Mit der Nervenregeneration kommt der chronische Schmerz

Forschende der Medizinischen Fakultät Heidelberg beschreiben in „Nature“ neue Art von neuropathischen Schmerzen / Neue Erkenntnisse sind erster Schritt zur Entwicklung gezielter Therapien

Selbst ausgeheilte Nervenverletzungen hinterlassen häufig chronischen Schmerz und Überempfindlichkeit gegenüber sanften Berührungen. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Pharmakologischen Instituts und des Instituts für Anatomie und Zellbiologie der Medizinischen Fakultät Heidelberg (MFHD) haben nun im Tierversuch gezeigt, dass fehlerhafte „Verschaltungen“ der Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) zu einer bisher noch nicht untersuchten Form sogenannter neuropathischer Schmerzen führen. Sie treten erst im Zuge der Regeneration von Nervenverbindungen beim Ausheilen der Verletzung auf. Die Ergebnisse wurden aktuell in der Fachzeitschrift „Nature“ veröffentlicht.

Die neuropathischen Schmerzen, die eine interdisziplinäre Forschungsgruppe im Rahmen des Heidelberger Sonderforschungsbereichs (SFB) 1158 „Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz“, unter die Lupe nahm, treten nach traumatischen Verletzungen wie z.B. Quetschungen auf: Dabei sind nicht alle Fasern eines z.B. die Haut versorgenden Nervs geschädigt, daneben gibt es noch intakte Fasern, deren Verbindung zur Haut weiterhin besteht. „Bisher wurden nur die Reaktionen der intakt gebliebenen Nervenfasern auf die Verletzung untersucht: Bei ihnen kommt es zu einer Sensibilisierung des Schmerzempfindens. Dahingegen wurde bisher das Schicksal der geschädigten Nerven im Laufe regenerativer Prozesse kaum untersucht. Erstaunlicherweise waren die Forschungsgebiete Regeneration und Schmerz bisher nur wenig verbunden. Genau an dieser Schnittstelle haben wir geforscht“, erläutert Seniorautorin Professorin Dr. Rohini Kuner, Direktorin der Abteilung für Molekulare Pharmakologie des Pharmakologischen Instituts und Sprecherin des SFBs 1158.

Falsch „verschaltete“ Schmerzrezeptoren sind die Ursache des chronischen Schmerzes

Bei chronischen Schmerzen wird zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen unterschieden. Nozizeptive Schmerzen haben ihren Ursprung in Gewebeverletzungen, neuropathische Schmerzen in der Schädigung der Nervenfasern selbst. Nerventraumata oder Quetschungen, bei welchen verletzte und intakte Nervenfasern in direktem Kontakt stehen, sind besonders anfällig für die Entwicklung chronischer neuropathischer Schmerzen. Die neuen Ergebnisse zeigen nun, dass die chronischen Schmerzen nicht etwa durch die eigentliche Verletzung entstehen, sondern auf einer fehlerhaften Nervenregeneration sowie auf einer fehlerhaften Wiederherstellung der nervalen Versorgung, der sogenannten Reinnervation, beruhen.

Während sich die taktilen Nervenfasern, die Berührungsreize an Rückenmark und Gehirn weiterleiten, nach der Verletzung nicht oder nur langsam regenerieren – daher das anfängliche Taubheitsgefühl -, sind die schmerzleitenden Fasern dazu schneller in der Lage. Sie nehmen statt der sensorischen Fasern den Platz der gekappten Berührungssensoren in der Haut ein. Die Folge: Jeder taktile Reiz wirkt nun wie ein Schmerzreiz – selbst ein sanftes Streicheln oder das Gefühl von Kleidung auf der Haut kann dann Schmerzen verursachen. „Die Ursache der Schmerzen ist eine

Alle Rechte: © DeutschesGesundheitsPortal | HealthCom | www.deutschesgesundheitsportal.de

falsche Verschaltung von Sensoren und tritt entsprechend erst nach einiger Zeit auf, wenn die Verbindung hergestellt ist. Diese Form des chronischen Schmerzes ist also die unmittelbare Folge der Reinnervation der Sensoren durch schmerzleitende Fasern bei gleichzeitig ausbleibender Reinnervation der taktile Nervenfasern. „Dieser Zusammenhang war bisher völlig unbekannt“, sagt Erstautor Dr. Vijayan Gangadharan.

