



**Spektrum**  
DER WISSENSCHAFT

**KOMPAKT**

# SCHMERZ

Ursachen und Therapie

## **Molekularmedizin**

Neue Hoffnung bei  
chronischem Schmerz

## **Gute Frage**

Können Wetterumschwünge  
Migräne auslösen?

## **Nervensystem**

Schmerz ist eine Frage  
des Geschlechts





Judith Merkelt

## Liebe Leserin, lieber Leser,

»Das kann jetzt ein bisschen weh tun« – egal ob eine Spritze beim Arzt, ein aufgeschürftes Knie oder fieses Zahnweh: Wir wachsen mit Schmerzen auf und lernen sie als Warnsignal unseres Körpers zu respektieren. Wenn aber an dem empfindlichen System unserer Nervenfasern etwas nicht in Ordnung ist, entstehen chronische Schmerzen, die dem Körper mehr zusetzen als nutzen. Um das Leid der Betroffenen zu lindern, müssen Schmerzforscher manchmal ungewöhnliche Wege einschlagen. Wie Wissenschaftler mit Gift und Gummihänden versuchen, Schmerzen zu behandeln, lesen Sie in dieser Ausgabe.

Eine interessante Lektüre wünscht

Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 04.04.2016

Folgen Sie uns:



**CHEFREDAKTEURE:** Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P.), Dr. Uwe Reichert

**REDAKTIONSLEITER:** Christiane Gelitz, Dr. Hartwig Hanser, Dr. Daniel Lingenhöhl

**ART DIRECTOR DIGITAL:** Marc Grove

**LAYOUT:** Oliver Gabriel

**SCHLUSSREDAKTION:** Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle

**BILDREDAKTION:** Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe

**PRODUKTMANAGERIN DIGITAL:** Antje Findeklee

**VERLAG:** Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Slevogtstraße 3–5, 69126 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600, Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114, USt-Id-Nr. DE147514638

**GESCHÄFTSLEITUNG:** Markus Bossle, Thomas Bleck

**MARKETING UND VERTRIEB:** Annette Baumbusch (Ltg.)

**LESER- UND BESTELLSERVICE:** Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ute Park, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: [service@spektrum.de](mailto:service@spektrum.de)

Die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH ist Kooperationspartner der Nationales Institut für Wissenschaftskommunikation gGmbH (NaWik).

**BEZUGSPREIS:** Einzelausgabe € 4,99 inkl. Umsatzsteuer

**ANZEIGEN:** Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an [anzeigen@spektrum.de](mailto:anzeigen@spektrum.de).

Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2016 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bildnachweise: Wir haben uns bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Bücher übernimmt die Redaktion keine Haftung; sie behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.

SEITE  
04



FOTOLIA / YUU

SEITE  
26

MOLEKULARMEDIZIN  
Neue Hoffnung bei  
chronischem Schmerz



ISTOCK / GZORGZ

GUTE FRAGE  
Können Wetterumschwünge  
Migräne auslösen?

ISTOCK / ANTONY SPENCER



SEITE  
22

MEDIKAMENTENWIRKUNG  
Der Placeboeffekt wird  
immer stärker

FOTOLIA / CHENQIABAZIAN



SEITE  
36

- 13 SPRITZEN  
Luft anhalten hilft gegen Injektionsschmerz
- 15 MIGRÄNE  
Die Welle
- 34 TIERGIFTE  
Dem Schmerz den Stachel nehmen
- 38 CLUSTERKOPFSCHMERZ  
Ein Netzwerk voller Schmerz
- 47 HIRNFORSCHUNG  
Chronische Schmerzen verändern  
Belohnungszentrum
- 50 NERVENSYSTEM  
Schmerz ist eine Frage des Geschlechts
- 53 PSYCHISCHER SCHMERZ  
Wenn die Seele weh tut
- 60 SOZIALVERHALTEN  
Schmerz schweißt zusammen
- 62 SOMNAMBULISMUS  
Schlafwandler kennen nachts  
keinen Schmerz



SCHMERZEMPFINDEN

# Bloß nicht hinschauen!

von Daniel Senkowski, Marion Höfle und Andreas K. Engel

Unser Schmerzempfinden wird von dem beeinflusst,  
was wir im selben Augenblick um uns herum wahrnehmen.  
Eröffnet das neue Therapiewege?



