

Neue Wege aus der Qual

Dank einem besseren Verständnis der molekularen Schmerzsignale bieten sich nun neue Ansatzpunkte zur Entwicklung von Medikamenten – selbst gegen bislang oft schlecht bekämpfbare Formen von Schmerz.

Von Allan I. Basbaum
und David Julius

Pochend, hämmernd, ziehend, juckend, brennend, bohrend, stechend, schneidend – Schmerz hat viele Gesichter. Die Gepeinigten wollen nur noch eines: dass er endlich aufhört.

Die beiden bekanntesten Schmerzmittel entstammen letztlich der traditionellen Volksmedizin. Sie nutzte jahrhundertlang den getrockneten Milchsäure des Schlafmohns mit seinen Opiaten wie Morphin, daneben unter anderem den Extrakt von Weidenrinde mit einem ähnlichen Wirkstoff wie in Aspirin. So hilfreich die modernen Versionen auch sein können, jede hat ihre Nachteile und Grenzen. Bei schwersten Schmerzen versagen Acetylsalicylsäure, der Aspirinwirkstoff, und andere Substanzen dieser Kategorie. Selbst Opiate, als allgemein stärkste Mittel, schlagen nicht immer an. Zudem können hier Gewöhnungseffekte auftreten, die immer höhere Dosen zur Schmerzlinderung erfordern. Dann drohen schwere Nebenwirkungen.

In den letzten zwanzig Jahren haben Neurowissenschaftler viel über die Signalübertragung bei Schmerz, die beteiligten Schaltkreise und Moleküle, herausgefunden. Daraus ergeben sich neue Ansätze, ihn mit weniger Nebenwirkungen besser zu bekämpfen. Erforscht werden derzeit sogar mehr solcher Strategien, als wir hier vorstellen können.

Im 17. Jahrhundert entwickelte der französische Philosoph, Mathematiker und Naturforscher René Descartes eine mechanistische Theorie zur Schmerzwahrnehmung. Ein Schlag oder Stich zog, so seine Vorstellung, im Prinzip an einem Nervenaden, der im Gehirn eine Alarmglocke schrillen ließ. Und ver-

brannte man sich etwa einen Zeh, führten »sich schnell bewegende Feuerteilchen« zu Störungen, die »sich entlang von Nervenfasern fortpflanzen, bis sie schließlich das Gehirn erreichen«.

Descartes lag nicht einmal so weit daneben. Denn Schmerz – oder genauer: das als solcher empfundene Signal – beginnt in der Regel im Bereich des peripheren Nervensystems, etwa in der Haut oder den inneren Organen. Stößt man sich den Zeh oder fasst an eine heiße Herdplatte, werden spezialisierte Nervenzellen aktiviert. Ihre freien Nervenendigungen reagieren auf potenziell schädliche Reize, wie etwa hohen mechanischen Druck oder starke Hitze, aber auch auf Substanzen, die der Körper selbst bei Verletzungen und Entzündungen erzeugt.

Schmerz wird interpretiert

Die »Schmerzzellen« werden fachlich Nozizeptoren genannt (nach lateinisch *noxa*, Schaden, Verderben). Ihr Zellkörper liegt dicht am Rückenmark der Wirbelsäule und besitzt eine Art Stielchen mit zwei Ausläufern: Der eine detektiert im innervierten Gewebereich entsprechende Reize, der andere erstreckt sich ins Rückenmark und macht dort Meldung (siehe Kasten S. 47). Biologischer ausgedrückt: Sprechen spezielle Detektormoleküle in den Nervenendigungen der Haut oder einem Organ an, so wird ein Nervenimpuls ausgelöst, der ins so genannte Hinterhorn des Rückenmarks läuft. Die dort endende Faser setzt Überträgerstoffe frei, die nachgeschaltete Nervenzellen im Rückenmark veranlassen, das Alarmsignal ins Gehirn weiterzuleiten. Erst hier wird es als Schmerz interpretiert. Dann entfährt uns vielleicht ein »Autsch«. Somit ist es eigentlich falsch, die Nozizeptoren – wie oft üblich – als

Schmerzrezeptoren oder schmerzempfindliche Neuronen zu bezeichnen. Sie melden nur die Anwesenheit potenziell schädlicher Reize, fachlich als Noxen bezeichnet.

Nicht jeder Schmerz gibt gleich Anlass zur Sorge. So hat die akute Reaktion auf eine kleine Gewebsverletzung, ob Abschürfung, Verstauchung oder Brandfleck, eine Schutzfunktion. Sie lehrt, vorsichtiger zu sein, und hilft durch das Zurückzucken, weiter gehende Schäden zu vermeiden. Ein solcher Schmerz lässt gewöhnlich nach und verschwindet dann wieder völlig.

Eine hohe Belastung für Patient und auch Arzt stellen Schmerzformen dar, die langfristig anhalten und schwer zu behandeln sind. Vielfach schwinden sie nicht, weil ihr Auslöser – irgendein schädlicher Reiz – weiterbesteht. Bei Arthritis etwa ist das eine chronische Entzündung der Gelenke. Und die Qualen bei einem invasiv wachsenden Tumor werden großenteils von den resultierenden Gewebsverletzungen und Entzündungen geschürt.

In anderen Fällen ist anhaltender Schmerz neuropathischer Natur, rührt von einer Schädigung der Nervenzellen selbst her. Das kann im Zentralnervensystem – Gehirn und Rückenmark – sein, beispielsweise bei multipler Sklerose (hier greift das Immunsystem die Schutzisolationen der Nervenfasern an), nach einem Hirnschlag oder einer Rückenmarksverletzung. Das Problem kann aber auch ursprünglich vom peripheren Nervensystem ausgehen (oft wird der Begriff Neuropathie darauf eingengt). So verspüren manche Amputierte Schmerzen in Gliedmaßen, die längst nicht mehr existieren – so genannte Phantomschmerzen. Und nach einer Gürtelrose (ausgelöst durch ein Herpes-

Wenn Schmerzen anhalten, kann es passieren, dass Nervenzellen (symbolisiert durch die grün-roten Gebilde) immer empfindlicher werden. Gerade chronischer Schmerz ist oft schwer behandelbar.

Virus), brennt der Hautbereich manchmal noch Jahre nach dem Abklingen der Erkrankung. Mediziner sprechen von einer postherpetischen Neuralgie. Halten derartige Schmerzen an, so ist dies kein Symptom für ein fortbestehendes ursächliches Alarmsignal. Vielmehr handelt es sich dann um eine Erkrankung des schmerzleitenden und -verarbeitenden Systems selbst, die eine Behandlung durch den Spezialisten erfordern.

