



SCHMERZ ohne Ende?

Millionen Menschen hier zu Lande haben schier unerträgliche chronische Schmerzen. Obwohl inzwischen viel über die biologischen Ursachen bekannt ist, lassen sie sich bislang nur schwer behandeln. Jetzt entdeckten Forscher einen entscheidenden Mitverursacher des Leids: Gliazellen.

Von R. Douglas Fields

Beim Aufprall rutschte Helens linker Fuß von der Kupplung, so dass ihr Knöchel gegen den Boden des Autos gedrückt und verdreht wurde. Zunächst fühlte es sich wie eine leichte Verstauchung an, erinnert sich die junge Engländerin. Nur: Die Schmerzen ließen einfach nicht nach, sondern wurden im Gegenteil sogar immer stärker. Schließlich lösten schon leichteste Berührungen das Gefühl aus, als schösse durch ihr Bein ein elektrischer Stromschlag. »Ich hatte solche Schmerzen, dass ich nicht mehr sprechen konnte, obwohl ich innerlich schrie«, beschrieb Helen den Zustand, der sie die folgenden drei Jahre peinigen würde.

Schmerzen sind grundsätzlich sehr sinnvoll: Sie dienen als biologischer Alarm, als Warnruf des Körpers. Bei akutem Schmerz löst ein äußerer Reiz, etwa eine Gewebeverletzung, Signale aus, die über Nervenverbindungen zum Gehirn gelangen. Dort rufen sie die subjektive Schmerzwahrnehmung hervor. Sie soll vor allem verhindern, dass wir uns noch mehr verletzen.

Doch manchmal hört der Schmerz danach einfach nicht mehr auf, selbst wenn die Wunde bereits wieder verheilt ist. Oft werden dann auch normale Berührungen

unerträglich. »Ich konnte nicht mehr duschen, das Wasser fühlte sich wie Dolchstöße an«, erinnert sich Helen. »Schon die Erschütterungen in einem Auto, die Bewegungen von Holzdielen, wenn jemand darüberlief, redende Menschen oder ein leichter Windhauch konnten unkontrollierbare Schmerzen auslösen. Sämtliche Medikamente versagten, nicht einmal Morphium half. Es war, als ob mir mein Gehirn einen Streich spielte.«

Permanenter Fehlarmed

In gewisser Weise traf genau das auch zu. Helens Leiden rührte daher, dass die für Schmerz zuständigen neuronalen Verschaltungen ihres Körpers nicht mehr korrekt arbeiteten und ständig Fehlarmed auslösten. Forscher nennen diese Schmerzen neuropathisch, da sie von den Nerven selbst verursacht werden. Im Gehirn bewirken die grundlos gesendeten Signale, dass der Mensch unerträgliche Qualen empfindet, die sich genauso anfühlen wie die Schmerzen bei lebensbedrohlichen Verletzungen. Der Unterschied besteht allerdings darin, dass sie nicht aufhören und Ärzte oft nicht in der Lage sind, sie zu lindern.

Neuere Forschungsergebnisse offenbaren nun, warum herkömmliche Pharmaka neuropathische Schmerzen häufig nicht unterdrücken können: Diese Medikamente wirken auf die Nervenzellen, während die eigentliche Ursache in den so genannten Gliazellen zu suchen ist – nichtneuronalen Zellen, welche normalerweise die Nervenzellen versorgen und ihre Funktion unterstützen.

In Kürze

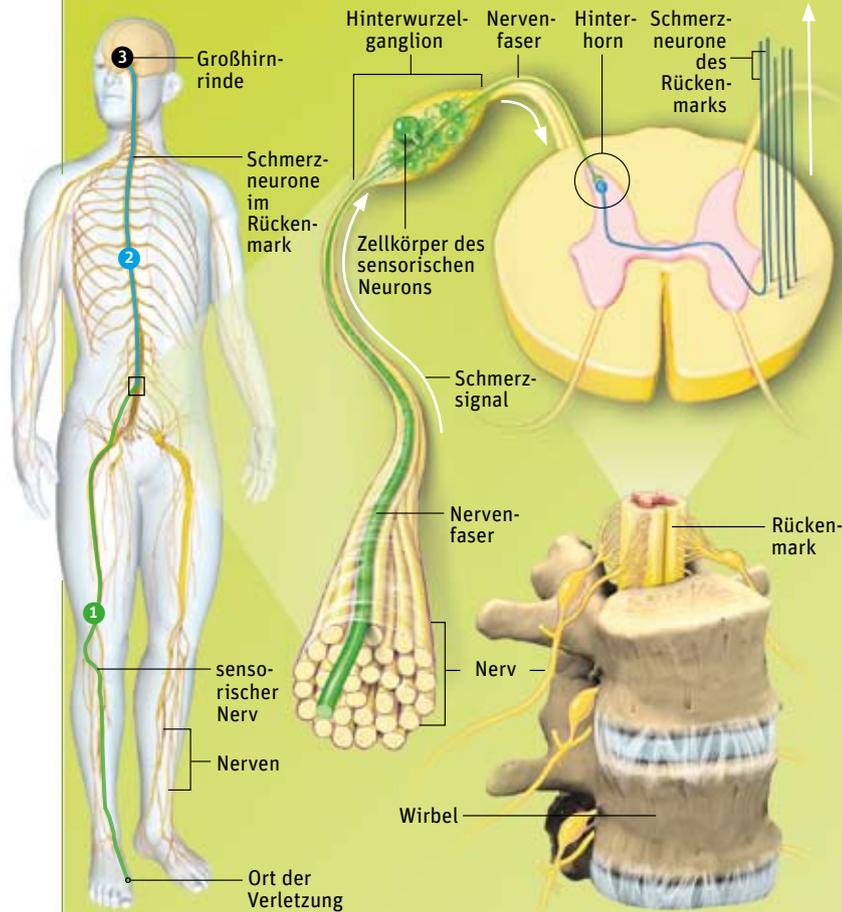
- ▶ **Chronische Schmerzen** nach einer verheilten Verletzung entstehen häufig durch übererregbare Schmerzneurone, die ohne äußeren Reiz feuern.
- ▶ **Herkömmliche Schmerzmittel** haben Nervenzellen im Visier. Sie können daher diese Schmerzen meist nicht lindern, da für die neuronale Überempfindlichkeit Gliazellen verantwortlich sind.
- ▶ **Gliazellen** überwachen die Aktivität der Nervenzellen und sorgen dafür, dass die Neurone gesund bleiben und effizient arbeiten können. Bei starken Schmerzen können jedoch an sich sinnvolle Reaktionen der Gliazellen die Beschwerden verlängern.

