



Chronische Pankreatitis – Erklärungen zur Schmerzentstehung

Güralp Onur Ceyhan

*Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Klinikum rechts der Isar,
Technische Universität München*

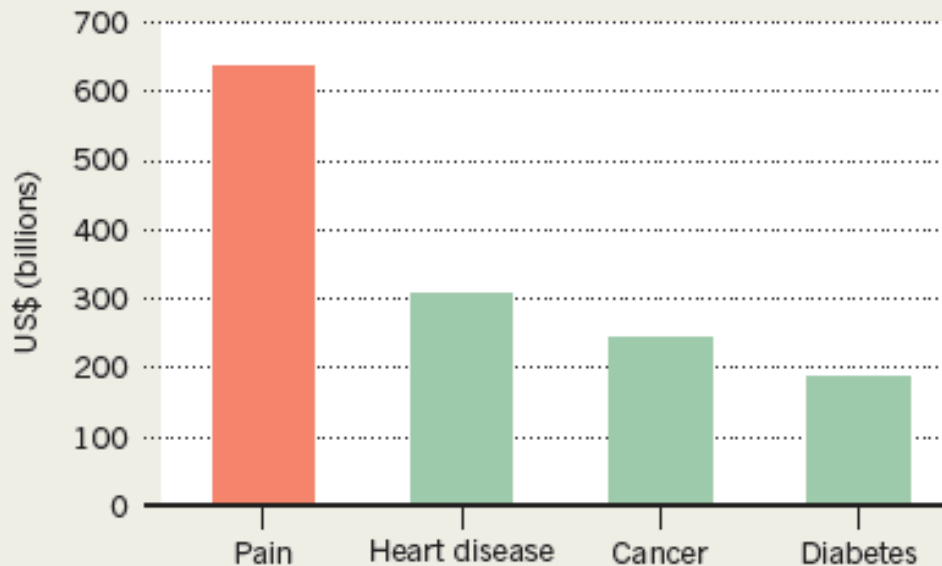


Schmerzen in der chronischen Pankreatitis

PRICE OF PAIN

BIGGEST BURDEN

Around 100 million adults in the United States are affected by chronic pain in a single year. The annual total cost of pain, including direct costs, decreased wages and lost productivity, eclipses that of any other condition².

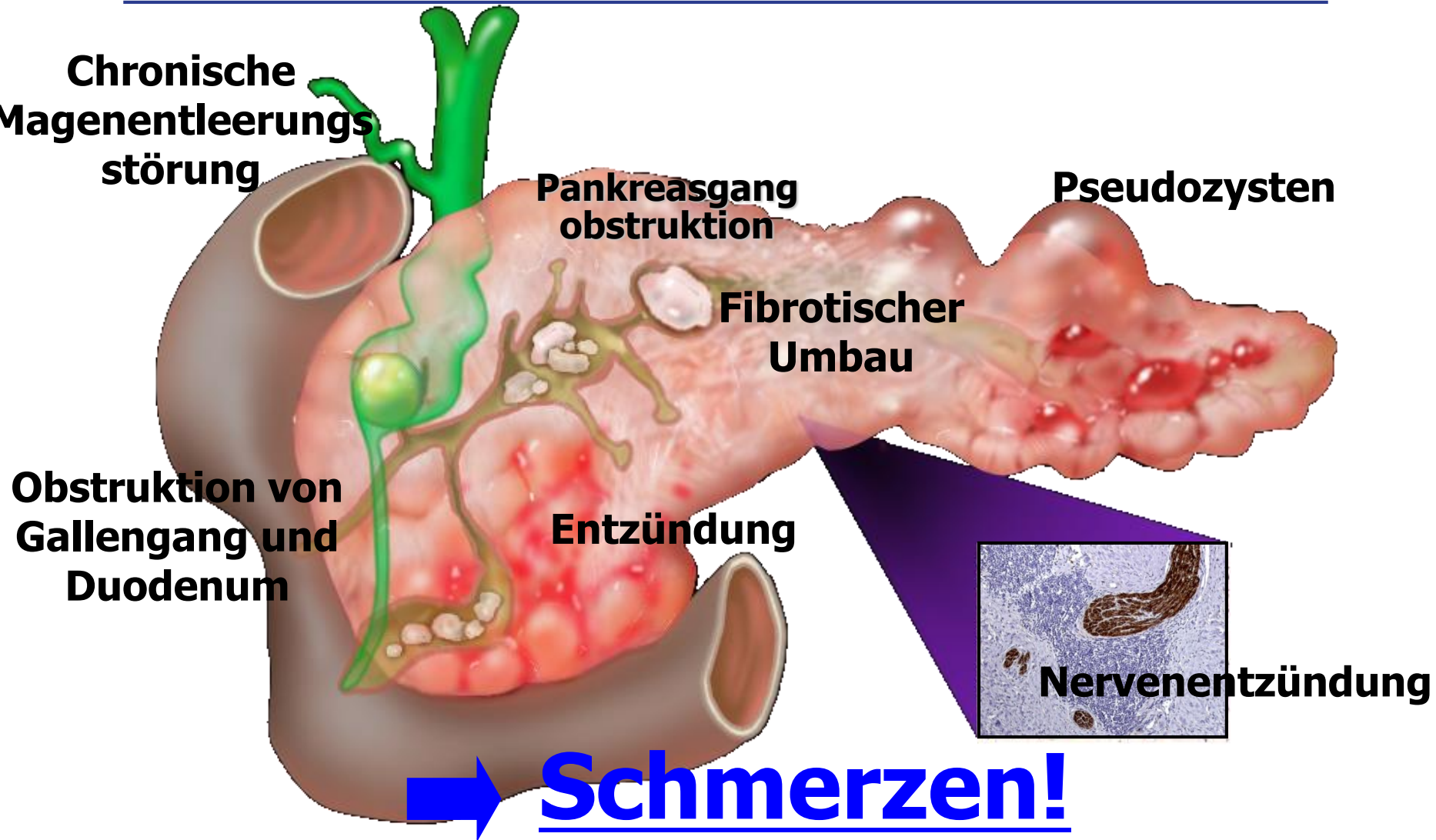


**Behandlungskosten
der CP-assoziierten
Schmerzen:
\$ 638 Mio**

Holmes D. *Nature* 2016
Hall et al. *J Eval Clin Pract* 2014.