Menschen, die hartnäckiger Schmerz peinigt, entwickeln oft eine Überempfindlichkeit gegenüber schmerzhaften Reizen. Fachleute sprechen von Hyperalgesie. Im Extremfall – einer Allodynie – können bereits harmlose Reize wie etwa der sanfte Druck der Kleidung auf die Haut oder das Beugen eines Gelenks unerträglich werden.

Wie Forscher inzwischen wissen, beruht die erhöhte Empfindlichkeit, die Sensitivierung, auf molekularen oder strukturellen Veränderungen der Nervenzellen. In der Körperperipherie beispielsweise können entzündungsfördernde Moleküle die Schmerzsensoren dazu bringen, sensibler auf die vorhandenen Noxen zu reagieren – und schließlich sogar dazu, grundlos zu »feuern«. Eine Sensitivierung kann auch auf Veränderungen im Zentralnervensystem zurückgehen, die unter Umständen lange bestehen bleiben und »Schmerzbahnen« überaktiv machen. Zur verstärkten Weiterleitung von Schmerzsignalen kommt es dort beispielsweise, wenn die den Nozizeptoren unmittelbar nachgeschalteten Zellen mehr molekulare Antennen als sonst für die zu empfangende Botschaft tragen. Denkbar ist sogar eine neuronale Umverdrahtung oder der Verlust von Nervenzellen, die normalerweise die Signalgebung in der Schmerzbahn hemmen. ▷

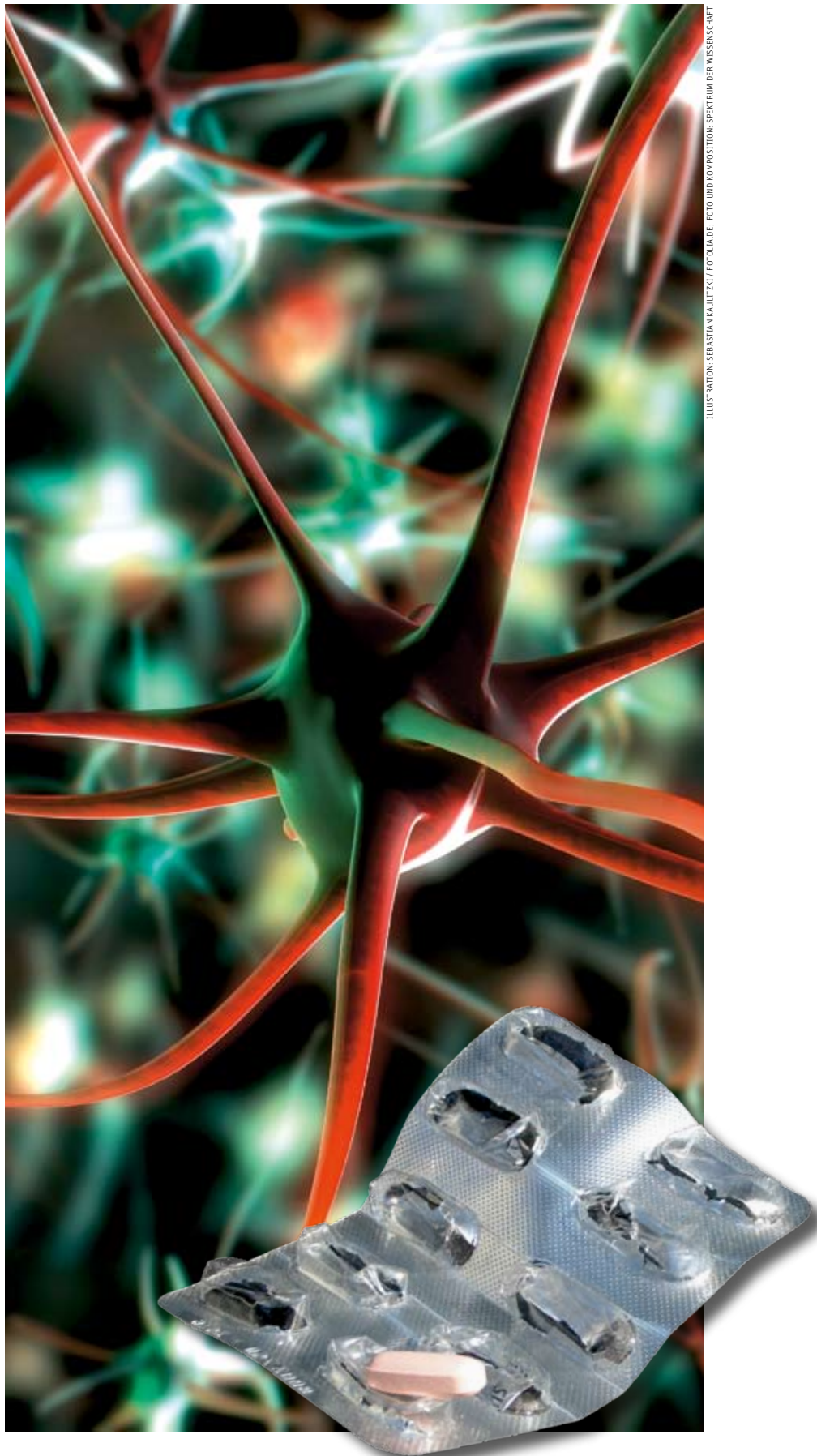


ILLUSTRATION: SEBASTIAN KAULTZKI / FOTOLIA.DE; FOTO UND KOMPOSITION: SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT

▷ Welcher Prozess auch jeweils Schuld haben mag – wenn Schmerz anhält, kann er zu einer Sensitivierung führen und somit die Beschwerden verschärfen und verlängern. Auf der Jagd nach neuen Analgetika haben daher viele Forscher in erster Linie Mittel gegen Hyperalgesie und Allodynie im Visier. Doch bis dahin sollten Patienten eines beherzigen: Chronische Schmerzen stoisch zu ertragen, ist gerade das Verkehrte; vielmehr bedarf es einer aggressiven Behandlung mit bereits verfügbaren Möglichkeiten, um einer weiteren Sensitivierung Einhalt zu gebieten.

Große Anstrengungen galten und gelten der Entwicklung neuer Analgetika, die dort ansetzen, wo Schmerzsignale im typischen Fall ihren Anfang nehmen: außerhalb des zentralen Nervensystems. Manche der Moleküle, mit denen Nozizeptoren einen schädlichen Reiz detektieren, kommen auf kaum einem anderen Zelltyp vor. Mit ihrer Blockade ließe sich voraussichtlich der Start der neuronalen Signalkaskade verhindern, ohne andere physiologische Prozesse groß zu stören. Somit unterblieben problematische Nebenwirkungen.