Schätzungsweise acht bis zehn Millionen Deutsche leiden unter chronischen Schmerzen.

GERALD S. O'FA

EIN SCHALTKEIS FÜR DEN SCHMERZ

Ist ein Körperteil verletzt, schickt er Signale zum Gehirn, wo sie als Schmerzen wahrgenommen werden. Die neuronale Schmerzbahn dorthin umfasst drei verschiedene Etappen. An der Schaltstelle im Rückenmark, an der die Informationen vom ersten zum zweiten Abschnitt gelangen, beobachten und regulieren Gliazellen das Verhalten der Nervenzellen, um die Signalübertragung zu erleichtern.

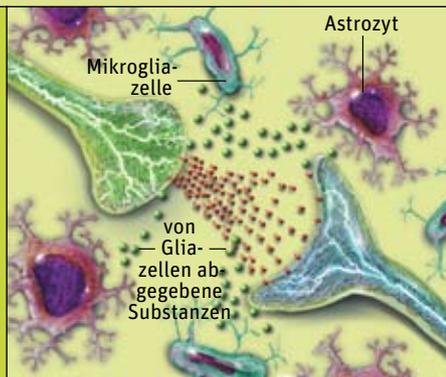


SO ENTSTEHT SCHMERZ

Nach einer Verletzung senden sensorische Nervenzellen Signale vom Bein zum Hinterhorn des Rückenmarks ①. Dort übertragen sie sie an Schmerzneurone, welche die Information zum Hirnstamm weiterleiten ②. Erreichen die Signale die Großhirnrinde, werden sie als Schmerzen wahrgenommen ③.

ZELLÜRE DIENSTMÄDCHEN

Neurone sind von Gliazellen – Astrozyten und Mikrogliazellen – umgeben, die sie versorgen und beschützen. Diese unterstützenden Zellen überwachen die neuronale Aktivität und regulieren sie, indem sie Substanzen abgeben, die Neurone erregbarer machen oder dämpfen.



Wie also entsteht chronischer Schmerz? Um diese Frage zu beantworten, muss man zunächst verstehen, wie die Schmerzempfindung grundsätzlich zu Stande kommt. Letztlich geschieht das im Gehirn. Die Nervenzellen, die sie verursachen, befinden sich jedoch nicht dort, sondern neben dem Rückenmark, wo sie als erster Abschnitt eines dreiteiligen Schmerzschaltkreises Sinnesinformationen aus allen Körperregionen empfangen. Diese Neurone sind in so genannten Hinterwurzelganglien (kurz DRGs, vom englischen Begriff *dorsal root ganglions*) zusammengefasst. Auf jeder Seite der Wirbelsäule findet sich vom Steißbein bis zum Schädel jeweils ein DRG pro Wirbel – eine Anordnung, die den Knöpfen eines Zweireihers ähnelt.

Die beiden dünnen Fortsätze dieser Nervenzellen führen gleich den seitlich ausgestreckten Armen eines Menschen in entgegengesetzte Richtungen weg. Einer zieht nach außen ins Gewebe einer mehr oder weniger weit entfernten, eng begrenzten Körperregion, um Signale von dort zu erfassen. Der andere erstreckt sich bis zu einer weiteren Nervenzelle im Rückenmark, die den zweiten Teil der Schmerzbahn darstellt. Diese Neurone leiten die Informationen der DRG-Zellen zum dritten Abschnitt: zum Hirnstamm und darüber letztlich zur Großhirnrinde. Schmerzsignale aus der linken Körperseite kreuzen das Rückenmark und enden in der rechten Hirnhälfte, Informationen von der rechten Seite gelangen in die linke Hemisphäre.

Akute Schmerzen lassen sich dämpfen, indem der Informationsfluss an einem beliebigen Punkt dieses dreiteiligen Schmerzschaltkreises unterbrochen wird:

- Lokale Betäubungsmittel wie Novocain, das beispielsweise Zahnärzte beim Zähneziehen verwenden, wirken auf die Endabschnitte der DRG-Nervenzellfortsätze im Gewebe. Dadurch können diese Zellen nicht mehr feuern.
- Bei Geburten wird häufig eine Spinalanästhesie eingesetzt, welche den zweiten Abschnitt der Schmerzbahn im Rückenmark unterbricht. Die werdende Mutter kann nun bei vollem Bewusstsein die Geburt ihres Kindes ohne größere Beschwerden erleben und unterstützen. Eine Morphiuminjektion wiederum vermindert die Übertragung der Schmerzreize durch die Rückenmarkszellen. Alle anderen Empfindungen können dabei weiterhin wahrgenommen werden.
- Die in der Chirurgie verwendeten Anästhetika unterbrechen die Informationsverarbeitung in der Großhirnrinde. Das schaltet das Bewusstsein des Patienten aus, wodurch dieser keinerlei Sinnessignale mehr registriert.