Chronische Pankreatitis - Komplikationen

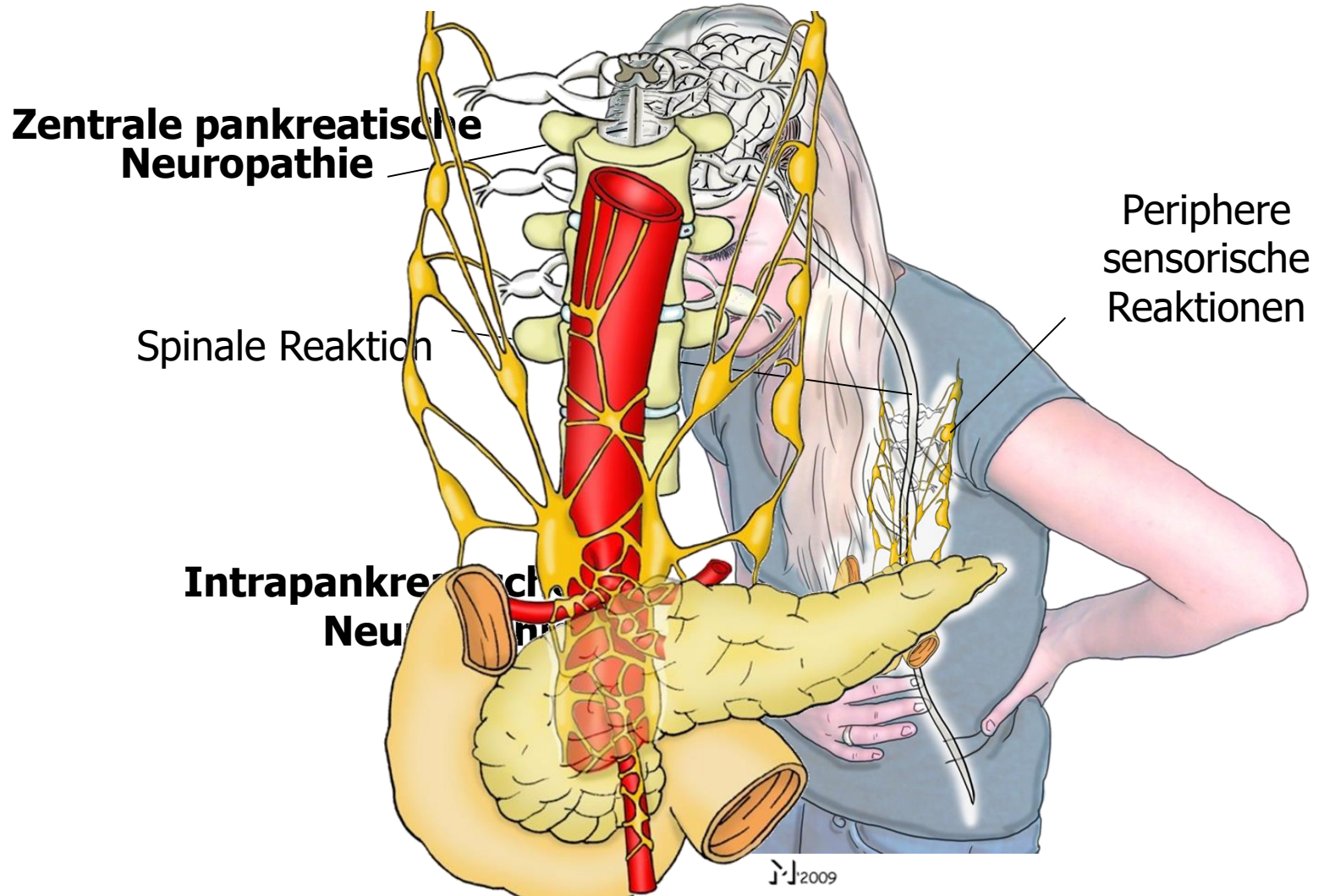


Angepasst aus: AGA pancreas slide collection



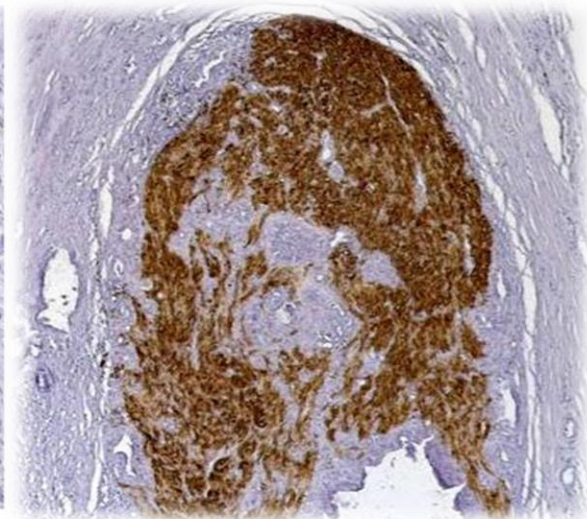
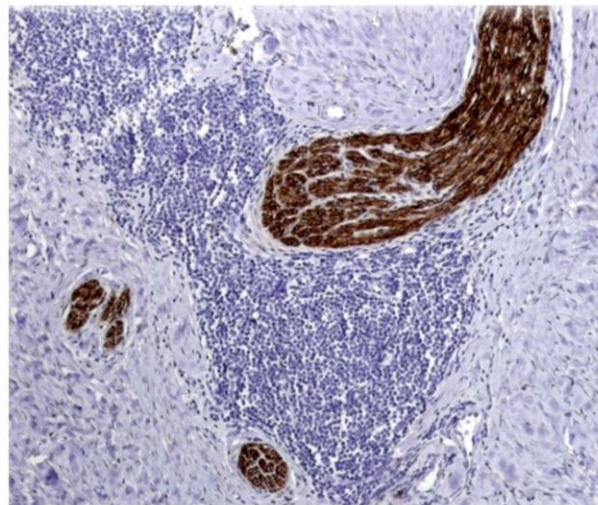
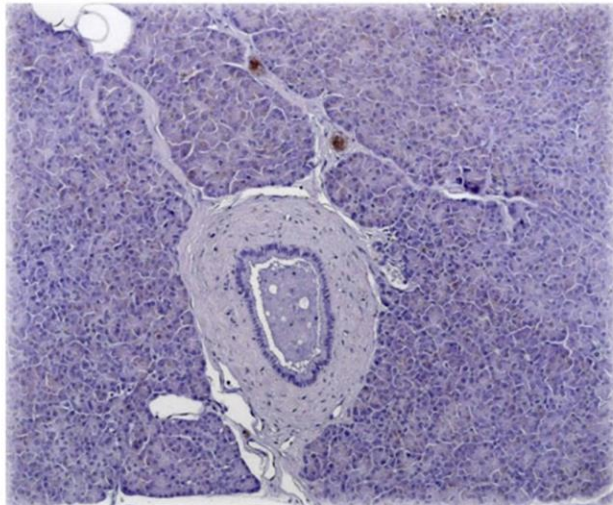
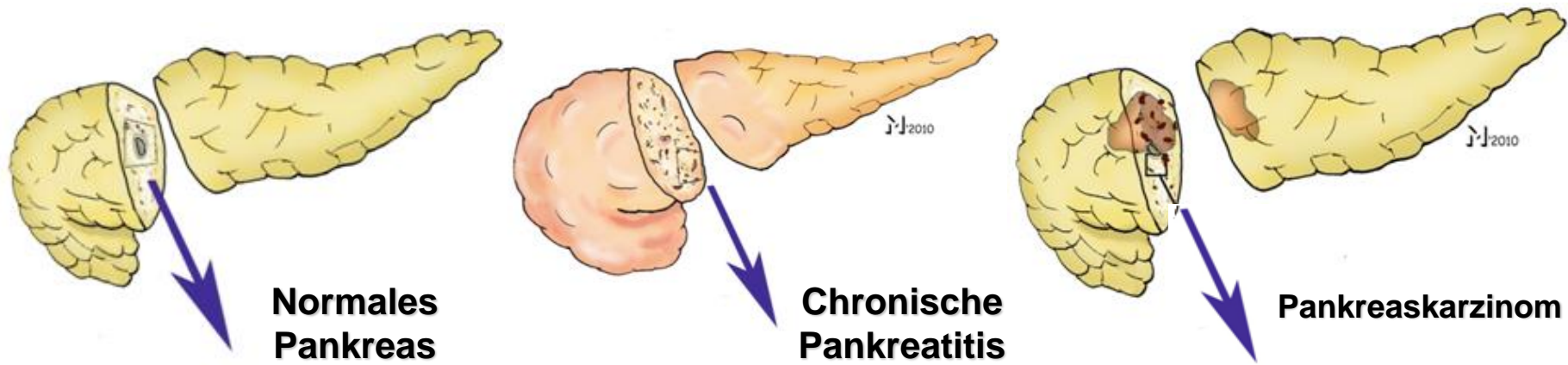
Neuropathisches Schmerzsyndrom in der CP

BACKGROUND

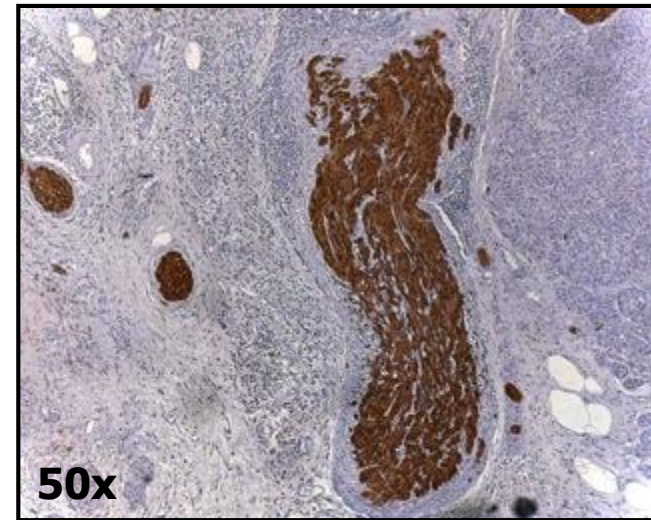
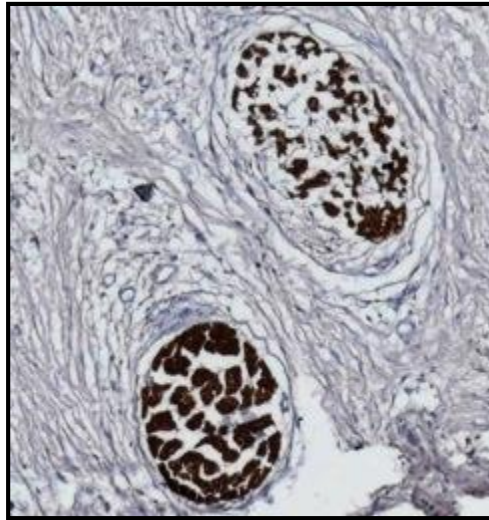
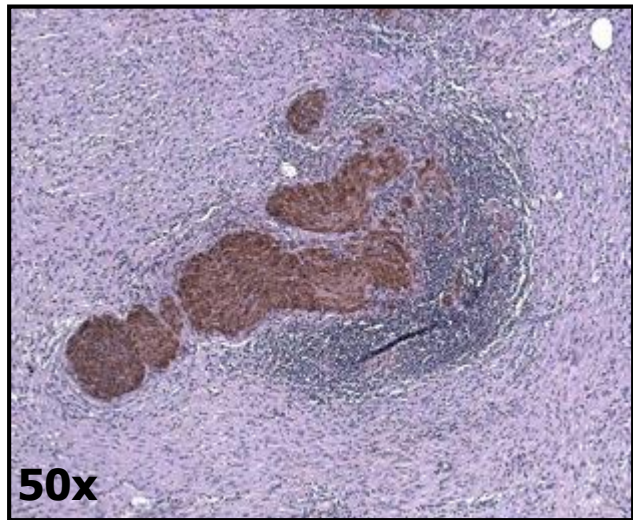