Die heute populärsten Schmerzmittel sind die Acetylsalicylsäure und andere so genannte nichtsteroidale Entzündungshemmer, auch nichtsteroidale Antirheumatika genannt (NSAR). Sie entfalten ihre Wirkung hauptsächlich im Bereich des peripheren Nervensystems. Bei einer Gewebsverletzung geben eine Reihe von Zelltypen Prostaglandine ab. Diese körpereigenen Moleküle steigern, wenn sie auf die sensorischen Endigungen der Nozizeptoren einwirken, deren Empfindlichkeit. NSARs blockieren die Synthese von Prostaglandinen, indem sie die dafür zuständige Enzymfamilie der Cyclooxygenasen hemmen. Dies tun die herkömmlichen Mittel allerdings auch dort, wo

sie es nicht sollten, und verursachen auf diese Weise oft Nebenwirkungen wie Durchfall, Magenschmerzen und -geschwüre. So hilfreich die Medikamente bei Alltagsbeschwerden sind – solche Komplikationen stehen einem Langzeiteinsatz im Weg und begrenzen die verabreichbaren Dosen.

Scharfe Reize zur Schmerzlinderung

Um die Probleme im Magen-Darm-Trakt zu reduzieren, entwickelten Pharmafirmen eine Familie von Wirkstoffen, die sich speziell gegen die Cyclooxygenase 2 (COX-2) richten. Weil diese Enzymvariante dort normalerweise nicht aktiv ist, sollten derartige Mittel nicht die gleichen Nebenwirkungen wie die traditionellen NSARs hervorrufen. Ob COX-2-Hemmer tatsächlich magenschonender sind, muss sich noch zeigen. Mittlerweile droht ihnen ein anderes Problem. Den Wirkstoff Rofecoxib (Handelsname Vioxx), der gegen rheumatische Gelenkschmerzen verschrieben wurde, nahm die Herstellerfirma vom Markt, als sich zeigte, dass er das Risiko für Herzinfarkt und Hirnschlag erhöht. Andere COX-2-Hemmer werden derzeit gründlich auf ihr Nebenwirkungsprofil hin untersucht.



Die Entdeckung von Molekülen, die fast nur auf den als Nozizeptoren arbeitenden Nervenzellen vorkommen, erweitert das Repertoire möglicher Angriffsziele und bietet die Chance, neue, selektive Wirkstoffe zu entwickeln. Für solche molekularen Antennen ist ebenfalls der Begriff Rezeptor gebräuchlich.

Besonders aussichtsreich erscheint hier der Capsaicin-Rezeptor, ein Ionenkanal in der Membran vieler Schmerzzellen. Anders als der Name suggeriert, spricht er nicht nur auf Capsaicin an, die scharfe Komponente in Chilischoten, sondern auch auf Wärme über 43 Grad Celsius sowie auf »Säure«, genauer auf Wasserstoff-Ionen (Protonen), die in entzündetem Gewebe in ungewöhnlich hoher Konzentration vorkommen. In Gegenwart solcher Reize öffnet sich der Kanal, sodass Natrium- und Calcium-Ionen aus dem Umfeld in die Schmerzzellen einströmen (siehe Kasten S. 48). Dadurch wird eine Signalkette angeworfen, deren Ergebnis dann in uns das brennende Gefühl hervorruft, das wir bei Hitze, Entzündungen oder auch beim Verzehr scharfer Speisen verspüren.

Substanzen, die den Rezeptor besetzen, ohne ihn anzuregen, sollten daher entzündlichen Schmerz dämpfen. Tatsächlich vermochten solche »Antagonisten« bei Labortieren schwerste Schmerzen zu lindern, die von Krebsmetastasen in Knochen ausgingen. In dem umliegenden zerstörten Gewebe ist das Milieu extrem sauer. Viele Pharmafirmen wetteifern derzeit darum, Medikamente auf dieser Basis zu entwickeln.

Die Möglichkeiten, am Capsaicin-Rezeptor anzusetzen, sind damit aber längst nicht erschöpft. Paradoxerweise wirkt unter bestimmten Umständen auch dessen gezielte Aktivierung schmerzlindernd. So werden Salben mit Capsaicin gegen die unangenehmen Empfin-

In Kürze

► Spezialisierte **schmerzempfindliche Nervenzellen** sprechen auf schädliche Reize an. Ihre Signale werden auf Nervenzellen des Rückenmarks umgeschaltet, die sie ans Gehirn weiterleiten – dieses wertet sie dann als Schmerz.

► Entlang der gesamten **Schmerzbahn** – von der Detektion der schädlichen Reize bis zur Kommunikation zwischen beteiligten Zellen – spielen jeweils unterschiedliche Moleküle eine Rolle. Sie bieten Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Wirkstoffe, die Schmerz vielleicht mit **weniger Nebenwirkungen** und besser bekämpfen als heute verfügbare Medikamente.

dungen beim Heilen von Operationswunden und bei Nervenschädigungen durch Diabetes, Herpes oder den Aids-erreger HIV verschrieben: Wie die Mittel das Jucken, Stechen und Brennen dabei lindern, ist im Detail noch unklar. Niedrige, aber über längere Zeit verabreichte Dosen machen den Rezeptor vielleicht unempfindlicher gegen sonst wirksame Reize. Möglicherweise kommen die Sensorzellen auch nicht mehr mit der Bereitstellung ihrer Neurotransmitter nach, die sie als Botenstoffe an den Schaltstellen im Rückenmark ausschütten.

Ein weiteres Molekül an den freien Endigungen der Sensorzellen ist ebenfalls als Angriffsziel von Interesse. Alle Neuronen besitzen zumindest einen Typ Natriumkanal, der seine Schleusen öffnet, wenn sich die elektrische Spannung zwischen Innen- und Außenseite der Zellmembran in bestimmter Weise ändert. Durch den Einstrom von Natrium-Ionen

entstehen die Nervenimpulse, die sich rasch über eine Nervenfasern fortpflanzen. Lokalanästhetika, die diese Kanäle zeitweise lahmlegen, werden gegen eine Vielzahl von Schmerzen eingesetzt, häufig auch bei Zahnbehandlungen. Doch sie sind eben nur lokal anwendbar. Denn Natriumkanäle im gesamten Nervensystem zu blockieren kann tödlich sein.