„Unsere Ergebnisse beantworten die seit Langem offene Frage, wie es zu den komplexen neuropathischen Schmerzen von Patienten beispielsweise nach Nervenquetschungen kommt. Sie schlagen eine Brücke zwischen den Bereichen Regeneration und chronischer Schmerz und zeigen die Bedeutung neuronaler Fehlentwicklungen während des Heilungsprozesses auf“, ergänzt Prof. Kuner. Derzeit gibt es keine Behandlungsmöglichkeit, diese Form von chronischen Schmerzen zielgerichtet zu lindern oder zu verhindern. Das interdisziplinäre Team wird sich daher zukünftig mit der Frage beschäftigen, wie die verletzten taktilen Fasern zur Regeneration angeregt werden können, damit es erst gar nicht zum Verlust des Gleichgewichts zwischen Berührungs- und schmerzhaften Empfindungen kommt.

Die neuen Erkenntnisse waren nur durch die explizit interdisziplinäre Ausrichtung der Projektgruppe möglich. Die Teams um Prof. Dr. Thomas Kuner vom Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität Heidelberg sowie Prof. Dr. Björn Ommer vom Interdisciplinary Center for Scientific Computing der Universität Heidelberg, steuerten moderne und speziell angepasste Bildgebungsverfahren sowie die entsprechenden Algorithmen bei, um die Heilung der Nervenfasern über Monate zu verfolgen und quantitativ zu analysieren. „Mit diesem gemeinsamen Projekt konnten wir erneut zeigen, dass interdisziplinäre Zusammenarbeiten in besonderer Art und Weise zur Beantwortung fundamentaler, ungelöster Fragen beitragen und zu völlig unerwarteten neuen Einblicken führen können“, so Prof. Dr. Thomas Kuner. Ebenfalls beteiligt waren die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Stefan Lechner am Pharmakologischen Institut mit elektrophysiologische Messungen und die Arbeitsgruppe von Prof. Moritz Helmstädter am Max Planck Institut für Hirnforschung in Frankfurt mit der elektronenmikroskopischen Rekonstruktion von Hautsensoren und deren Fehlverschaltung.

Literatur

Gangadharan, V., Zheng, H., Taberner, F.J. *et al.* Neuropathic pain caused by miswiring and abnormal end organ targeting. *Nature* (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-04777-z

Weitere Informationen im Internet

AG Kuner an der MFHD
SFB 1158

Alle Rechte: © DeutschesGesundheitsPortal | HealthCom | www.deutschesgesundheitsportal.de

MERKZETTEL

für das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt

Damit Sie viel aus dem Gespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitnehmen, empfehlen wir Ihnen, Ihre Beschwerden, aber auch Ihre Behandlungsziele sowie alle Ihre Fragen zu notieren. Wichtig für das Arztgespräch ist eine Liste der **Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel**, die sie derzeit verwenden. Über eventuelle **Allergien und Unverträglichkeiten** sollten Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt ebenfalls immer informieren. Nutzen Sie hierfür unseren Vordruck „Meine Medikations- und Behandlungsübersicht“.

Meine Beschwerden und/oder Behandlungsziele

Meine Fragen

Folgende Themen/Studien möchte ich besprechen

Welches Thema beschäftigt Sie? Was haben Sie z. B. in aktuellen Studien gelesen?

Notieren Sie die wichtigsten Punkte des Arztgesprächs

So bemerken Sie schnell, ob Sie alles richtig verstanden haben und ob Fragen unbeantwortet blieben

Meine Notizen zum Gespräch am _____:

Weitere Tipps für das Arztgespräch finden Sie unter „Materialien für den Arztbesuch“

Alle Rechte © DeutschesGesundheitsPortal.de/HealthCom