Demir et al. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2011

Pankreatische Neuropathie



Neurale Hypertrophie & erhöhte Dichte in der CP



Gesteigerte Anzahl von Nerven

Außerordentlich vergrößerte intrapankreatische Nerven

GAP-43 immunoreaktive Nerven - aktive nervale Umbauprozesse

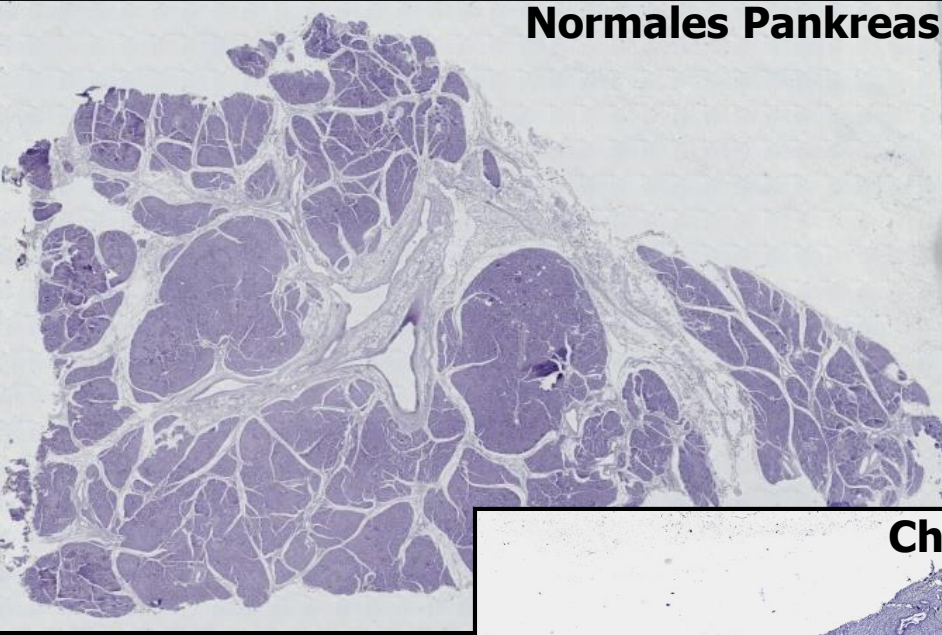
Nur evident in der chronischen Pankreatitis & Pankreaskarzinom

Ceyhan GO – *Gastroenterology* 2009
Ceyhan GO – *Gut* 2007, Friess H – *Gut* 2002
Bockmann DE – *Gastroenterology* 1988
Di Sebastiano P – *Gastroenterology* 1997