Zauberkugeln des Freischütz

Nun gibt es jedoch auf Schmerzzellen einen Typ spannungsgesteuerter Natriumkanäle, der nicht in Gehirn und Rückenmark vorkommt. Selektive »Blocker« dieses so genannten TTX-resistenten Typs sollten sich ohne schädliche Nebenwirkungen systemisch – also im ganzen Körper – anwenden lassen. Studien deuten überdies darauf hin, dass solche Wirkstoffe auch gut die überschießende Aktivität verletzter peripherer Nerven dämpfen könnten und somit manche

neuropathischen Schmerzen lindern dürften. Leider ist es der pharmazeutischen Industrie bisher nicht gelungen, einen Arzneistoff zu entwickeln, der ausschließlich diese Kanäle blockiert – unter anderem, weil sie zu sehr der überall im Nervensystem vorkommenden TTX-empfindlichen Variante ähneln.

Vielleicht kann aber ein recht neuer Trick verhindern, dass die problematischen Kanäle überhaupt gebildet werden: Bei der Methode der RNA-Interferenz werden in die Zellen ganz kurze RNA-Moleküle eingeschleust, die sich an die Abschrift des Gens für den Bau eines unerwünschten Proteins anlagern und so deren Zerstörung einleiten (das Kürzel RNA steht für Ribonucleinsäure). Mit diesem Verfahren versucht man derzeit, Patienten mit bestimmten krankhaften Netzhautveränderungen zu behandeln. Doch RNA-Interferenz in ein Werkzeug gegen Schmerz umzumünzen, stellt eine zusätzliche Herausforderung dar. Denn um die RNA-Schnipsel in die richtigen Zellen zu bringen, bedarf es wahrscheinlich – ähnlich wie bei der Gentherapie – Viren als Vehikel, was Sicherheitsbedenken aufwirft. Ob ein solcher schmerztherapeutischer Ansatz praktikabel ist, muss die Zeit zeigen; bis dahin bleibt er eine interessante Option.

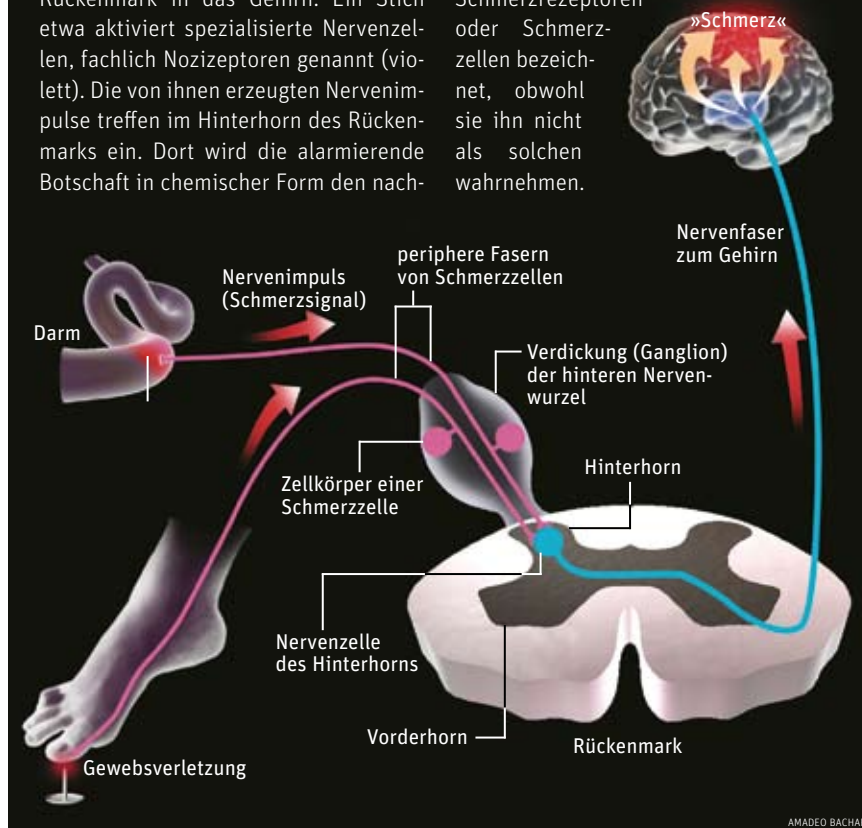
Einmal angenommen, es gelänge tatsächlich, Analgetika zu entwickeln, die wie die Zauberkugeln des Freischütz ganz genau ins Ziel treffen – die gezielt und wirksam eines der kritischen Moleküle auf Schmerzzellen außer Gefecht setzen. Würde das die Gepeinigten wirklich von hartnäckigen Schmerzen befreien? Wohl nicht. Denn es dürfte nicht reichen, nur eine Eintrittspforte zur Schmerzbahn zu schließen.

Eine solche Pforte ist der molekulare Rezeptor für das »Mini-Protein« Bradykinin: Es wird bei peripheren Entzündungen erzeugt und reizt Schmerzzellen sehr stark. Ein Wirkstoff, der den Rezeptor blockiert, würde sicherlich diesen Aktivierungsweg versperren. Doch die Nervenzellen würden weiterhin auf andere Substanzen ansprechen, die der Körper bei Verletzungen oder Entzündungen bildet, etwa Protonen und Prostaglandine. Und was eine Blockade des Capsaicin-Rezeptors anbelangt, so dürfte die nicht einmal jeglichen von Protonen ausgelösten Schmerz lindern. Denn diese Ionen aktivieren unter bestimmten Bedingungen auch einen anderen Typ

WER SPÜRT DEN SCHMERZ?

DIE SO GENANNT SCHMERZBAHN (hier vereinfacht dargestellt) verläuft jeweils von der Peripherie des Körpers – der Haut und anderen Geweben außerhalb des Zentralnervensystems – über das Rückenmark in das Gehirn. Ein Stich etwa aktiviert spezialisierte Nervenzellen, fachlich Nozizeptoren genannt (violett). Die von ihnen erzeugten Nervenimpulse treffen im Hinterhorn des Rückenmarks ein. Dort wird die alarmierende Botschaft in chemischer Form den nach-

geschalteten Nervenzellen (blau) übermittelt. Diese wiederum leiten die Nachricht an das Gehirn weiter, das sie erst als Schmerz interpretiert. Vereinfachend werden jedoch die Nozizeptoren als Schmerzrezeptoren oder Schmerz-zellen bezeichnet, obwohl sie ihn nicht als solchen wahrnehmen.



▷ von Detektoren auf den Schmerzzellen: nämlich »säuresensitive Ionenkanäle« (kurz ASICs, nach dem englischen Begriff dafür). Einen Ausweg böte ein Cocktail von Hemmstoffen, der auf mehrere Schmerzmechanismen vor Ort zielt.