GLOSSAR

Allodynie: schmerzhaftige Wahrnehmung normaler Temperaturen und Berührungsreize

Neuropathische Schmerzen: andauernde Schmerzen auf Grund einer Nervenschädigung, die durch Verletzungen, Virusinfektionen, chirurgische Eingriffe, Chemotherapie, Ernährungsfehler oder Diabetes entstehen kann. Sie können von unangenehmen Wahrnehmungen, Taubheitsgefühlen, Brennen, Kribbeln, Hitze- oder Kälteempfindungen und Schwellungen begleitet sein.

Parästhesie: abnormale Wahrnehmungsempfindung bei Berührung, zum Beispiel Brennen

Unser Körper produziert bei Bedarf selbst Schmerzmittel, die ebenfalls die Informationsweiterleitung in der Schmerzbahn beeinflussen. So kann ein Soldat im Einsatz eine schwere Verletzung erleiden, ohne sie zu spüren. Seine lebensbedrohliche Situation lässt den Adrenalinspiegel des Blutes stark ansteigen, wodurch seine Großhirnrinde die Schmerzsignale ignoriert. Bei der Geburt eines Kindes wiederum schüttet der Körper der Frau kleine Eiweißmoleküle – Endorphine – aus, welche die Schmerzübertragung an der Schaltstelle zum Rückenmark dämpfen.

Wie stark ein Mensch Schmerzen empfindet, hängt zudem entscheidend von Hormonen, dem Gefühlszustand sowie einer Reihe anderer Faktoren ab, da all diese die neuronale Signalübertragung stark modulieren können. Darüber hinaus regulieren viele biologische Vorgänge und Substanzen die Durchlässigkeit der Ionenkanäle in einzelnen Neuronen. Nach einer Verletzung können solche Faktoren die Erregbarkeit der Nervenzellen erhöhen, so dass diese leichter Schmerzsignale übertragen.

Hält ein solcher ungehemmter Zustand jedoch zu lange an, werden die DRG-Neurone dauerhaft überempfindlich und feuern weiterhin, auch ohne äußere Reize. Dies ist die häufigste Ursache für neuropathischen Schmerz. Die erhöhte Erregbarkeit der Nervenzellen kann zudem abnorme Wahrnehmungen wie Kribbeln, Brennen, Kitzeln und Taubheit hervorrufen – Ärzte sprechen hier von Parästhesien. Ebenso verstärkt sie manchmal leichte Berührungs- und Temperaturempfindungen derart, dass sie Schmerzen verursachen. Diese so genannte Allodynie trat etwa bei Helen auf, die den Wasserstrahl beim Duschen wie Messerstiche empfand.

Nicht nur Neurone reagieren auf schmerzhaftige Verletzungen

Lange haben Wissenschaftler die Ursache dafür, dass Neurone nach einer Verletzung übersensibel werden, bei den Nervenzellen selbst gesucht. Zum Beispiel zeigten sowohl meine eigenen Forschungsergebnisse als auch die vieler Kollegen, dass bereits das Aussenden von Schmerzsignalen an sich beeinflusst, in welchem Maß bestimmte Gene der Nervenzellen in Proteine umgesetzt werden – darunter die Erbfaktoren für Ionenkanäle und andere Substanzen, welche die Zellen leichter erregbar machen. Die starke Aktivierung der DRG-Neurone durch eine Gewebeverletzung könnte daher diese Zellen derart sensibilisieren, dass neuropathische Schmerzen entstehen. Darüber hinaus entdeckten wir und andere Forschergruppen aber noch etwas ganz

anderes: dass nämlich Neurone keineswegs die einzigen Zellen im Nervensystem sind, die auf schmerzhaftige Verletzungen reagieren und die Erregbarkeit steigern.

Im Gehirn und Rückenmark kommen weit mehr Gliazellen als Neurone vor. Sie feuern zwar keine elektrischen Impulse, sind jedoch in der Lage, die Aktivität der Nervenzellen zu beeinflussen. Gliazellen kümmern sich um die korrekte chemische Zusammensetzung der Umgebung der Neurone, versorgen die Nervenzellen und entsorgen die von ihnen ausgeschütteten Botenstoffe (Neurotransmitter), mit denen Impulse an Nachbarneurone übertragen werden. Manchmal geben Gliazellen sogar selbst Signalmoleküle ab, um die Informationsübertragung zu verstärken oder zu modulieren. Ebenso setzen sie Wachstumsfaktoren frei, die das Überleben und die Heilung geschädigter Nervenzellen fördern, und locken mittels bestimmter Substanzen Immunzellen an, wenn es gilt, eine Infektion zu bekämpfen. Diese unterstützenden Funktionen der Gliazellen können nach neuen Forschungsergebnissen aber auch dafür sorgen, dass Neurone länger in einem überempfindlichen Zustand verweilen.