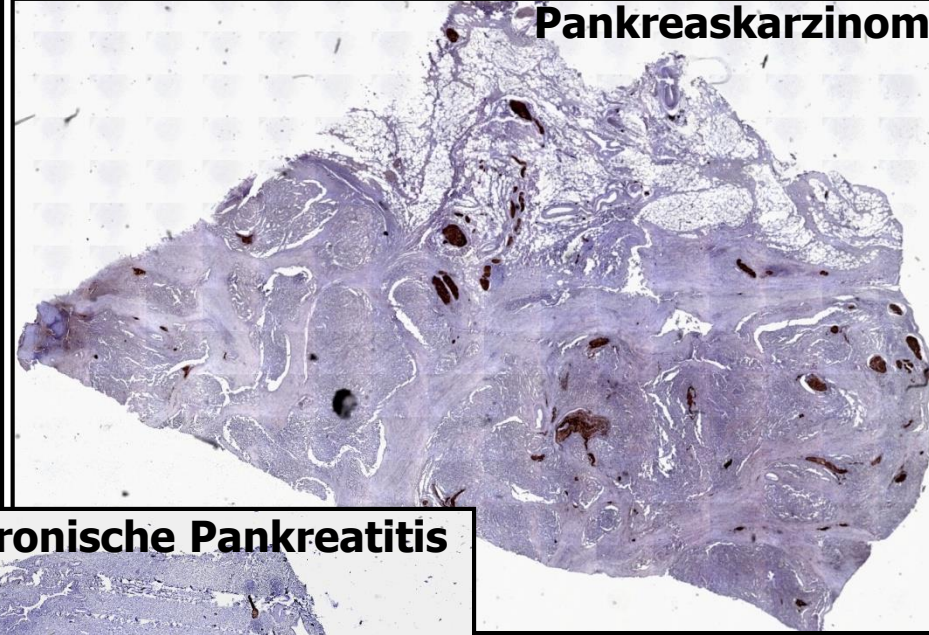


Neurale Hypertrophie & erhöhte Dichte in der CP

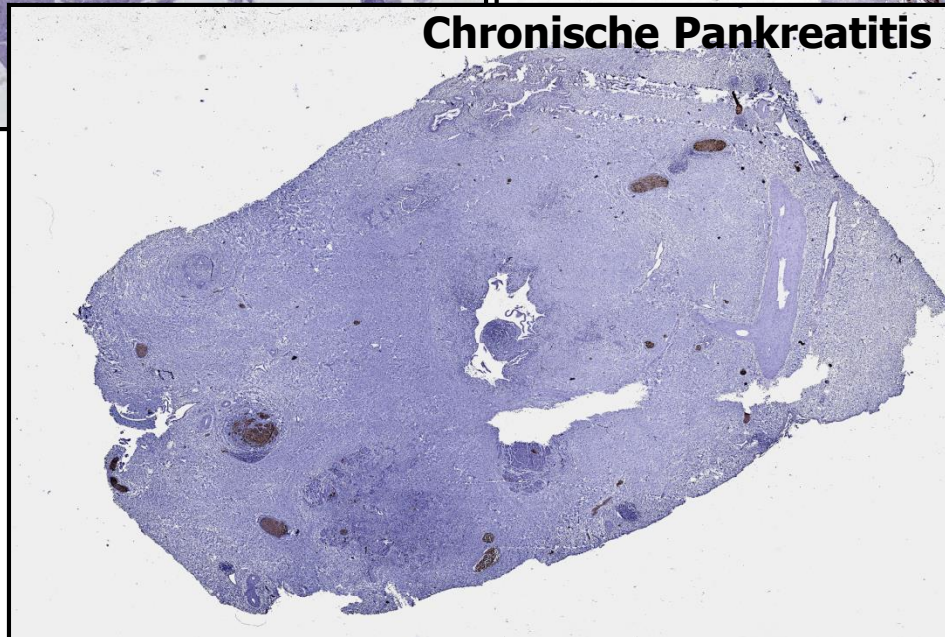
Normales Pankreas



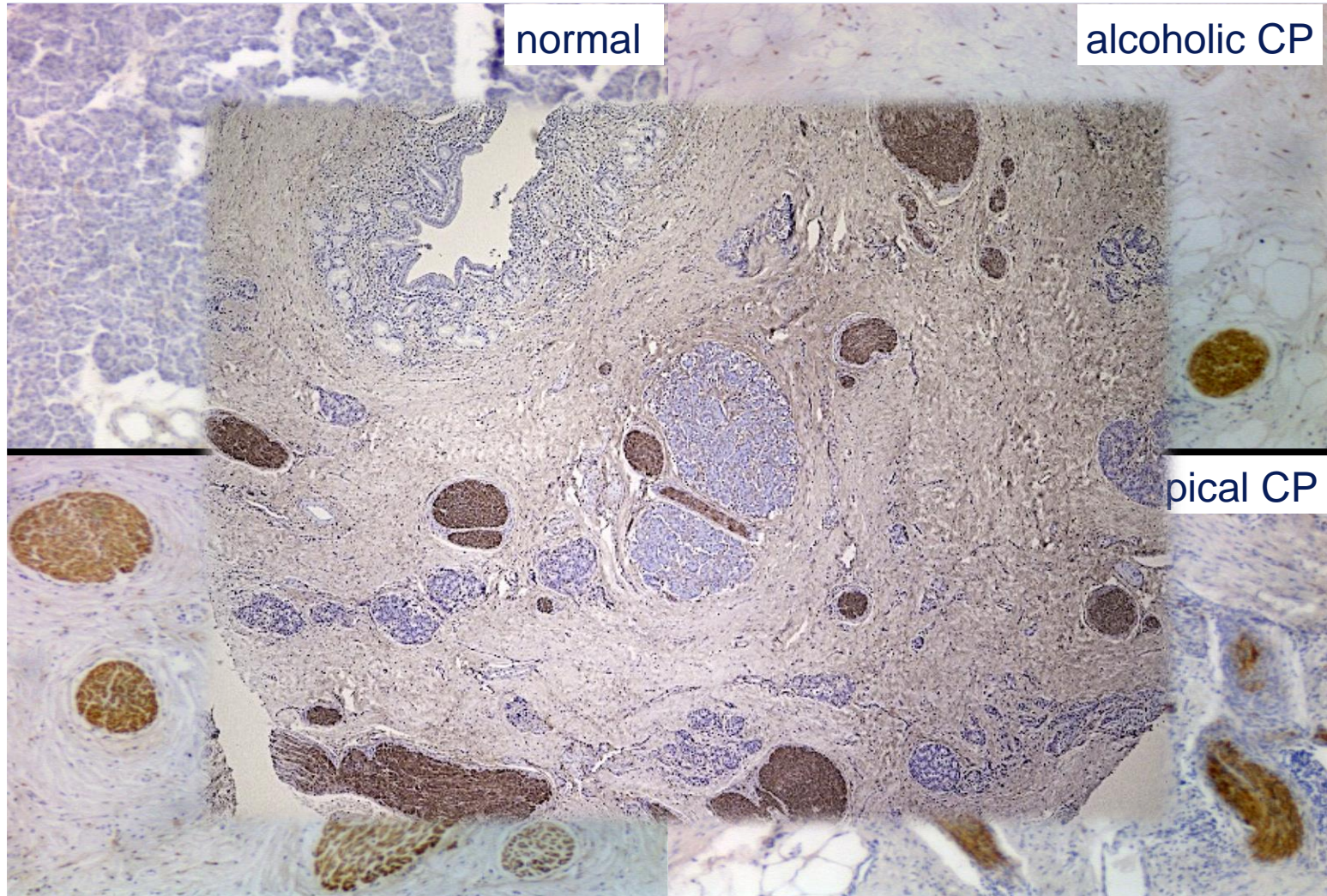
Pankreaskarzinom



Chronische Pankreatitis



Neuroplastizität ist unabhängig von der Ätiologie

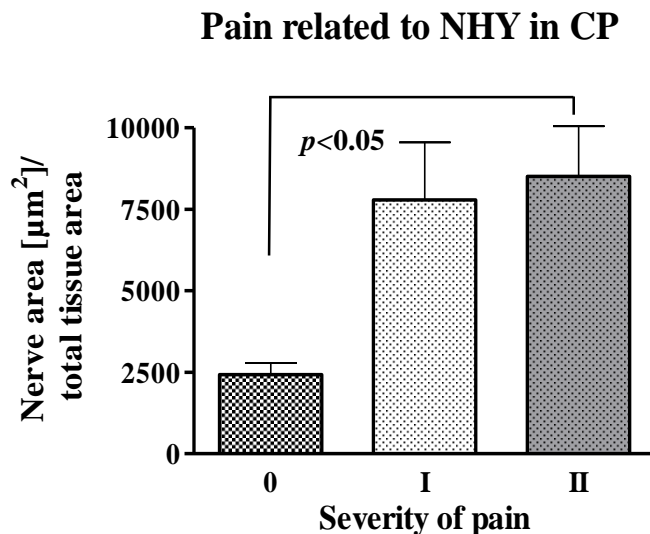


& auch in der hereditären Pankreatitis

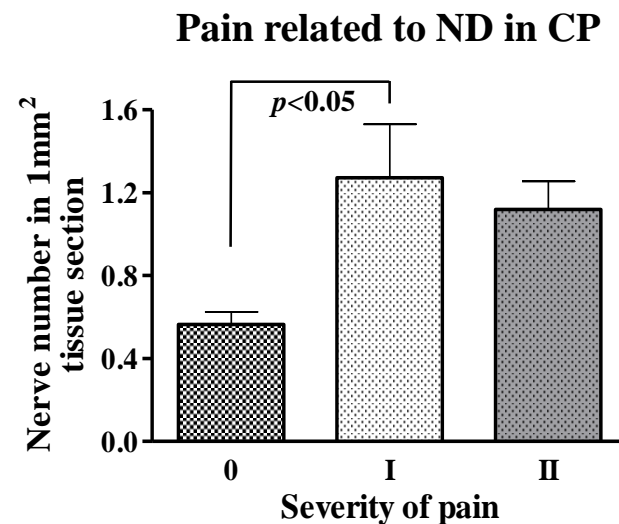
Shrikhande et al., Gut 2002,
Tieftrunk et al., Pancreatology 2013