Alternativ ließen sich aber auch Moleküle im Bereich der ersten Synapse (Umschaltstelle) der Schmerzbahn anvisieren. Das würde die Nozizeptoren daran hindern, ihre Signale an ein Neuron des Rückenmarks zu übermitteln – unabhängig davon, durch welche Reize diese

ursprünglich ausgelöst wurden. Unter anderem dort setzen auch Opiate wie Morphin an. Indem sie spezielle Hemmrezeptoren seitlich der Synapse der Schmerzstellen im Rückenmark aktivieren, blockieren sie die Abgabe von Neurotransmittern, die sonst das Signal übermitteln (siehe Kasten S. 50). Gleichzeitig setzen sie die Ansprechbarkeit der Empfängerneuronen im Hinterhorn herab. Weil Opiate wie gewünscht im Rückenmark ihre Wirkung entfalten, sollten sie theoretisch alle Arten von Schmerz

dämpfen. Praktisch helfen sie jedoch gewöhnlich am besten gegen entzündungsbedingte Formen.

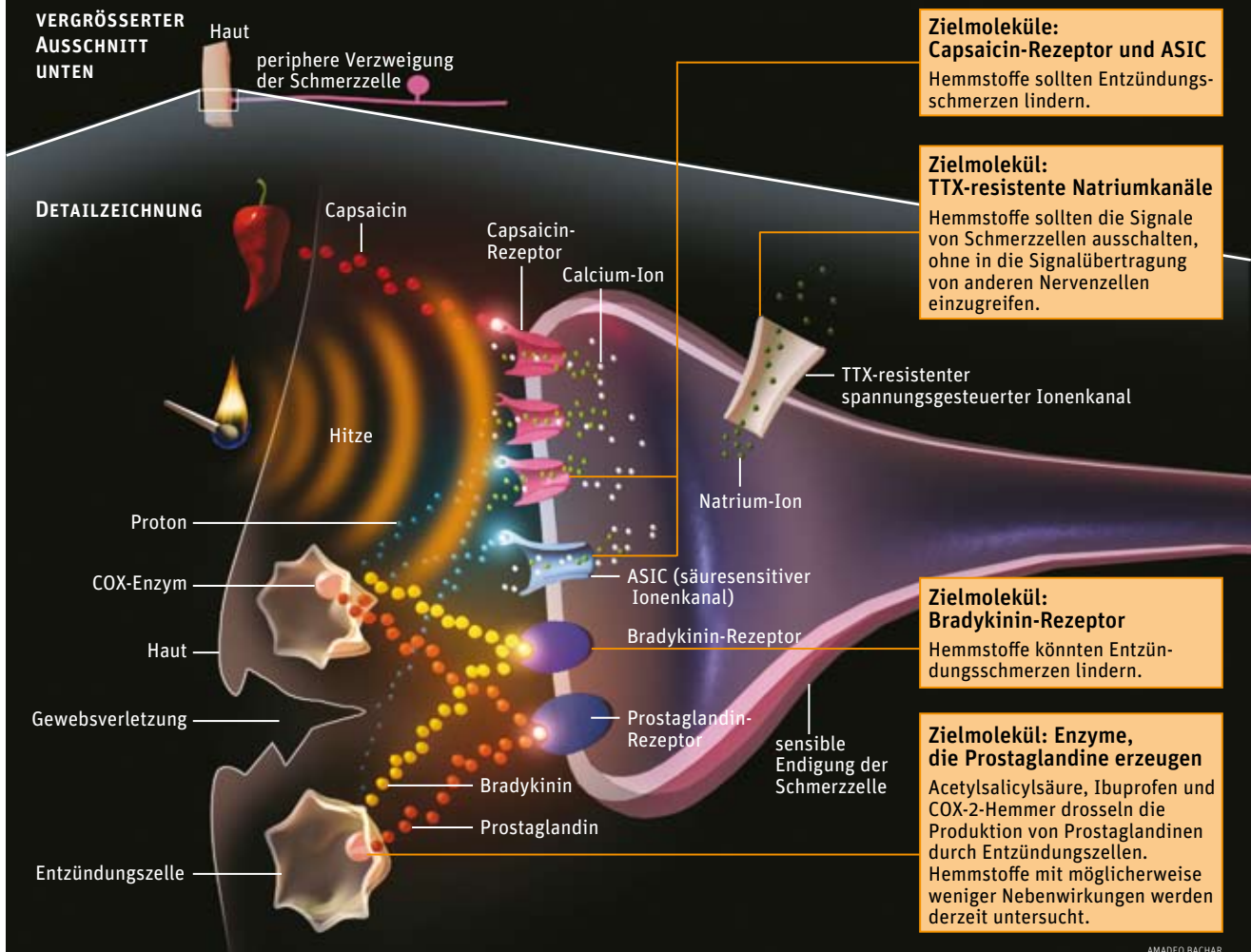
Leider kommen Opioid-Rezeptoren auf Nervenzellen im ganzen Körper vor, darunter im Gehirn und Magen-Darm-Trakt. Das erklärt auch die breite Palette unerwünschter Nebenwirkungen von Morphin und seinen Verwandten, wie etwa schwere Verstopfung und Atemlähmung. Derartige Komplikationen schränken den Einsatz hoher Dosen ein. Hinzu kommt, dass viele Ärzte nur zögerlich

ZIELMOLEKÜLE AN PERIPHEREN NERVEN

DIE FREIEN ENDIGUNGEN DER SCHMERZZELLEN, die Haut und innere Organe innervieren, tragen spezielle Detektoren für schädliche Reize. Diese molekularen Rezeptoren sprechen beispielsweise auf fremde chemische Substanzen wie das Capsaicin aus der Chilischote an, ebenso auf starke Hitze, aber auch auf körpereigene Substanzen, wie Entzündungszellen sie nach Gewebeschäden abgeben.

Manche der Detektoren lassen auf den Reiz hin Natrium- oder auch Calcium-Ionen in die Zellen einströmen, andere ge-

ben auf ihrer Zellinnenseite Alarm. Dadurch aktivierte Schmerzstellen erzeugen Signale und können, wenn das öfter passiert, sogar gegenüber harmlosen Reizen empfindlich werden. Damit sich die Signale längs der Nervenfasern fortpflanzen können, müssen auch so genannte spannungsgesteuerte Ionenkanäle aktiv werden. Diese bieten sich ebenso wie die Detektormoleküle als potenzielle Angriffsziele bei der Medikamentenentwicklung an (siehe die Informationen in den vier Kästchen). Zur besseren Übersicht sind nur einige von ihnen erwähnt.