Dass Gliazellen auf Nervenverletzungen reagieren, entdeckte bereits 1894 der deutsche Neurologe Franz Nissl (1860–1919): Astrozyten, sternförmige Gliazellen, erhalten dann eine kräftigere Gestalt, indem sie sich mit dicken Faserbündeln füllen, die das Zellskelett verstärken. Zudem sammeln sich Mikrogliazellen – die Immunzellen des zentralen Nervensystems – an. Wissenschaftler gingen schon lange davon aus, dass diese Veränderungen die Heilung der verletzten Nerven unterstützen sollen. Allerdings war ihnen nicht klar, was dabei genau abläuft. Zudem reagieren die Astrozyten des Rückenmarks auch dann, wenn eine Verletzung weit entfernt von der neuronalen Schmerzbahn auftritt, wie zum Beispiel bei einem verdrehten Fußgelenk. Dabei antworten die Gliazellen nicht direkt auf die Verletzung, sondern eher auf eine veränderte Signalübertragung zwischen DRG-Zellen und Rückenmarksneuronen. Astrozyten und Mikrogliazellen scheinen also die Arbeit der Schmerzneurone zu überwachen.

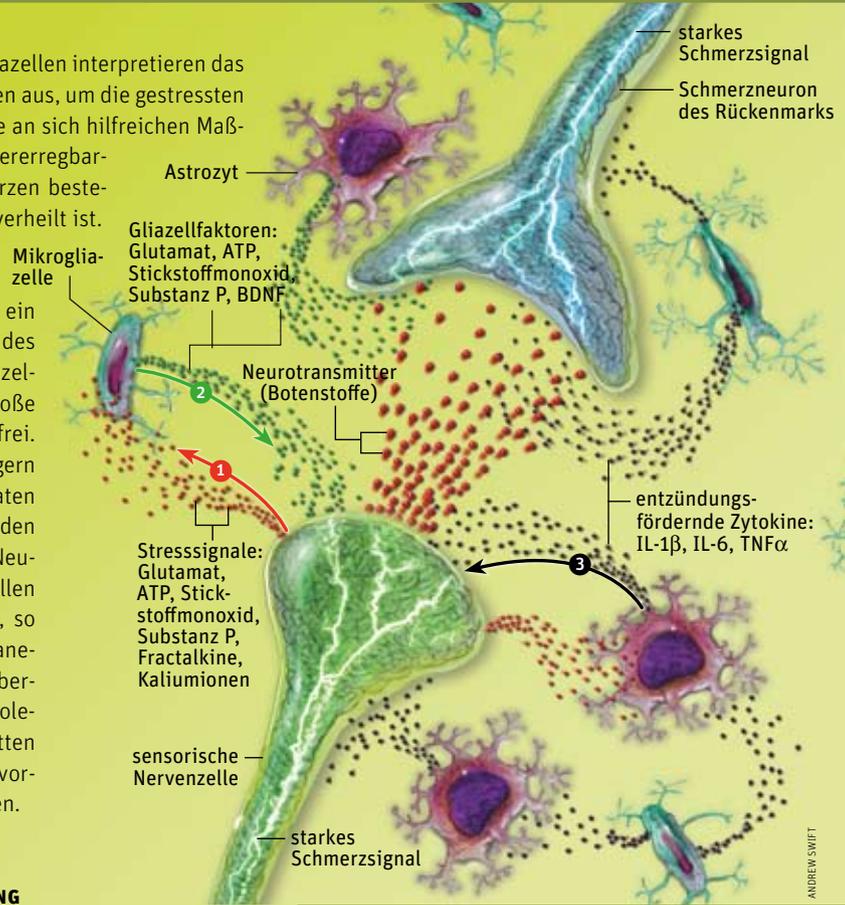
In den vergangenen zwei Jahrzehnten hat sich herausgestellt, dass Gliazellen die elektrische Aktivität von Neuronen mit Hilfe einer Vielzahl von Mechanismen registrieren. Über Membrankanäle detektieren sie Kalium- und andere Ionen, die Neurone während des Feuerns abgeben. Rezeptormoleküle an der Zelloberfläche binden die Botenstoffe, die Nervenzellen bei der Signalübertragung ausschütten, beispielsweise Glutamat, ATP und

ZU VIEL DES GUTEN

Nach einer Verletzung feuern Neurone heftig. Gliazellen interpretieren das als Notsignal und schütten verschiedene Substanzen aus, um die gestressten Nervenzellen zu unterstützen. Dauern jedoch diese an sich hilfreichen Maßnahmen länger an, können sie zu chronischer Übererregbarkeit der Neurone führen. Dadurch bleiben Schmerzen bestehen, obwohl die ursprüngliche Verletzung bereits verheilt ist.

AKTIVIERUNG DER GLIAZELLEN

Eine Verletzung, die Nervenfasern schädigt, löst ein Sperrfeuer von Schmerzsignalen im Hinterhorn des Rückenmarks aus, wo sich sensorische Nervenzellen und Schmerzneurone berühren. Das setzt große Mengen von Signalmolekülen und anderen Stoffen frei. Gliazellen registrieren solche Substanzen und folgern daraus, dass die Nervenzellen in Bedrängnis geraten sind **1**. Die Folge: Sie werden aktiviert und bilden Moleküle zum Stabilisieren der angeschlagenen Neurone **2**. Diese Faktoren aktivieren die Nervenzellen beziehungsweise beseitigen hemmende Einflüsse, so dass die Nervenzellen leichter erregbar werden. Daneben nehmen die aktivierten Gliazellen weniger überschüssige Botenstoffe auf, wodurch mehr dieser Moleküle in der Synapse verbleiben. Schließlich schütten sie auch Zytokine aus **3**, die eine Entzündung hervorrufen und so die Nervenzellen weiter sensibilisieren.