Pankreatische Neuropathie & Schmerz in der CP

Neural Hypertrophy

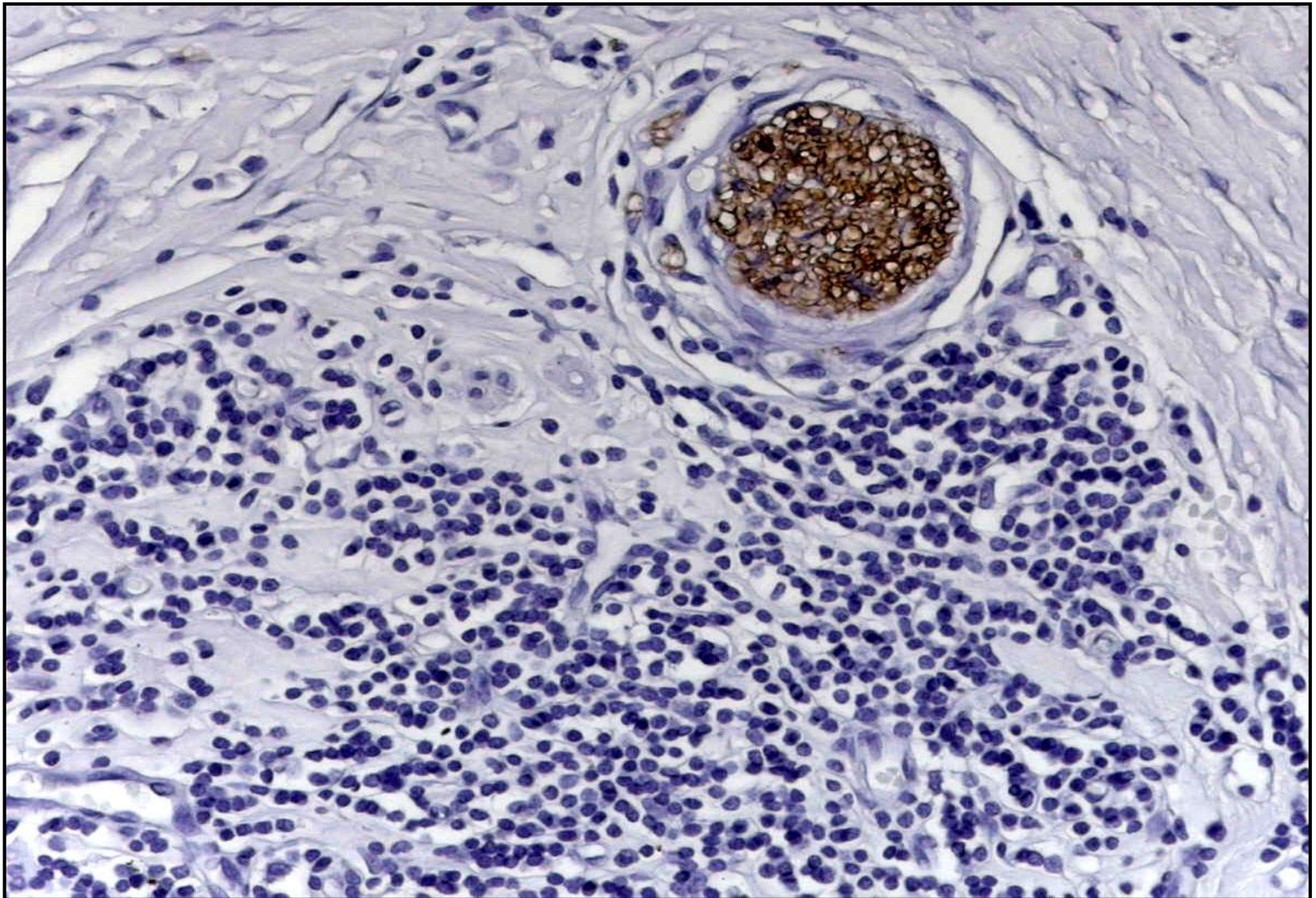


Neural Density



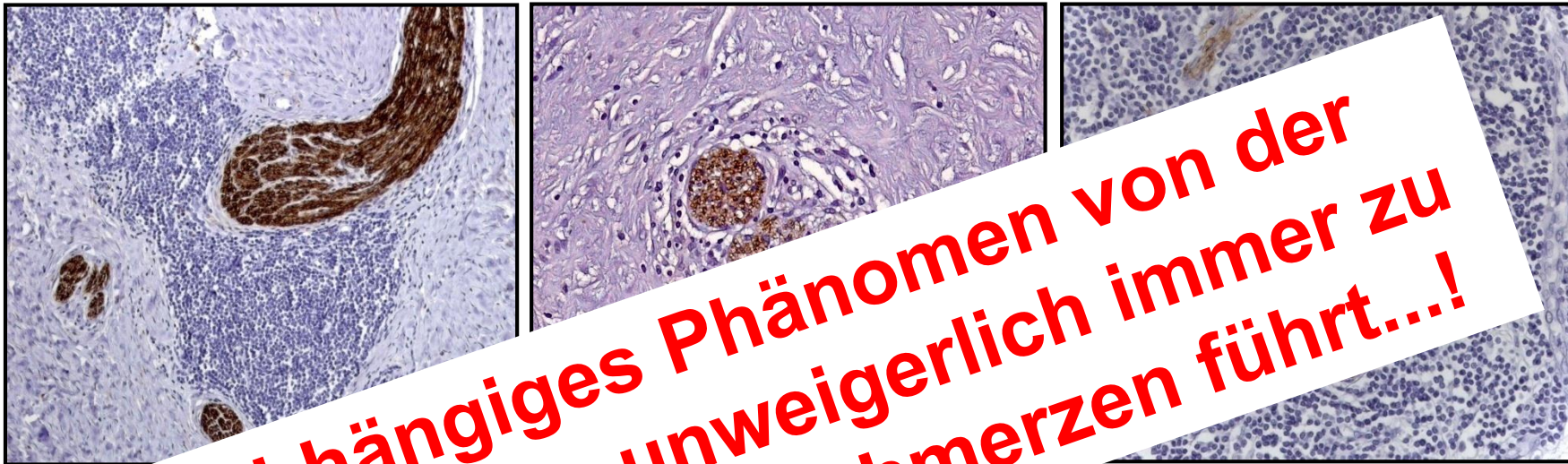
Je grösser und zahlreicher die pankreatischen Nerven, desto mehr neuropathische Schmerzen...!

Pankreatische Neuritis



Pankreatische Neuritis

Chronic Pancreatitis



Unabhängiges Phänomen von der Ätiologie, was unweigerlich immer zu neuropathischen Schmerzen führt....!

...den Immunzellen infiltriert
...enhaltig verletzt und zerstört, so dass
...munzellen eintreten könne und eine

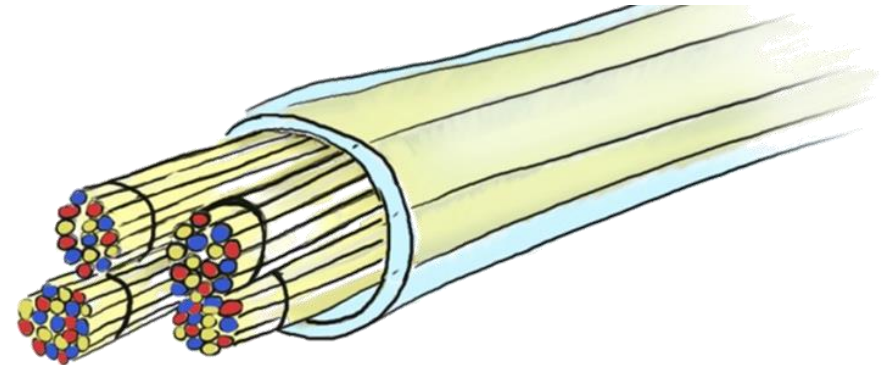
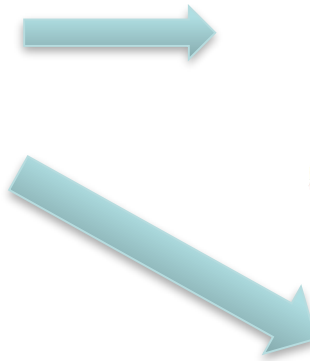
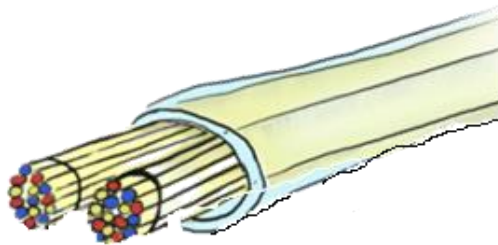
„Pankreatitis assoziierte Neuritis“

Ceyhan GO – Gastroenterology 2009
Bockman DE - *Gastroenterology* 1988
Di Sebastiano P - *Gastroenterology* 1997

