

Vom akuten zum chronischen Schmerz

Ein Protein, das ein von Immunzellen gebildetes Enzym hemmt, schützt Nervenzellen vor chronischer Schmerzüberempfindlichkeit bei Neuropathien, wie Heidelberger Forscher um Prof. Dr. Rohini Kuner nachgewiesen haben. Die Wissenschaftlerin ist auch Sprecherin eines neuen, mit 12 Millionen Euro geförderten Sonderforschungsbereichs. In diesem wird untersucht, wie aus akuten Schmerzen chronische werden und wie sich dieser Übergang verhindern oder umkehren lässt.

Akute, plötzlich auftretende Schmerzen sind normalerweise Warnsignale, um Gewebeschäden zu vermeiden und darauf aufmerksam zu machen, dass etwas nicht stimmt. Diese Schmerzen werden durch Stimulation von Rezeptoren im Gewebe, den sogenannten Nozizeptoren, ausgelöst. Sie verschwinden wieder, wenn der Gewebeschaden beseitigt oder geheilt ist.

Viele chronische Erkrankungen sind jedoch mit lang anhaltenden Schmerzzuständen verbunden. Diese Schmerzen können, im Gegensatz zum nozizeptiven Schmerz, auch dann bestehen bleiben, wenn der auslösende Reiz nicht mehr besteht und die Läsion verheilt ist. Bei diesem sogenannten neuropathischen Schmerz kommt es zu Veränderungen der beteiligten Nervenbahnen und einer gestörten Schmerzverarbeitung im Zentralnervensystem.

Wie sich die Nervenbahnen in Gehirn und Rückenmark bei der Chronifizierung des Schmerzes - dem Übergang vom nozizeptiven zum anhaltenden neuropathischen Schmerz - verändern, ob diese Veränderungen Ursache oder Folge des chronischen Schmerzes sind, wie sich dieser



Prof. Dr. Rohini Kuner, Sprecherin des SFB 1158
© Universitätsklinikum Heidelberg

Übergang verhindern lässt oder rückgängig gemacht werden kann und welchen Einfluss kognitive Prozesse auf chronische Schmerzen haben: Das sind Themen eines neuen Sonderforschungsbereichs (SFB), den die Deutsche Forschungsgemeinschaft jetzt mit 12,1 Millionen Euro für zunächst vier Jahre fördert. Er umfasst insgesamt 19 Forschungsprojekte von Wissenschaftlern der Medizinischen Fakultät Heidelberg, des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI), des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie (EMBL), des Max-Planck-Instituts für medizinische Forschung in Heidelberg sowie auch der Technischen Universität München.

Sprecherin dieses SFB 1158 („Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz: Struktur-Funktions-Merkmale neuraler Bahnen und deren Reorganisation“) ist Prof. Dr. Rohini Kuner, Geschäftsführende Direktorin des Pharmakologischen Instituts der Universität Heidelberg; Stellvertretende Sprecherin ist Prof. Herta Flor, die Wissenschaftliche Direktorin des Instituts für Neuropsychologie und Klinische Psychologie am ZI in Mannheim.

Von der Molekularbiologie zum Patienten und zurück



Lucas Vicuña, Pharmakologisches Institut der Medizinischen Fakultät Heidelberg
© privat

„Während es in den letzten Jahren große Fortschritte in der Erforschung der molekularen Mechanismen der Schmerzchronifizierung gab, ist unser Wissen um die Veränderungen der neuralen Netzwerke noch sehr lückenhaft“, sagte Kuner, die selbst maßgeblich zur Aufklärung molekularer Mechanismen bei neuropathischen Schmerzen beigetragen hat. In Kooperation mit Kollegen aus dem DKFZ, aus Israel und den USA gelang dem Heidelberger Team der Nachweis, dass neuropathische Schmerzen durch das Protein SerpinA3N abgeschwächt werden. SerpinA3N ist ein Inhibitor der Leukozyten-Elastase - eines proteinspaltenden Enzyms, das für die Immunantwort auf Entzündungsreaktionen wichtig ist.

