

## Schmerzlinderung ohne Nebenwirkungen und Abhängigkeit

### Forschende der FAU nutzen Adrenalin-[Rezeptoren](#) für hochwirksame Analgetika

Neuartige Substanzen, die Adrenalin- statt Opioid-[Rezeptoren](#) aktivieren, haben eine ähnliche schmerzlindernde Wirkung wie [Opiate](#), jedoch keine negativen Folgen wie [Atemdepression](#) und Abhängigkeit. Das hat ein internationales Forschungsteam unter Leitung des Lehrstuhls für Pharmazeutische Chemie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) gezeigt. Ihre Erkenntnisse, die jetzt im renommierten Wissenschaftsjournal Science veröffentlicht wurden, sind ein Meilenstein bei der Entwicklung nicht-opioider Schmerztherapeutika.\*

Für die Linderung starker Schmerzen sind sie ein Segen, doch sie haben auch gravierende Nachteile: [Opioide](#), allen voran [Morphin](#), können Übelkeit, Schwindel und Verstopfung verursachen und haben nicht selten eine Verlangsamung der Atmung zur Folge, bis hin zu tödlichem Atemstillstand. Außerdem machen [Opiate](#) abhängig – ein hoher Prozentsatz der Drogenprobleme in den USA beispielsweise ist auf Schmerzmittel zurückzuführen.

Um die unerwünschten medizinischen wie auch sozialen Wirkungen von Opioiden zu bekämpfen, suchen Forschende weltweit nach alternativen Analgetika. Prof. Dr. Peter Gmeiner, Inhaber des Lehrstuhls für Pharmazeutische Chemie der FAU, ist einer von ihnen. „Wir konzentrieren uns besonders auf die molekularen Strukturen der Rezeptoren, an die die pharmazeutischen Substanzen andocken“, sagt er. „Nur wenn wir diese auf atomarer Ebene verstehen, können wir effektive und sichere Wirkstoffe entwickeln.“ Gemeinsam mit einem internationalen Forschungsteam hat Prof. Gmeiner bereits 2016 einen Wirkstoff entdeckt, der an die bekannten Opioid-Rezeptoren bindet und Schmerzen genauso effektiv wie [Morphin](#) lindert, obwohl er keinerlei chemische Ähnlichkeit mit Opiaten besitzt.

### Neu im Visier: Adrenalin- statt Opioid-Rezeptor

Aktuell verfolgt Peter Gmeiner eine Spur, die noch mehr Erfolg verspricht: „An der Schmerzverarbeitung sind nicht nur Opioid-Rezeptoren beteiligt, doch nur wenige dieser Alternativen wurden bislang für Therapien validiert“, erklärt er. Gmeiner und ein Team von Forschenden aus Erlangen, China, Kanada und den USA haben einen Rezeptor ins Visier genommen, der für die Bindung von Adrenalin zuständig ist, den Alpha-2A-Adrenerge-Rezeptor. Auf diesen Rezeptor zielen bereits analgetische Therapeutika, etwa Brimonidin, Clonidin oder Dexmedetomidin. Gmeiner: „Dexmedetomidin ist schmerzlindernd, wirkt jedoch auch stark sedierend, weshalb es auf Intensivbehandlungen im Krankenhaus beschränkt und für breitere Patientengruppen nicht geeignet ist.“

Das Ziel des wissenschaftlichen Konsortiums: eine chemische Verbindung zu finden, die den Rezeptor im zentralen Nervensystem aktiviert, jedoch keine sedierende Wirkung entfaltet. Dafür haben die Forschenden in einer virtuellen Bibliothek von mehr als 300 Millionen verschiedenen, leicht zugänglichen Molekülen nach Verbindungen gesucht, die physikalisch zum Rezeptor passen, chemisch jedoch nicht mit den bekannten Medikamenten verwandt sind. Nach aufwändigen virtuellen Docking-Simulationen wurden knapp 50 Moleküle für Synthese und Test ausgewählt, zwei davon erfüllten am Ende die gewünschten Kriterien: Sie zeigen gute Bindungseigenschaften,

aktivieren aber nur bestimmte Proteinsubtypen und damit einen sehr selektiven Satz zellulärer Signalwege, während Dexmedetomidin ein deutlich breiteres Spektrum an Proteinen anspricht.

### **Tiermodelle zeigen Schmerzlinderung ohne [Sedierung](#)**

Durch weitere Optimierung der identifizierten Moleküle, bei der unter anderem auch extrem hochauflösende Kryo-Elektronenmikroskopie zum Einsatz kam, haben die Forschenden schließlich Agonisten synthetisiert, die bei Untersuchungen mit Tiermodellen hohe Konzentrationen im Gehirn erreichen und das Schmerzempfinden wirksam senken. „Verschiedene Tests haben bestätigt, dass die Bindung an dem Rezeptor ursächlich für die erfolgreiche [Analgesie](#) war“, erklärt Gmeiner. „Erfreulich ist besonders, dass keine der neuen Verbindungen eine [Sedierung](#) verursachte, selbst bei wesentlich höheren Dosen, als zur Schmerzlinderung erforderlich gewesen wären.“

Die erfolgreiche Trennung von analgetischer und sedierender Wirkung ist ein Meilenstein bei der Entwicklung nicht-opioider Schmerztherapeutika, zumal die neu identifizierten Agonisten vergleichsweise leicht hergestellt und [oral](#) verabreicht werden können. Allzu große Hoffnung vor einem raschen breiten Einsatz in der Humanmedizin muss Gmeiner jedoch dämpfen: „Wir reden aktuell noch von Grundlagenforschung. Die Entwicklung von Medikamenten unterliegt strengen Regularien und braucht neben viel Geld auch viel Zeit. Dennoch stimmen uns die Ergebnisse sehr optimistisch.“

\* <https://doi.org/10.1126/science.abn7065>

# 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“