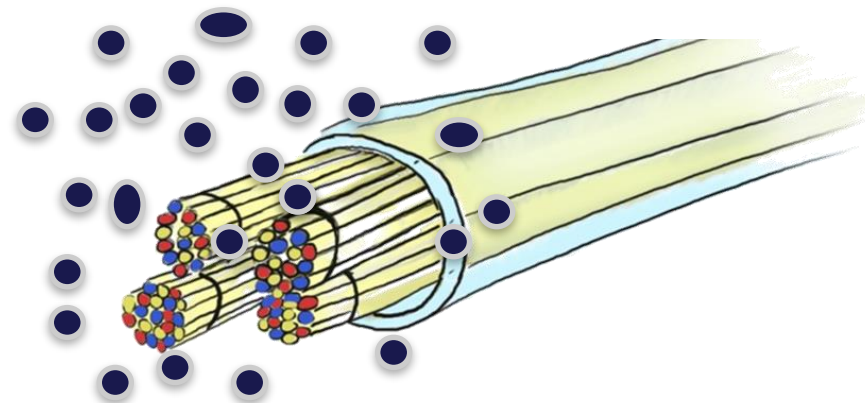
Neue therapeutische Ansätze

Neuroplastizität

Normaler Nerv



Neuro-Inflammation



Neuropathischer pankreatischer Schmerz

Schmerz Korrelation

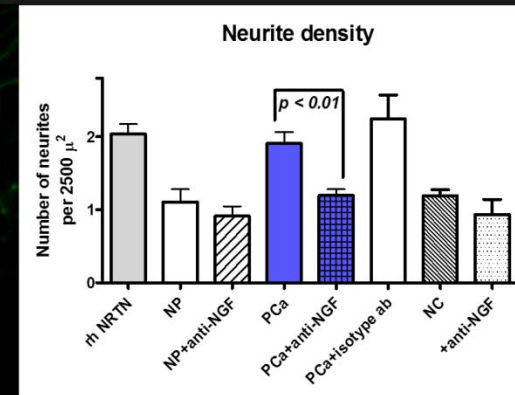
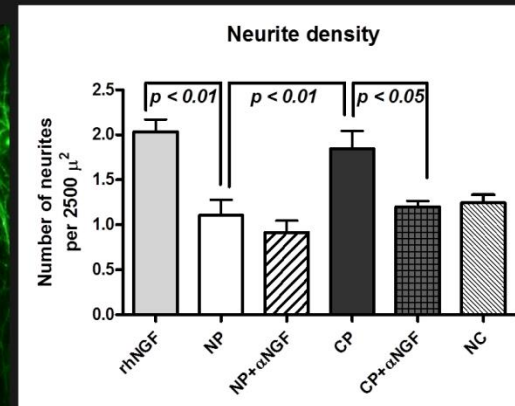
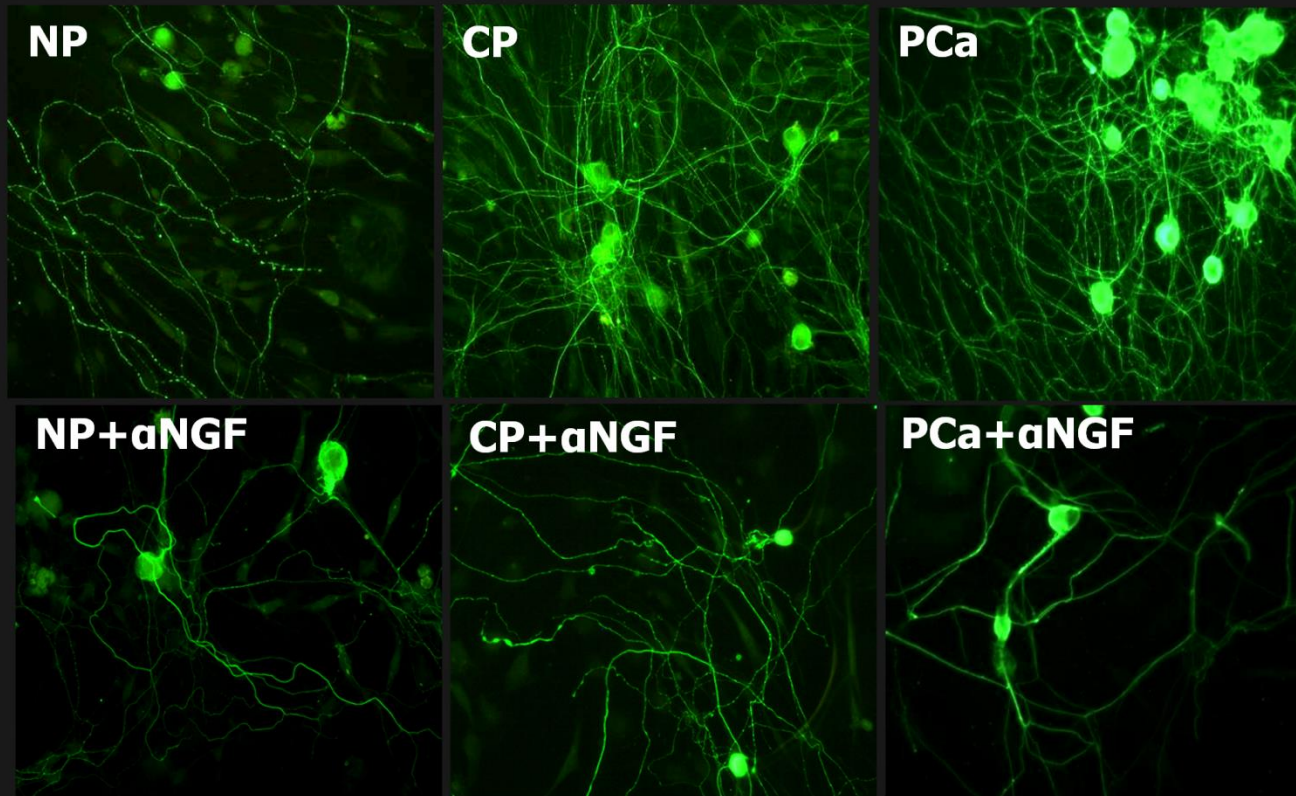
SP	Yes
NK-1R	-
NK-2R	No
CGRP	Yes
GAP-43	Yes
BDNF	No
NGF	-
A	No
Nε	-
GD ₁ NF	No
TRPV1	No

alles Nozizeptive & neurotrophische Faktoren !!!

Alle hochreguliert beim neuropathischen Schmerz !!!

Demir et al., Am J Physiol GI Liv Physiol 2013; Ceyhan et al., Gut 2007; Ceyhan et al., Ann Surg 2006; Friess et al., Lab Invest 2003; Shrikhande et al., Pain 2001; Zhu et al., Dig Dis Sci 2001; Di Sebastiano et al., Gut 2000; Friess et al., Ann Surg 1999; Hartel et al., Gut 2006; Büchler et al., Pancreas 1992

Pankreatische Neuroplastizität: NGF



NGF vermittelt die Neuroplastizität in der CP- und PCa-Mikroumgebung.

Tanezumab: der erste Anti-NGF-Antikörper

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Find Studies ▾ About Clinical Studies ▾ Submit Studies ▾ Resources ▾ About This Site ▾

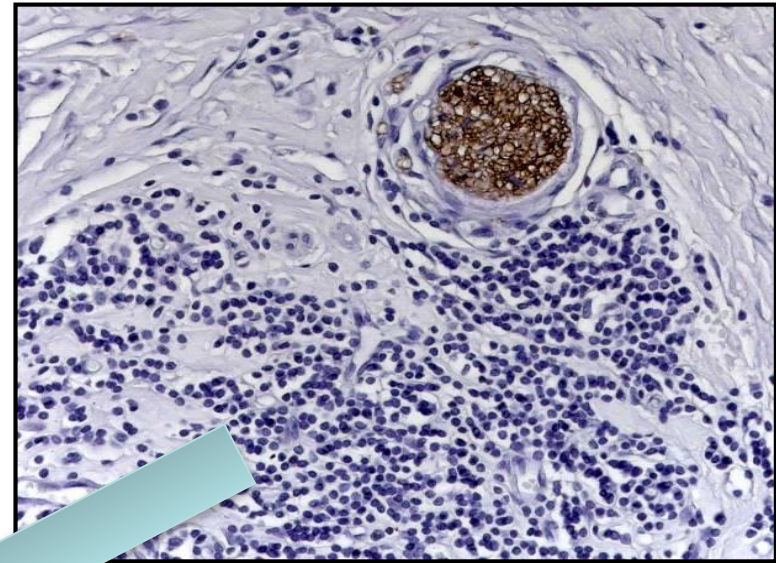
Home > Find Studies > Se	7	Terminated	A Study Of The Analgesic (Pain-Relief) Effects Of Tanezumab In Adult Patients With Diabetic Peripheral Neuropathy Condition: Diabetic Peripheral Neuropathy Interventions: Biological: Tanezumab; Biological: placebo
Safety And Efficacy	8	Recruiting	Long Term Safety and Efficacy Study of Tanezumab in Subjects With Osteoarthritis of the Hip or Knee Conditions: Chronic Pain; Osteoarthritis, Hip; Osteoarthritis, Knee Interventions: Drug: NSAID; Biological: Tanezumab 2.5 mg; Biological: Tanezumab 5 mg
This study has been te (See termination reason in c	9	Completed	Tanezumab in Osteoarthritis Of The Hip Conditions: Arthritis; Osteoarthritis; Osteoarthritis, Hip Interventions: Biological: tanezumab; Biological: Placebo
Sponsor: Pfizer	10	Terminated	Long Term Safety Study of Tanezumab in Chronic Low Back Pain Condition: Low Back Pain Interventions: Biological: Tanezumab 20 mg; Biological: Tanezumab 10 mg
Information provided by (F Pfizer	11	Not yet recruiting	A Phase 3 Study of Tanezumab for Chronic Low Back Pain Condition: Low Back Pain Interventions: Biological: Placebo to Week 16; tanezumab 5mg SC; Biological: Placebo to Week 16, tanezumab 10 mg SC; Biological: Tanezumab 5 mg SC; Biological: Tanezumab 10 mg SC; Biological: Tramadol PR oral
Full Text View	12	Terminated	Safety And Efficacy Of Tanezumab In Patients With Chronic Pancreatitis Condition: Chronic Pancreatitis Interventions: Biological: Tanezumab; Other: Placebo