Opiate verschreiben aus Sorge, ihre Patienten könnten davon psychisch abhängig werden. Sucht tritt indes nur selten bei einer sorgfältigen Schmerztherapie auf. Um einige der Nebenwirkungen zu vermeiden, aber auch aus anderen Gründen werden Opiate häufig intrathekal, also gleich in den flüssigkeitsgefüllten Raum um das Rückenmark verabreicht. Bei chronischen Schmerzen kann der Patient sie über eine implantierbare Pumpe erhalten, zur akuten Schmerzbehandlung nach einer Operation jedoch per Spritze.

Alternativen zu Opiaten gibt es inzwischen. So blockieren Wirkstoffe, die Calciumkanäle hemmen, auch die Freisetzung von Neurotransmittern an der ersten Schaltstelle im Rückenmark. Ein Beispiel ist das Anti-Epileptikum Gabapentin (Handelsname Neurontin); es lindert zugleich neuropathische Schmerzen, wohl weil es sich an ein bestimmtes Modul von Calciumkanälen heftet.

Ein relativ neuer Arzneistoff namens Ziconotid (Handelsname Prialt) aus dem Gift einer südpazifischen Meeresschnecke hemmt Calciumkanäle des so genannten N-Typs. Diese Sorte kommt genau wie die Opioid-Rezeptoren überall im Nervensystem vor. Würde man Ziconotid systemisch einsetzen, käme es zu einem drastischen Abfall des Blutdrucks. Deshalb wird es ebenfalls nur intrathekal verabreicht. Da es von dort auch das Gehirn erreicht, treten unerfreuliche Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerz und Verwirrung auf. Ziconotid ist deshalb Tumorkranken im Spätstadium vorbehalten, wenn alle anderen Mittel versagen (siehe Spektrum der Wissenschaft 5/2006, S. 67).

Empfänglich für Marihuana

In jüngster Zeit wurden Substanzen klinisch getestet, die auf Cannabinoid-Rezeptoren wirken – die gleichen, die auch auf Marihuana ansprechen. Diese Arzneistoffe scheinen Schmerz zu lindern, indem sie an mehreren Stellen im Körper eingreifen. Unter anderem stören sie die Kommunikation an der Schaltstelle im Rückenmark und zügeln gleichzeitig Entzündungszellen.

Manche Forscher konzentrieren sich auf die Blockade von Nervenzellen des Rückenmarks. Diese sollen daran gehindert werden, auf die von den Schmerzstellen freigesetzten Neurotransmitter zu antworten – insbesondere auf Glutamat als Hauptüberträger der Schmerzbotschaft.

Die Aminosäure aktiviert diverse Rezeptoren in der Hinterhornregion des Rückenmarks – darunter so genannte NMDA-Rezeptoren, die an der Sensitivierung im Zentralnervensystem beteiligt und daher ein logischer molekularer Ansatzpunkt für neue Analgetika sind.

Jede Nervenzelle im Körper trägt irgendeine Variante dieser Rezeptoren. Die Hemmung aller Typen hätte Erinnerungsverlust, Anfälle, Lähmungen und andere Katastrophen zur Folge. Daher versuchen Wissenschaftler speziell die Varianten zu bremsen, die überwiegend im Hinterhorn vorkommen. Dazu gehören die Rezeptoren mit einer so genannten NR2B-Untereinheit. Dort andockende Wirkstoffe erwiesen sich im Tierversuch als viel versprechend. So waren Mäuse, die zuvor einen NR2B-Inhibitor direkt in die Rückenmarksflüssigkeit gespritzt bekamen, weniger schmerzempfindlich als unbehandelte Tiere. Zudem machte der Hemmstoff eine Allodynie bei Mäusen mit einer peripheren Nervenverletzung wieder rückgängig.

Eine Reihe von Schmerzzellen nutzt als Botenstoffe auch Mini-Proteine (korrekter Peptide genannt), wie etwa »Substanz P« und das »Calcitonin-Gen-verwandte Peptid« (CGRP, nach dem englischen Begriff). Diese aktivieren nachgeschaltete Neuronen im Rückenmark, indem sie an bestimmte Rezeptoren andocken. Hier die Interaktion zu unterbinden, sollte eigentlich hilfreich sein.

Leider hat aber die selektive Blockade des Ziels von Substanz P – es handelt sich um den Neurokinin-1-Rezeptor – in klinischen Studien versagt. Vielleicht reicht es nicht aus, nur ihn auszuschalten. Ob ein Eingriff in die Signalübertragung durch CGRP im Rückenmark wirklich Schmerzen ausschalten kann, ist noch nicht bekannt. Derzeit entwickelt die Pharmaindustrie zumindest Wirkstoffe, welche die Bindung von CGRP an Blutgefäße der Hirnoberfläche verhindern sollen – in der Hoffnung, die Qualen bei Migräne zu lindern.

Schlagen alle Versuche der Schmerzbe kämpfung fehl, ist zu erwägen, den Überbringer der Botschaft selbst zu töten. Doch wie erwähnt, kann die Durchtrennung von Nervenfasern genau zum Gegenteil führen und noch hartnäckigere Beschwerden auslösen. Früher war die so genannte Cordotomie, bei der zum Gehirn führende Bahnen des Rückenmarks gekappt werden, ein gängiges Mittel ▷



wichtige onlineadressen

► Datenauswertung und Messtechnik

Sensoren, Verstärker, USB-Messkarten
Messprogramme, Auftragsmessungen
Instrumentierung von Prüfständen
www.alles-messen.de

► DOK – Düsseldorfer Optik-Kontor

Kontaktlinsen online bestellen
www.dok.de

► Kernmechanik – Optimiertes Modell: Kernspin + Dipolmomente

www.kernmechanik.de

Hier können Sie den Leserinnen und Lesern von Spektrum der Wissenschaft Ihre WWW-Adresse mitteilen. Für € 83,00 pro Monat (zzgl. MwSt.) erhalten Sie einen maximal fünfzeiligen Eintrag, der zusätzlich auf der Internetseite von Spektrum der Wissenschaft erscheint. Mehr Informationen dazu von

GWP media-marketing
Susanne Förster
Telefon 0211 61 88-563
E-Mail: s.foerster@vhb.de

▷ zur Schmerzbekämpfung. Doch heute bleibt sie Krebspatienten im Endstadium vorbehalten, sofern alles andere versagt. Die Methode ist deshalb so problematisch, weil der Chirurg dabei nicht nur die »Schmerzkabel«, sondern auch andere Leitungsbahnen kappt.