AUFRECHTERHALTUNG DER SCHMERZEN

Stimulierende und entzündungsfördernde Signale aktivierter Gliazellen können auch Gliazellen in der Nachbarschaft aktivieren. Dies hält die Übererregbarkeit der Nervenzellen im Rückenmark aufrecht und verbreitet sie weiter. Im linken oberen Bild erkennt man aktivierte Astrozyten (grün leuchtend) im rechten Hinterhorn einer Ratte – jenem Ort, an dem sich DRG-Zellen und Rückenmarksneurone berühren. Die Aufnahme erfolgte zehn Tage nach einer Verletzung des Ischiassnervs im rechten Bein des Tieres. Die Gliazellen des linken Hinterhorns (Bild links unten) sind nicht aktiviert.

Stickstoffmonoxid. Dank solcher Sensoren können Gliazellen die elektrische Aktivität neuronaler Schaltkreise erfassen und auf veränderte physiologische Bedingungen reagieren (siehe Spektrum der Wissenschaft 9/2004, S. 46).

Wenn Gliazellen neuronale Schmerzsignale wahrnehmen können, sind sie dann auch in der Lage, diese zu beeinflussen, beispielsweise zu verstärken? Genau 100 Jahre nach Nissls Beobachtung gingen Forscher mit einem einfachen Versuch zum ersten Mal der Frage

nach, ob diese Zellen bei der Entstehung chronischer Schmerzen beteiligt sein könnten: 1994 injizierte Stephen T. Meller an der University of Iowa Ratten ein Gift, das selektiv die Astrozyten zerstört. Anschließend untersuchte er, ob die Tiere dadurch weniger schmerzempfindlich geworden waren. Da das nicht der Fall war, folgerte er, dass diese Zellen bei der Weiterleitung akuter Schmerzen keine wesentliche Rolle spielen.

Danach rief der Wissenschaftler bei Ratten mittels einer Nervenfasern reizenden Substanz chronische Schmerzen hervor. Jetzt zeigte sich, dass jene Tiere, denen zuvor das Astrozytengift injiziert worden war, deutlich weniger litten. Die Gliazellen sind demnach für das Auftreten chronischer Schmerzen nach einer Nervenverletzung verantwortlich – doch wie?

Gliazellen schütten viele verschiedene Moleküle wie Wachstumsfaktoren oder Neurotransmitter aus, welche die Empfindlichkeit der DRG-Zellen und der in der Schmerzbahn liegenden Rückenmarksneurone erhöhen. Sie interpretieren häufiges Feuern der Nervenzellen und die dadurch entstehenden neuronalen Veränderungen als Notsignal. Daraufhin ge-

AUS: YEONG-RAW WEN ET AL., "NERVE CONDUCTION BLOCKADE IN THE SCIATIC NERVE PREVENTS BUT DOES NOT REVERSE THE ACTIVATION OF P38 MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE IN SPINAL MICROGLIA IN THE RAT SPARED NERVE INJURY MODEL", IN: ANESTHESIOLOGY, AUGUST 2007, BD.107(2), FIG. 1.E, F, S.315

ANDREW SWIFT

ben sie Substanzen ab, welche die Empfindlichkeit der Neurone erhöhen, um damit die Signalübertragung zu erleichtern.

Außerdem produzieren Gliazellen als Reaktion auf verletzte oder gefährdete Neurone so genannte Zytokine. Diese Botenstoffe dienen Immunzellen als Wegweiser, der sie zum Ort einer Verletzung führt – denn beispielsweise einen winzigen Holzsplitter in der Fingerspitze zu finden, stellt das Abwehrsystem vor ein klassisches Nadel-im-Heuhaufen-Problem. Verletzte Zellen schütten daher Zytokine aus, die daraufhin Immunzellen aus dem Blut und dem Lymphsystem anlocken. Diese bekämpfen Infektionen und beginnen, den Schaden zu reparieren. Zytokine wirken außerdem auf das Gewebe und die Blutgefäße am Verletzungsort, um die Arbeit der Immunzellen zu erleichtern. Das Ergebnis ist die bekannte Rötung und Schwellung – kurz: eine Entzündung.

Dabei kann ein solcher winziger Spreißel große Schmerzen verursachen, die in keinem Verhältnis zu der an sich unbedeutenden Gewebeverletzung stehen. Obwohl die Zellen in der Umgebung des Splitters gesund sind, schwillt binnen Kurzem auch dieser Bereich an und beginnt zu schmerzen. Wieder sind entzündungsfördernde Zytokine die Schuldigen: Sie erhöhen die Empfindlichkeit der Schmerzfasern stark. Damit sagt uns der Körper, dass wir die betroffene Region in Ruhe lassen sollen, damit sie besser heilen kann.

Teufelskreis im Rückenmark

Ähnliches geschieht bei starken Schmerzsignalen im Rückenmark: Als Reaktion schütten Gliazellen Zytokine aus, wodurch Neurone in der Umgebung überempfindlich werden. So kann ein Teufelskreis entstehen, denn diese Nervenzellen feuern nun besonders heftig. Dadurch bringen sie erneut die Gliazellen dazu, Zytokine und andere sensibilisierende Faktoren abzugeben, was die Belastung der Neurone weiter erhöht. Letztlich führt das dazu, dass Nervenzellen des Rückenmarks auch ohne Verletzung Schmerzsignale erzeugen können.

Bislang zielten alle Therapien gegen chronische Schmerzen darauf ab, die Aktivität der Nervenzellen zu dämpfen. Dies kann jedoch nicht zum Erfolg führen, wenn Gliazellen die Neurone weiterhin zum Feuern anstacheln. Die neuen Erkenntnisse darüber, wie der Teufelskreis der fortwährenden Sensibilisierung entsteht, erlauben jetzt die Entwicklung neuer Ansätze in der Schmerztherapie. Dabei hoffen die Forscher, durch die Behandlung der irregeleiteten Gliazellen die zentrale Ursache neuropathischer Schmerzen zu beseitigen. Hierzu

versuchen sie, entweder die Gliazellen selbst ruhigzustellen, entzündungsfördernde Moleküle und Signale auszuschalten oder die Entzündung direkt zu bekämpfen.