▶ **Purpose**

Tanezumab is effective in r



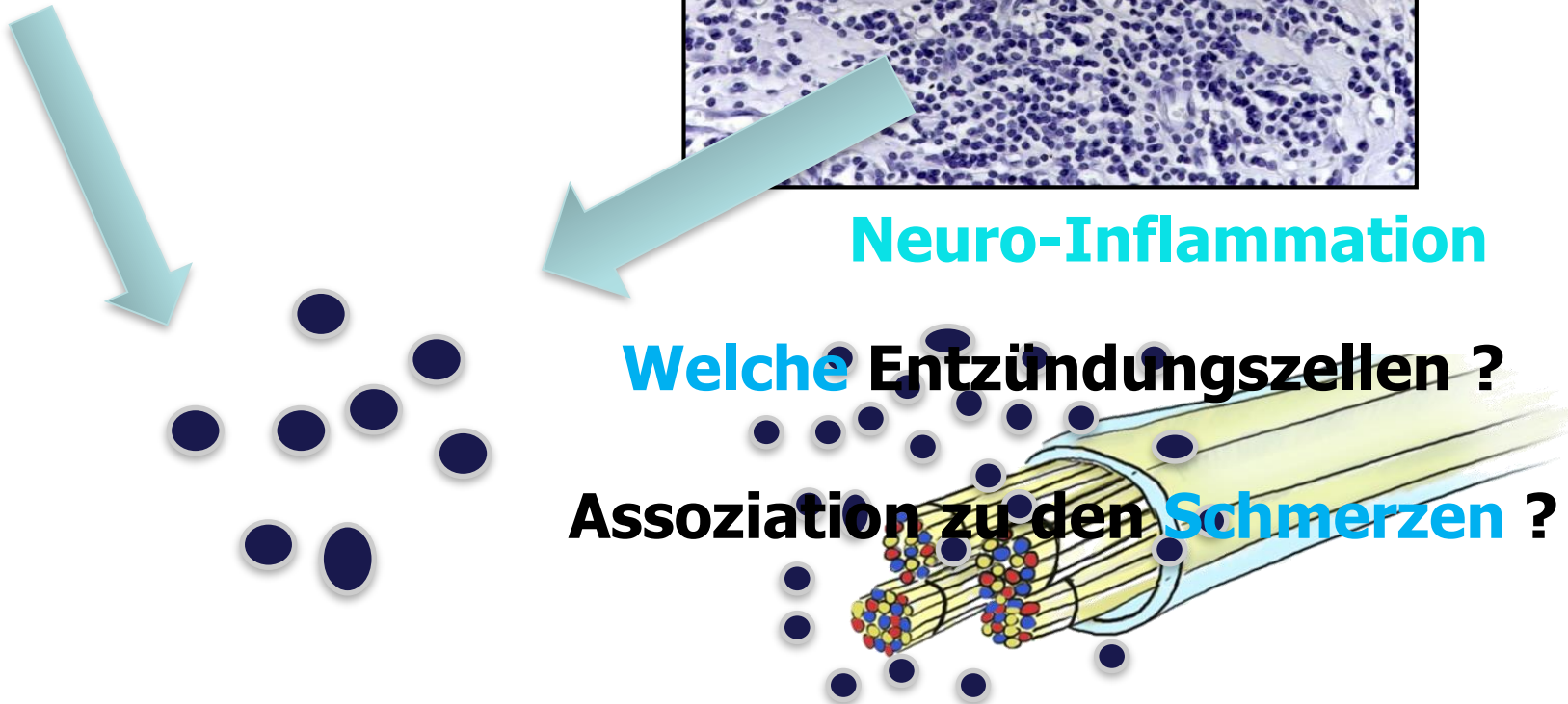
Pankreatische Neuritis



Neuro-Inflammation

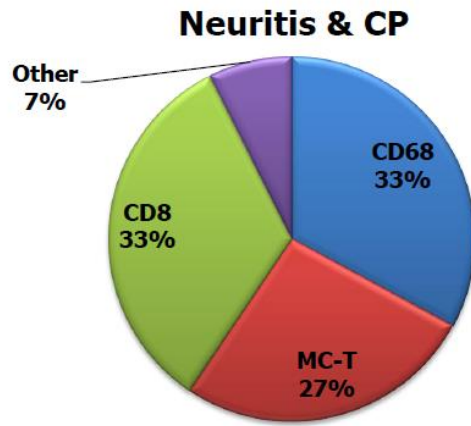
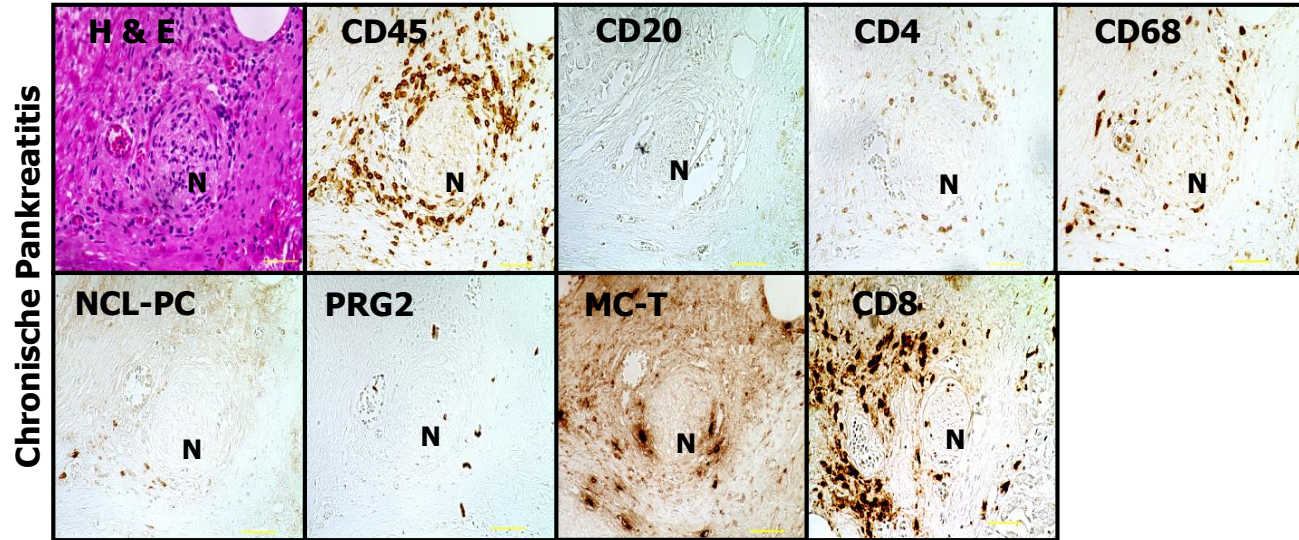
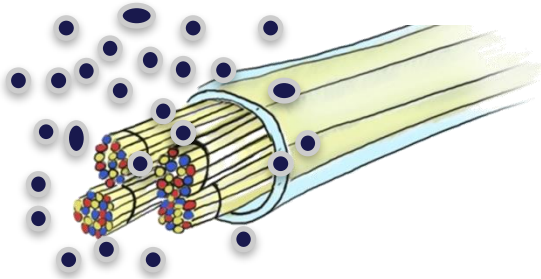
Welche Entzündungszellen ?

Assoziation zu den Schmerzen ?



Neuritis in der chronischen Pankreatitis (CP)

Neuro-Inflammation

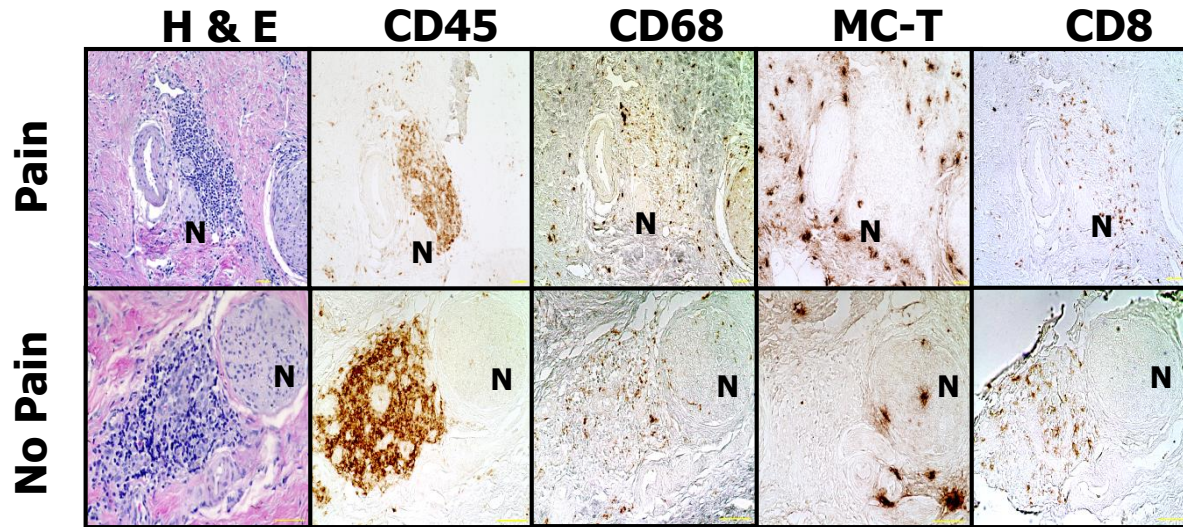


C

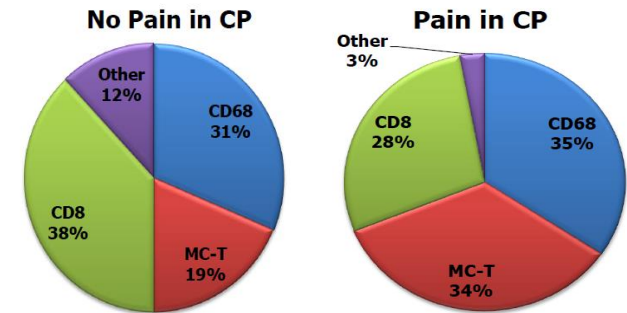
Pankreatische Neuritis:

- Makrophagen
- zytotoxische T-Zellen
- Mastzellen

Mastzellen & Schmerzen



Chronische Pankreatitis (CP)



Nur die Mastzellen nehmen bei schmerzhaftem PCa oder CP perineural zu!