„Dass diese Elastase eine so wichtige Rolle bei Nervenschmerzen spielt, war eine Überraschung“, erklärte Kuners Mitarbeiter Lucas Vicuña, Erstautor der kürzlich im renommierten Fachjournal Nature Medicine publizierten Studie. Die Forscher zeigten, dass das Enzym aus T-Lymphozyten stammt,

die in das verletzte Nervengewebe der Dorsalwurzelganglien des Rückenmarks einwandern - ein, wie Vicuña betont, bislang gänzlich unbekannter Mechanismus.

In den Dorsalwurzelganglien wird auch der Elastase-Hemmer SerpinA3N hochreguliert und vermindert die Schmerzen. Die Blockierung der Elastase und die Einwanderung der T-Lymphozyten könnten Ansatzpunkte für neue Medikamente gegen die sooft therapieresistenten chronischen Schmerzen liefern, denn für beide Wege befinden sich (allerdings gegen andere Indikationen) bereits Wirkstoffe in der Entwicklung.

Die Elastase-SerpinA3N-Experimente waren an Mäusen durchgeführt worden. Wie Kuner im Interview mit dem „Pain Research Forum“ erläuterte, hatte sie als Molekularpharmakologin immer erst nach den Signalwegen geschaut und sich dann gefragt, welcher spezielle Weg für die Fragestellungen des chronischen Schmerzes Sinn machen könnte. Heute verfolgen sie und viele ihrer Kollegen im SFB 1158 einen umgekehrten Ansatz: Erst darüber nachzudenken, was in den Patienten vorgehen könnte; und dann entsprechende Modelle zu entwerfen und experimentell zu überprüfen.

Ursachen des Phantomschmerzes

Eine faszinierende Form chronischer Neuropathien sind Phantomschmerzen, die zum Beispiel als Folge einer Gliedmaßenamputation in nicht mehr vorhandenen Körperteilen verspürt werden. Früher nahm man an, dass sich die Amputierten den Phantomschmerz nur einbilden; heute weiß man, dass die Ursache dafür im Wesentlichen auf Veränderungen im Gehirn beruht. Mit diesen veränderten Nervenbahnen im Gehirn befasst sich das Projekt von Prof. Herta Flor zusammen mit ihrer Mitarbeiterin Dr. Jamila Andoh - eines der Projekte des SFB 1158.



Prof. Dr. Herta Flor
© ZI

Die Ursachen von Phantomschmerzen erklärt Flor mit einer Umorganisation der Region der Hirnrinde, in der Berührungs- und Schmerzreize verarbeitet werden. In diesem sogenannten somatosensorischen Kortex, auf dem alle Körperteile im Verhältnis ihrer Empfindlichkeit wie auf einer Landkarte abgebildet sind, ist auch das amputierte Glied weiter repräsentiert. Die kortikale Landkarte ist nicht statisch, sondern wird durch die jeweils eingehenden Nervenimpulse verändert; man spricht von kortikaler Plastizität. Von dem amputierten Glied können zwar keine Nervenimpulse mehr ankommen, doch bleibt die entsprechende Kortexregion nicht leer, sondern erhält aus Nachbarregionen Impulse. Je größer die Reorganisation im Gehirn, desto größer ist auch der Phantomschmerz.

Auch Stress oder Depressionen können die Wahrnehmung von Phantomschmerz verstärken. Es ist bekannt, dass chronische Schmerzen durch kognitive Prozesse beeinflusst werden, die bei Angstzuständen und Depressionen eine wichtige Rolle spielen. Die kortikale Plastizität, die diesem Zusammenwirken von Schmerz und Depression zugrunde liegt, wird in einem Forschungsprojekt erforscht, das von Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg, dem Vorstandsvorsitzenden des ZI, und PD Dr. Walter Magerl, Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik der Universitätsmedizin Mannheim, in den SFB 1158 eingebracht worden ist.

Originalpublikation:

Vicuña L, Strohlic DE, Latremoliere A, Bali KK, Simonetti M, Husainie D, Prokosch S, Riva P, Griffin RS, Njoo C, Gehrig S, Mall MA, Arnold B, Devor M, Woolf CJ, Liberics SD, Costigan M, Kuner R: The serine protease inhibitor SerpinA3N attenuates neuropathic pain by inhibiting T cell-derived leukocyte elastase. *Nature Medicine* 21, 518-523 (2015).

Fachbeitrag

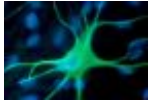
29.06.2015

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Neurowissenschaften

dkfz.