So wiesen Joyce A. DeLeo und ihre Kollegen von der Dartmouth Medical School in Hanover, US-Bundesstaat New Hampshire, durch Tierexperimente nach, dass die chemische Substanz Propentofyllin die Aktivierung von Astrozyten verhindert – und damit auch chronische Schmerzen. Das Antibiotikum Minozyklin wiederum hemmt sowohl in Astrozyten als auch in Nervenzellen die Produktion von Zytokinen und von Stickstoffmonoxid. Außerdem wandern bei Minozyklingabe weniger Mikrogliazellen zum Ort der Verletzung.

Ein ähnlicher Ansatz zielt auf Oberflächenrezeptoren von Gliazellen ab, die erkennen, wenn andere Zellen in Bedrängnis geraten. Diese so genannten *Toll-like receptors* (TLRs) veranlassen daraufhin Gliazellen, Zytokine auszuschütten. Linda R. Watkins von der University of Colorado in Boulder und ihre Kollegen konnten die durch eine Verletzung des Ischiasnervs hervorgerufenen neuropathischen Schmerzen von Versuchstieren lindern, indem sie den TLR-4-Rezeptor der Gliazellen im Rückenmark blockierten. Eine andere Substanz, die verhindert, dass Gliazellen über TLR-4 aktiviert werden, ist Naloxon, ein Opiatrezeptorblocker. Watkins wies nach, dass dieser Stoff bei Ratten neuropathische Schmerzen beseitigt.

Zur Schmerzlinderung wird von alters her noch ein weiteres Mittel eingesetzt: Marihuana, das auch dann oft noch hilft, wenn die gängigen Arzneimittel versagen. Daher wurde in einigen Ländern der medizinische Gebrauch legalisiert. Verschiedene Inhaltsstoffe des aus der Hanfpflanze gewonnenen Marihuanas ähneln körpereigenen Molekülen – Cannabinoiden – im Gehirn, die an spezifische Rezeptoren der Nervenzellen binden und darüber die neuronale Signalübertragung beeinflussen.

Es gibt zwei verschiedene Cannabinoidrezeptoren mit unterschiedlicher Funktion im Nervensystem: CB1 und CB2. Während der CB1-Rezeptor die psychoaktive Wirkung des Marihuanas vermittelt, lindert die Aktivierung von CB2 Schmerzen. Erstaunlicherweise befindet sich der CB2-Rezeptor nicht auf der Oberfläche von Schmerzneuronen, sondern auf Mikrogliazellen. Binden Cannabinoide daran, geben die Zellen weniger Entzündungsbotschaften an die Umgebung ab. Laut neueren Studien nimmt die Anzahl der CB2-Rezeptoren in der Mikroglia zu, wenn sich chronische Schmerzen entwickeln. Offenbar

SCHMERZHAFTE FAKTEN

➤ **10 BIS 20 PROZENT** der US-amerikanischen und europäischen Bevölkerung geben an, chronische Schmerzen zu haben.

➤ **59 PROZENT** der Menschen, die unter chronischen Schmerzen leiden, sind weiblich.

➤ **18 PROZENT** der betroffenen Erwachsenen nutzen Angebote der Alternativmedizin.

➤ **NUR 15 PROZENT** der Hausärzte fühlen sich wohl dabei, Patienten mit chronischen Schmerzen zu behandeln.

➤ **41 PROZENT** der Ärzte sagen, sie würden Betäubungsmittel wie Morphin erst verschreiben, wenn Patienten darum bäten.

QUELLEN FÜR DAS ZAHLENMATERIAL: 10-20%: BREVIK, H. ET AL.: SURVEY OF CHRONIC PAIN IN EUROPE – PREVALENCE, IMPACT ON DAILY LIFE, AND TREATMENT. IN: EUROPEAN JOURNAL OF PAIN 10(6), S. 287-333, MAI 2006; 59%: 1999 NATIONAL PAIN SURVEY – EXECUTIVE SUMMARY. 18%: ERNST, E., PITTNER, M. UND WIDER, B.: COMPLEMENTARY THERAPIES FOR PAIN MANAGEMENT – AN EVIDENCE-BASED APPROACH. ELSEVIER MOSBY, 2007; NUR 15% UND 41%: POTTER, M. ET AL.: OPIOIDS FOR CHRONIC NONMALIGNANT PAIN. IN: JOURNAL OF FAMILY PRACTICE 50(2), FEB. 2001; SOMIE, M., MANTYSELKA, P. ET AL.: PAIN AS A REASON TO VISIT THE DOCTOR – A STUDY IN FINNISH PRIMARY HEALTH CARE. IN: PAIN 89, S. 175-180, 2001; HASSELSTROM, J. ET AL.: PREVALENCE OF PAIN IN GENERAL PRACTICE. IN: EUROPEAN JOURNAL OF PAIN 2002; 65(1), S. 375-385; UNO, GUREE, O. ET AL.: PERSISTENT PAIN AND WELL-BEING: A WORLD HEALTH ORGANIZATION STUDY IN PRIMARY CARE. IN: JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 280(2), S. 197-191, 1998.



© GETTY IMAGES/HILL CREEK PICTURES

versuchen die Gliazellen, mehr Cannabinoide einzufangen, um die Schmerzen dämpfen zu können. Pharmafirmen arbeiten inzwischen intensiv an neuen Schmerzmitteln, die gezielt den CB2-Rezeptor aktivieren. Diese sollten Leiden lindern können, ohne Rauschzustände hervorzurufen.