Daher weckt nun ein im Tierexperiment getesteter Ansatz erhebliches Interesse: Er zielt auf eine Untergruppe von Rückenmarksneuronen, die Input von Schmerzzellen erhält. Dazu wurde das Zellgift Saporin an Substanz P gekoppelt. Die Zielzelle nimmt den an ihr andockenden Neurotransmitter auf – und mit ihm das sich abspaltende Gift. Weil das trojanische Pferd nur in Zellen mit einem Neurokinin-1-Rezeptor gelangen kann, sollten sich die Nebenwirkungen in Grenzen halten.

Neuronen des Rückenmarks zu eliminieren, ob nun chirurgisch oder che-

misch, sollte allerdings immer als letzter Ausweg gelten: Weil Nervenfasern des Zentralnervensystems nicht wieder nachwachsen, sind die Veränderungen – zum Besseren oder Schlechteren – von Dauer. Das gilt nicht für das periphere Nervensystem, wo durchtrennte Fasern sich regenerieren können. Im Idealfall ließen sich hier, unter anderem durch hohe Dosen Capsaicin, die »Schmerzfühler« der Nozizeptoren »zurückstutzen«. Später würden sie wieder in ihr zuvor innervertes Gewebe einwachsen und eine normale Schmerzwahrnehmung erlauben.

Neben Neuronen mögen auch die Nähr- und Stützzellen im Zentralnervensystem therapeutische Zielscheiben bieten. Diese so genannten Gliazellen treten, wie einige Studien zeigen, auch bei einer Schädigung peripherer Nerven auf den Plan: Sie wandern in den Bereich des Hinterhorns, der von den verletzten

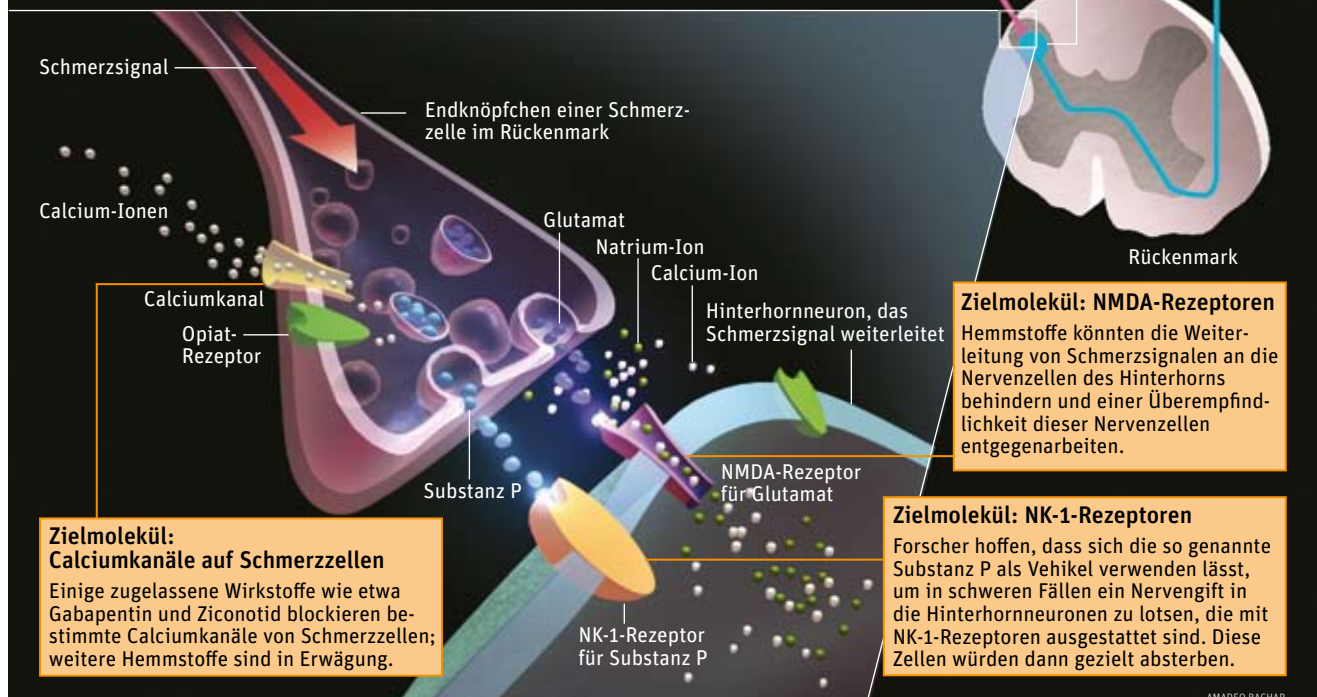
äußeren Nerven Input erhält; hier schütten sie einen Cocktail von Substanzen aus, der Nozizeptoren dazu antreibt, weiterhin Neurotransmitter abzugeben und dadurch ein Schmerzsignal aufrechtzuerhalten. Einige Komponenten, darunter so genannte Wachstumsfaktoren und Cytokine, machen zugleich die nachgeschalteten Neuronen des Hinterhorns übererregbar. Ein Abblocken sollte helfen, die übermäßige Empfindlichkeit zu dämpfen. Verschiedene Forschergruppen versuchen derzeit die Moleküle zu identifizieren, die nach einer Nervenverletzung Gliazellen anlocken und aktivieren. Ihr Ziel ist letztlich, Hemmstoffe dagegen zu finden.

Interessanterweise geben aktivierte Gliazellen im Rückenmark auch Prostaglandine ab. Diese Substanzen blockieren dort auf Neuronen des Hinterhorns eine Schmerzbremse: den Rezeptor für

ZIELMOLEKÜLE IM RÜCKENMARK

An den Relaisstationen im Hinterhorn des Rückenmarks setzen aktive Schmerzzellen chemische Neurotransmitter frei. Als solche Neurotransmitter dient hier Glutamat oder »Substanz P«. Erfasst werden sie von jeweils speziellen molekularen Rezeptoren auf dem nachgeschalteten Hinterhornneuron. Damit Schmerzzellen ihre Signalmoleküle überhaupt abgeben können, müssen sich zunächst auf ihrem Endknöpfchen Calciumkanäle öffnen. Dass Opiate wie Morphin auch an diesen Stellen wirken, liegt an Opioid-Rezeptoren, die im aktivierten Zustand die Kanäle hemmen. Sie gehören zu den stärksten bekannten Schmerzmitteln, können aber schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Deshalb werden Substanzen gesucht, die an anderen Zielmolekülen im Rückenmark ansetzen.