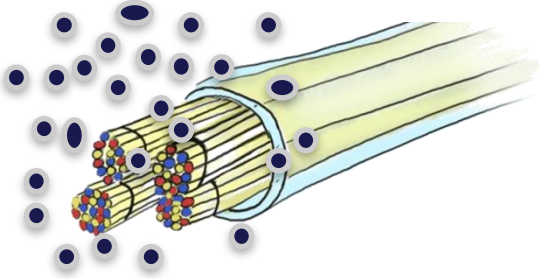
Mastzell-induzierte Hypersensitivität im Pankreas

Demir et al. *PLoS One* 2013



Mastzellen im Pankreas: Therapieoption?

Neuro-Inflammation



**Mastzellstabilisatoren/-inhibitoren als
neuer analgetische Ansatz in der CP
und im PCa ?**

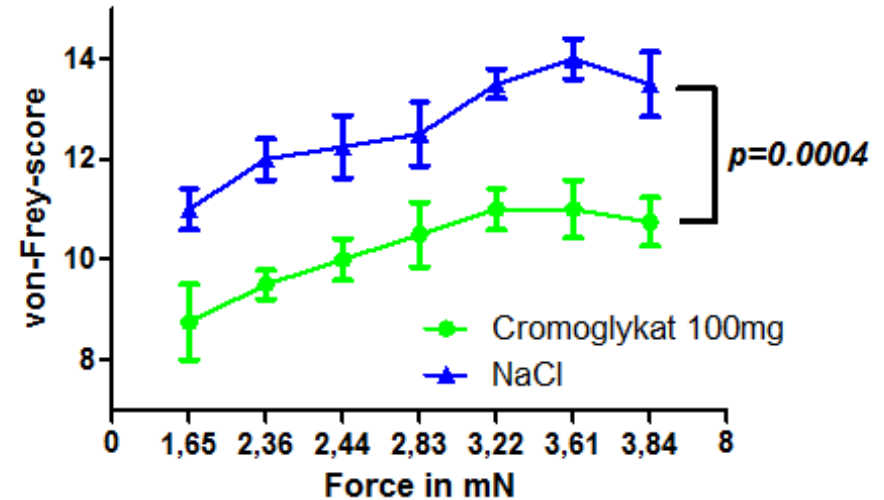
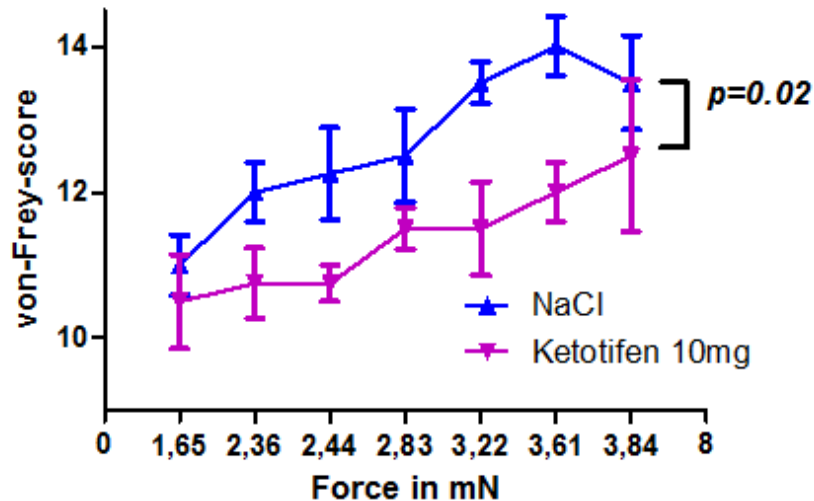
**Ketotifen
Cromoglykat
5-HT-R-Antagonisten?**

**Mastzell-induzierte Hypersensitivität im
Pankreas**



Von Frey Filament-Test in der murinen CP

Cerulein-induzierte chronische Pankreatitis



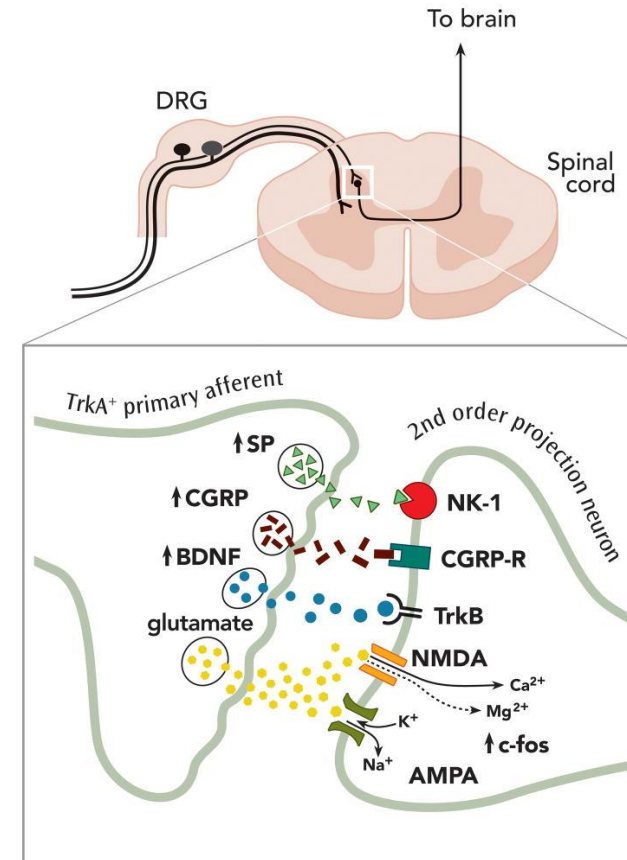
Die Mastzellstabilisatoren Ketotifen und Cromoglykate vermindern die abdominelle Hypersensitivität bei Mäusen.

Zusammenfassung: neue Analgetika für die CP

- Inhibitoren gegen Mediatoren der Nerv-Immunzell-Interaktionen, der Neuroplastizität sind neue analgetische Ansätze bei chronischer Pankreatitis.

- Mastzell-Inhibitoren
- Anti-NGF-Antikörper
- Anti-CX3CR1-AK /Inhibitoren
- nNOS-Inhibitoren

- Weitere neue analgetische Ansätze können dem Expressionsprofil der pankreatischen primären Nozizeptoren oder der 2nd Order-Neurone zu entnommen werden.



Zentrale Neuroplastizität in der CP

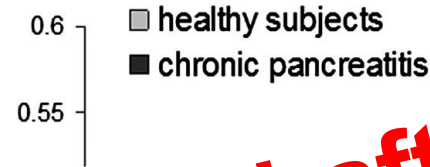


Original Paper

Pancreatology



B white matter organization



Langandauernd schmerzhaftes Krankheitsbild führt zu irreversiblen zentralen Schäden und Veränderungen...!!!!

Brain microstructure assessed by diffusion tensor imaging in patients with chronic pancreatitis

Jens Brøndum Frøkjær,^{1,2} Søren Schou Olesen,¹ Mikkel Gram,¹ Yousef Yavarian,² Stefan A W Bouwense,³ Oliver H G Wilder-Smith,⁴ Asbjørn Mohr Drewes¹

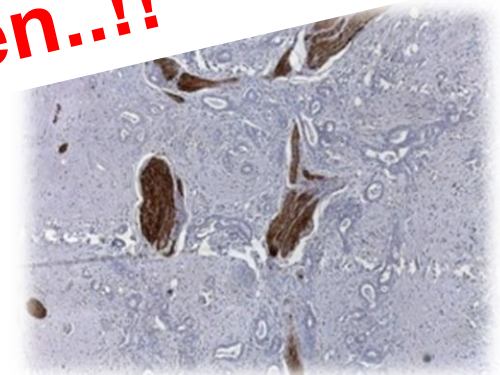
Gut. 2011 Nov;60(11):1554-62. Epub 2011 May 24.

Drewes et al., World J Gastroenterol 2008

Pancreatic Neuropathy & Neuronopathy in

Pankreatischer Schmerz ist verursacht durch einen Komplex von pathologischen Veränderungen des peripheren und zentralen Nervensystems

Frühzeitige Operation in der Therapie nicht vernachlässigen...!!



Demir IE – *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015, Ceyhan GO - *Gut* 2007
Ceyhan GO – *Gastroenterology* 2009 Ceyhan GO – *LabInvest* 2009
Ceyhan GO - *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008



Thank you for your attention!