Eine weitere Vorgehensweise zur Bekämpfung neuropathischer Schmerzen besteht darin, Zytokine mit Entzündungshemmern wie Anakinra und Etanercept zu blockieren. In Tierversuchen erwies sie sich bereits als erfolgreich. Mehrere Forschergruppen zeigten, dass auch entzündungshemmende Zytokine helfen, etwa die Interleukine IL-2 und IL-10. Die Substanzen Pentoxifyllin und AV411 hemmen wiederum Entzündungen, indem sie die IL-10-Produktion in Zellen anregen. Darüber hinaus haben verschiedene Wissenschaftlerteams neuropathische Schmerzen für bis zu vier Wochen ausgeschaltet, indem sie die Gene für IL-2 und IL-10 in die Muskeln oder das Rückenmark von Tieren injizierten.

Einige der aufgelisteten Substanzen befinden sich derzeit in klinischen Studien am Menschen (siehe Tabelle auf der rechten Seite), darunter auch AV411, das in Japan bereits zur Entzündungshemmung bei Schlaganfällen eingesetzt wird. Eine australische Studie ergab, dass Schmerzpatienten weniger Morphium benötigen, wenn sie gleichzeitig AV411

zu sich nahmen. Möglicherweise wirkt AV411 aber auch noch über ganz andere Mechanismen als die Entzündungshemmung – indem es die Gewöhnung des Patienten an das Opiat reduziert.

Morphium – ein Helfer mit gefährlichen Nebeneffekten

Morphium ist eines der wirksamsten bekannten Schmerzmittel. Jedoch setzen Ärzte es auf Grund seiner gefährlichen Eigenschaften nur sehr zurückhaltend ein, so dass sie oft nicht einmal Tumorpatienten im Endstadium genügend Morphium verschreiben. Wie Heroin, Opium und moderne Betäubungsmittel wie OxyContin dämpft auch Morphium die Schmerzen, indem es die Kommunikation im Rückenmark hemmt und damit die Schmerzweiterleitung verhindert. Das Problem: Wendet man Morphium und andere Narkotika wiederholt an, lässt ihre Wirksamkeit schnell nach – der Körper entwickelt eine Toleranz.

Um den gleichen Effekt wie zuvor zu erzielen, muss man Morphium nun häufiger und in größeren Mengen verabreichen. Patienten mit chronischen Schmerzen können so abhängig von dem Medikament werden. Da Ärzte befürchten müssen, dass ihnen illegaler Drogenhandel vorgeworfen wird, verschreiben sie oft zu geringe Dosen, die den Patienten nicht wirklich helfen. Neue Erkenntnisse deuten jetzt darauf hin, dass die Gliazellen dafür verantwortlich sind, wenn der Körper eine Opiat-toleranz entwickelt.

Der erste Verdacht entstand auf Grund folgender Beobachtung: Hört ein Abhängiger von heute auf morgen auf, Heroin zu spritzen, leidet er an den klassischen schmerzvollen Entzugerscheinungen. Das Gleiche geschieht bei einem von Schmerzmitteln abhängigen Patienten, der die Medikamenteneinnahme schlagartig einstellt. Beide werden derart überempfindlich, dass sie Töne normaler Lautstärke und Tageslicht als unerträglich schmerzhaft empfinden. Diese Symptome ähnelten sehr der bei neuropathischem Schmerz beobachteten Hypersensibilität. Möglicherweise liegt demnach beiden Phänomenen dieselbe Ursache zu Grunde.

Ping Song und Zhi-Qi Zhao vom Institut für Physiologie in Shanghai gingen daher 2001 der Frage nach, ob Gliazellen verantwortlich für Toleranzentwicklung sind. Die Forscher verabreichten Ratten mehrmals Morphium und beobachteten, dass anschließend die Anzahl aktivierter Astrozyten im Rückenmark zunahm. Diese Gliazellveränderungen waren identisch mit jenen nach einer Nervenverletzung oder bei neuropathischen Schmer-

Literaturhinweise

Hansson, E.: Could Chronic Pain and Spread of Pain Sensation Be Induced and Maintained by Glial Activation? In: *Acta Physiologica* 187(1–2), S. 321–327, 2006.

Hutchinson, M. R. et al.: Proinflammatory Cytokines Oppose Opioid-Induced Acute and Chronic Analgesia. In: *Brain, Behaviour, and Immunity* 22(8), S. 1178–1189, 2008.

Milligan, E. D., Watkins, L. R.: Pathological and Protective Roles of Glia in Chronic Pain. In: *Nature Reviews Neuroscience* 10, S. 23–36, 2009.

Suter, M. R. et al.: Do Glial Cells Control Pain? In: *Neuron Glia Biology* 3(3), S. 255–268, 2007.

GLIAZELLEN KONTRA OPIATE

Wenn Opiate nach wiederholter Einnahme weniger schmerzlindernd wirken, sind Gliazellen daran schuld. Linda R. Watkins von der University of Colorado in Boulder wies nach, dass Morphium, Methadon und wohl auch andere Opiate die Gliazellen des Rückenmarks direkt aktivieren, was die Wirkung der Schmerzmittel beeinträchtigt. Die aktivierten Hilfszellen verhalten sich dabei ähnlich wie nach einer Nervenschädigung: Sie geben entzündungsfördernde Zytokine und andere Faktoren ab, die Nervenzellen überempfindlich machen. Dieser Vorgang beginnt bereits fünf Minuten nach der ersten Einnahme des Opiats. Auf diese Weise neutralisieren die Gliazellen die dämpfende Wirkung des Medikaments, weshalb die Kranken häufig immer größere Mengen der Arznei benötigen, um ihre Schmerzen zu bekämpfen. Der gleiche Mechanismus dürfte dafür sorgen, dass Opiate bei chronischen neuropathischen Schmerzen oft nicht helfen, wenn diese durch aktivierte Gliazellen ausgelöst wurden.