VERGRÖßERTER AUSSCHNITT



NEUARTIGE SCHMERZMITTEL IN DER ENTWICKLUNG

AUFGELISTET SIND EINIGE SUBSTANZEN mit neuartigem Wirkmechanismus, die gerade klinisch, also an Menschen, geprüft werden. Neue Varianten bereits bekannter Arzneistoffe – etwa Opiate und COX-Hemmer – bleiben hier außen vor. Ein potenzielles

Medikament durchläuft drei Stadien klinischer Tests: Phase 1 konzentriert sich auf die Sicherheit, Phase 2 umfasst frühe Studien zur Wirksamkeit und Phase 3 involviert eine größere Zahl von Patienten.

SUBSTANZ (ENTWICKLER)	WIRKMECHANISMUS	KLINISCHES STADIUM	UNTERNEHMEN, DIE VERWANDTE WIRKSTOFFE UNTERSUCHEN
AMG-517 (Amgen)	blockiert den Capsaicin-Rezeptor	Phase 1	GlaxoSmithKline; Neurogen
EVT-101 (Evotec)	blockiert NMDA-Rezeptoren, die eine Untereinheit namens NR2B enthalten	Phase 2 geplant	Roche; MSD SHARP & DOHME GMBH
Icatibant (Sanofi-Aventis)	blockiert einen Bradykinin-Rezeptor	Phase 2	MSD SHARP & DOHME GMBH
NGX-4010 (NeurogesX)	überstimuliert den Capsaicin-Rezeptor	Phase 3	–
NMED-160 (Neuromed Pharmaceuticals)	blockiert Calciumkanäle vom N-Typ	Phase 2	–
Ralfinamid (Newron Pharmaceuticals)	blockiert Natriumkanäle	Phase 2	–
RN624 (Rinat Neuroscience)	hindert den Nervenwachstumsfaktor daran, Schmerzstellen zu reizen	Phase 2	Amgen
SAB-378 (Novartis)	aktiviert einen Cannabinoid-Rezeptor	Phase 2	GW Pharmaceuticals; GlaxoSmithKline

QUELLE: FRANZ F. HEFTL, RINAT NEUROSCIENCE CORPORATION

den dämpfenden Neurotransmitter Glycin. Denkbar ist daher, dass NSARs auch COX-Enzyme der Gliazellen hemmen und so deren Synthese von Prostaglandinen unterbinden können. In diesem Fall dürften die Nebenwirkungen solcher Pharmaka zu minimieren sein – durch ein direktes Verabreichen in die Rückenmarksflüssigkeit. Ebenso könnte ein Arzneistoff, der die Aktivität des bremsenden Glycin-Rezeptors verstärkt, ein Weiterleiten von Schmerzsignalen an das Gehirn eindämmen helfen.

Ein Element von Leere

Was wir hier vorgestellt haben, ist nur eine Auswahl der derzeit verfolgten experimentellen Ansätze. Alle haben sich bereits im Tierversuch als viel versprechend erwiesen. Die interessantesten davon beeinträchtigen eine normale Empfindung nicht, mindern aber die typische Überempfindlichkeit bei schwer behandelbaren entzündlichen oder neuropathischen Schmerzen, ohne inakzeptable Nebenwirkungen. Doch werden solche Therapien Patienten helfen? Und wird es gegen jegliche Art von Schmerz ein Rezept geben? Das ist noch offen.

Für manche Schmerzen, die sich bislang kaum medikamentös behandeln lassen, sollten auch verhaltenstherapeutische Ansätze weiter erforscht werden – insbesondere bei solchen quälenden Leiden wie der Fibromyalgie und dem Reizdarmsyndrom, für die schlüssig belegbare organische Ursachen fehlen.

Beispielsweise zeigten Forscher der kanadischen McGill-Universität in Montreal vor etwa zehn Jahren, dass sich unter Hypnose die Schmerzwahrnehmung zusammen mit der Hirnaktivität zu verändern vermag. Bei dem Experiment wurde Freiwilligen in Hypnose suggeriert, das heiße Wasser, in das sie ihre Hände zu tauchen hatten, sei entweder mehr oder weniger angenehm, als es der tatsächlichen Temperatur entsprach. Gleichzeitig machte ein bildgebendes Verfahren die Hirnaktivität sichtbar.

Ergebnis: In beiden Situationen war die somatosensorische Hirnrinde, die auf die Intensität physikalischer Reize wie Wärme reagiert, gleich stark aktiv. Eine andere Hirnregion jedoch, in der so genannten cingulären Windung, war aktiver, wenn die Versuchspersonen glaubten, der Reiz sei unangenehmer als in Wirklichkeit. Anscheinend hatte die Hypnose ihre Art der Wahrnehmung verändert. Wüssten wir mehr darüber, wie das Gehirn Schmerzerfahrungen moduliert, ließen sich vielleicht bessere kognitive Therapien entwickeln, um Schmerzempfindungen abzuschwächen.

Die amerikanische Dichterin Emily Dickinson (1830–1886) sinnierte oft über den Schmerz. In einem ihrer Gedichte schrieb sie:

Schmerz hat ein Element von Leere;
Er kann sich nicht erinnern
Wann er begann, oder ob es
Einen Tag gab, an dem er nicht war.
Er hat keine Zukunft außer sich selbst.

Bleibt nur zu hoffen, dass die weitere Erforschung der Schmerzwahrnehmung zu sicheren und wirksamen Behandlungsmethoden führt, die den Lauf des Schmerzes umkehren – zurück in die Vergangenheit, als es ihn nicht gab. ◁



Allan I. Basbaum (oben) ist Professor und Leiter der Abteilung für Anatomie der Universität von Kalifornien in San Francisco (U.C.S.F.). Promoviert hat er an der Universität von Pennsylvania in Philadelphia auf dem Gebiet der Neurowissenschaften. **David Julius**, Professor für zelluläre und molekulare Pharmakologie an der U.C.S.F., promovierte in Biochemie an der Universität von Kalifornien in Berkeley. Beide Forscher arbeiten oft zusammen, wenn sie Schmerzmechanismen untersuchen. Sie beraten auch Firmen, die neue Schmerztherapien entwickeln – darunter GlaxoSmithKline, Hydra Biosciences, NeurogesX und Rinat Neuroscience.



Emerging strategies for the treatment of neuropathic pain. J.N. Campbell et al. (Hg.). IASP Press 2006

Immune cells and glial cell factors as pain modulators. S.B. McMahon et al. in: Experimental Neurobiology, Bd. 192, Nr. 2, S. 444, 2005

Molecular mechanisms of nociception. Von D. Julius und A.I. Basbaum in: Nature, Bd. 413, S. 203, September 2001

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter www.spektrum.de/artikel/872687.

AUTOREN UND LITERATURHINWEISE