4), pp. 269–279. doi:10.1002/BIES.201000117.
- Watters, M.R. (2005) “Tropical marine neurotoxins: venoms to drugs,” *Seminars in neurology*, 25(3), pp. 278–289. doi:10.1055/S-2005-917664.
- WR, K. *et al.* (2010) “A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers,” *The journal of pain*, 11(6), pp. 579–587.
doi:10.1016/J.JPAIN.2009.09.019.
- X, C., H, K. and S, G. (2005) “The tarantula toxin psalmotoxin 1 inhibits acid-sensing ion channel (ASIC) 1a by increasing its apparent H⁺ affinity,” *The Journal of general physiology*, 126(1), pp. 71–79. doi:10.1085/JGP.200509303.
- X, C., H, K. and S, G. (2006) “Interaction of acid-sensing ion channel (ASIC) 1 with the tarantula toxin psalmotoxin 1 is state dependent,” *The Journal of general physiology*, 127(3), pp. 267–276. doi:10.1085/JGP.200509409.
- X, D. *et al.* (2001) “A diverse family of GPCRs expressed in specific subsets of nociceptive sensory neurons,” *Cell*, 106(5), pp. 619–632. doi:10.1016/S0092-8674(01)00483-4.
- Xu, Y. *et al.* (2018) “Scorpion Toxins Targeting Voltage-gated Sodium Channels Associated with Pain,” *Current pharmaceutical biotechnology*, 19(11), pp. 848–855.
doi:10.2174/1389201019666181105160744.
- Zambelli, V.O. *et al.* (2017) “Secreted Phospholipases A₂ from Animal Venoms in Pain and Analgesia,” *Toxins*, 9(12). doi:10.3390/TOXINS9120406.
- Zelanis, A. and Keiji Tashima, A. (2014) “Unraveling snake venom complexity with ‘omics’ approaches: challenges and perspectives,” *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 87, pp. 131–134. doi:10.1016/J.TOXICON.2014.05.011.
- ZG, X. *et al.* (2004) “Neuroprotection in ischemia: blocking calcium-permeable acid-sensing ion channels,” *Cell*, 118(6), pp. 687–698. doi:10.1016/J.CELL.2004.08.026.
- Zhang, J. *et al.* (2017) “miRNA-mediated downregulation of KCC2 and VGAT expression in spinal cord contributes to neonatal cystitis-induced visceral pain in rats,” *Pain*, 158(12), p. 2461. doi:10.1097/J.PAIN.0000000000001057.
- Zhang, J.Z. *et al.* (2011) “Structure-function map of the receptor site for β -scorpion toxins in domain II of voltage-gated sodium channels,” *The Journal of biological chemistry*, 286(38), pp. 33641–33651. doi:10.1074/JBC.M111.282509.
- Zhang, M.M. *et al.* (2007) “Structure/function characterization of micro-conotoxin KIIIA, an analgesic, nearly irreversible blocker of mammalian neuronal sodium channels,” *The Journal of biological chemistry*, 282(42), pp. 30699–30706. doi:10.1074/JBC.M704616200.
- Zhang, Y. (2015) “Why do we study animal toxins?,” *Dong wu xue yan jiu = Zoological research*, 36(4), pp. 183–222. doi:10.13918/J.ISSN.2095-8137.2015.4.183.
- Zychar, B.C. *et al.* (2010a) “Contribution of metalloproteases, serine proteases and phospholipases A₂ to the inflammatory reaction induced by Bothrops jararaca crude venom in mice,” *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 55(2–3), pp. 227–234. doi:10.1016/J.TOXICON.2009.07.025.
- Zychar, B.C. *et al.* (2010b) “Contribution of metalloproteases, serine proteases and phospholipases A₂ to the inflammatory reaction induced by Bothrops jararaca crude venom in

mice,” *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 55(2–3), pp. 227–234. doi:10.1016/J.TOXICON.2009.07.025.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Abschlussarbeit zur Erstellung eines Lernprogramms zum Thema Schmerz:

**„Ein Beitrag zum Toxnetz-Explorer: Erstellung eines Lernprogramms zum
Thema Schmerz“**

selbständig angefertigt habe und mich keiner anderen als der in ihr angegebenen Quellen und Hilfsmittel bedient habe. Alle Stellen der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen oder aus anderweitigen fremden Äußerungen entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde zuvor an keiner anderen Hochschule und in keinem anderen Studiengang als Prüfungsleistung eingereicht.

Frankfurt am Main, den

Dr. Gesine Wack