PHOTO RESEARCHERS / NOP AMERICAN / A / PHOTOS

HOFFNUNGSTRÄGER FÜR SCHMERZPATIENTEN

Verschiedene Substanzen beeinflussen die Aktivität von Gliazellen. Zurzeit laufen Tests, ob sie als Medikamente gegen neuropathische Schmerzen eingesetzt werden könnten oder ob sie

sich auch dazu eignen, Opiattoleranzen und Entzugserscheinungen zu verringern. Ein Stern bedeutet, dass das Mittel bereits gegen andere Krankheiten eingesetzt wird.

SUBSTANZ	MECHANISMUS	TESTPHASE
AV411*	reduziert die Aktivität der Astrozyten	klinische Studien am Menschen, ob die Substanz die Wirksamkeit von Morphium steigert und Entzugserscheinungen verringert; Gefährlosigkeit des Einsatzes bei Menschen getestet
Etanercept*	entzündungshemmend	klinische Studien am Menschen, ob damit neuropathische Schmerzen nach einem chirurgischen Eingriff vermindert werden können
Interleukine (Zytokine)*	entzündungshemmend	Zellkultur- und Tierversuche zur Wirkung auf Schmerzen
JWH-015	aktiviert schmerzdämpfende CB2-Cannabinoidrezeptoren	Zellkultur- und Tierversuche zur Wirkung auf Schmerzen
Methionin-Sulfoximin*	verhindert, dass Astrozyten Neurotransmitter verarbeiten	Zellkultur- und Tierversuche zur Wirkung auf Schmerzen
Minozyklin*	hemmt die Aktivierung der Mikrogliazellen	Zellkultur- und Tierversuche zur Wirkung auf Schmerzen
Propentofyllin	reduziert die Aktivität der Astrozyten	Gefährlosigkeit des Einsatzes bei Menschen getestet
Sativex*	aktiviert Cannabinoidrezeptoren	klinische Studien am Menschen auf Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen durch Krebs und HIV-Infektion sowie bei diabetischer Neuropathie
SLC022	reduziert die Aktivität der Astrozyten	klinische Studien am Menschen: Wirksamkeit bei durch Herpes ausgelösten neuropathischen Schmerzen

zen. Daraufhin eliminierten Song und Zhao die Astrozyten mit demselben Gift, das bereits Stephen Meller in den oben beschriebenen Rattenversuchen gegen chronische Schmerzen verwendet hatte. Die so behandelten Tiere zeigten eine deutlich geringere Morphiumtoleranz – ein Hinweis darauf, dass die Gliazellen an der Toleranzbildung beteiligt sind.

Seither haben viele Arbeitsgruppen versucht, die Kommunikation zwischen Nerven- und Gliazellen zu unterbinden, um anschließend zu testen, ob sich die Morphiumtoleranz verändert hat. Hierzu blockierten sie zum Beispiel spezifische Zytokinrezeptoren der Gliazellen. Ergebnis dieser Bemühungen: Entzündungshemmer wie AV411 allein lassen die akute Schmerzempfindung unberührt. Injiziert man sie jedoch zusammen mit Morphium, reichen wesentlich niedrigere Dosen des Schmerzmittels aus, um den gleichen Effekt zu erzielen, und die Wirkungsdauer des Opiats verdoppelt sich. Damit scheint klar: Gliazellen hintertreiben die schmerzlindernde Wirkung des Morphiums.

Dabei machen sie allerdings lediglich ihren Job, denn sie sollen ja die neuronale Ak-

tivität im Gleichgewicht halten. Wenn also Substanzen wie Heroin und Morphium die Empfindlichkeit der Schmerzbahn herabsetzen, schütten die Gliazellen umgehend sensibilisierende Substanzen aus, um wieder die normale Neuronenaktivität in den Schaltkreisen herzustellen. Die Schmerzneurone werden dadurch im Lauf der Zeit immer leichter erregbar. Bei einem abrupten Einnahmestopp entfällt der dämpfende Effekt auf die Schmerzbahn schlagartig, und die Nervenzellen beginnen wie wild zu feuern. Die Folge: Hypersensibilität und schmerzhafte Entzugserscheinungen. Diese lassen sich bei Versuchstieren stark reduzieren, wenn man die Reaktionen der Gliazellen mittels geeigneter Substanzen blockiert.

Die Beeinflussung der Gliazellaktivität könnte damit nicht nur den entscheidenden Schlüssel zur Behandlung chronischer Schmerzen darstellen, sondern auch die Wahrscheinlichkeit reduzieren, dass Patienten von Schmerzmitteln abhängig werden. Gliazell-spezifische Medikamente würden dann möglicherweise gleich zwei wichtige Ursachen menschlichen Leids beseitigen.



R. Douglas Fields arbeitet als Neurobiologe an den amerikanischen National Institutes of Health in Bethesda (Maryland), am National Institute of Child Health and Human Development. Daneben ist er Chefredakteur von »Neuron Glia Biology«. Für »Spektrum der Wissenschaft« hat er bereits mehrere Artikel aus dem Bereich der Neurowissenschaften verfasst.

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter www.spektrum.de/artikel/1044839.