**N**icht hinschauen, dann tut es weniger weh!« Wenn Ärzte eine Spritze geben oder Blut abnehmen, raten sie gern zum Wegschauen – sie gehen davon aus, dass es den Schmerz verstärkt, wenn man dabei zusieht. Stimmt das? Und hilft beruhigende Musik im Hintergrund, etwa beim Zahnarzt, um zu entspannen und weniger Schmerz zu empfinden? Hinter derartigen Strategien steht eine Annahme: nämlich dass Sinnesreize unsere Aufmerksamkeit und unser emotionales Befinden beeinflussen und sich folglich darauf auswirken können, wie wir Schmerzen erleben. Wenn diese Annahme stimmt, sollten sich daraus auch neue Ansätze zur Behandlung von Schmerzen entwickeln lassen.

Tatsächlich wäre dies mit der Vorstellung vereinbar, die Wissenschaftler davon haben, wie unsere Sinneswahrnehmung funktioniert: Um unsere Umwelt ganzheitlich zu erfassen, kombiniert unser Gehirn Informationen aus verschiedenen Sinneskanälen zu einem Gesamtbild – Fachleute nennen das multisensorische Integration. Dabei kann sich das Ganze durchaus von der Summe seiner Teile unterscheiden. Ein

klassisches Beispiel ist der McGurk-Effekt: Sehen Probanden auf einem Video, wie eine Person die Silben »ga-ga« sagt, hören jedoch ein aufgenommenes »ba-ba«, so geben sie hinterher an, die Person hätte »da-da« gesagt. Ohne dass sich die Versuchsteilnehmer dessen bewusst geworden wären, hat also das Gehirn den bestehenden Konflikt zwischen visuellem und akustischem Eindruck aufgelöst und eine einheitliche Wahrnehmung daraus gemacht.

### **Die drei Prinzipien der multisensorischen Integration**

Um solche Zusammenhänge zu erforschen, nutzen Wissenschaftler sowohl psychologische Verhaltensexperimente als auch Methoden der Hirnforschung. Meistens setzen die Forscher ihre Probanden dabei schmerzlosen Reizen wie Lichtsignalen oder Tönen aus. Dabei hat sich gezeigt, dass vor allem drei Faktoren darüber entscheiden, ob sensorische Informationen über verschiedene Sinnessysteme hinweg integriert werden: Zeit, Ort und Intensität. Das heißt, verschiedene Reize werden umso besser zu einem Eindruck verbunden, je dichter sie zeitlich und räumlich beieinanderliegen und je schwächer sie

AUF EINEN BLICK

## **Sinneswechsel**

- 1 Unser Gehirn kann Reize aus unterschiedlichen Kanälen zu einer einheitlichen Wahrnehmung kombinieren. Diese multisensorische Integration findet vor allem bei sich zeitlich und räumlich überlappenden sowie schwachen Reizen statt.
- 2 Auch Schmerz ist durch andere Sinnesindrücke manipulierbar. Ob er dadurch verstärkt oder gelindert wird, hängt stark von der emotionalen Bewertung des Begleitreizes ab.
- 3 Daraus ergeben sich Behandlungsansätze: So hilft Musik bei chronischen Schmerzen, und visuelle Reize im Rahmen einer Spiegeltherapie lindern Phantomschmerzen.





sind. In der Fachliteratur ist vom »Prinzip der zeitlichen Übereinstimmung«, vom »Prinzip der räumlichen Übereinstimmung« und vom »Prinzip der inversen Wirksamkeit« die Rede.

Kann die multisensorische Integration auch Schmerzreize beeinflussen? Diese rufen in der Regel eine starke neuronale Aktivität hervor. Man sollte also annehmen, dass sie relativ unempfindlich gegenüber Einflüssen sind. Studien bestätigen diese Annahme jedoch nicht – sie legen vielmehr nahe, dass andere Sinnesreize die Verarbeitung und Wahrnehmung von Schmerz erheblich verändern können. Die drei genannten Prinzipien sind dabei grundsätzlich weiterhin gültig.

Wie japanische Forscher 2006 herausfanden, verringert eine schmerzlose Berührung die subjektive Schmerzwahrnehmung am stärksten, wenn sie zeitgleich oder kurz nach dem Schmerzreiz erfolgt –

#### **PIKS!**

**Mitanzusehen, wie sich eine Kanüle in die Haut bohrt, findet kaum ein Patient angenehm. Aber kann es den gefühlten Schmerz sogar verstärken?**

das Prinzip der zeitlichen Übereinstimmung gilt hier also ebenfalls; es ließ sich auch anhand der Hirnaktivität nachvollziehen. Wissenschaftler von der Universität Gent belegten 2011 das Prinzip der räumlichen Übereinstimmung, indem sie Probanden einen schmerzhaften Stromstoß an einem Handgelenk zufügten. Leuchtete dabei am selben Handgelenk ein Lämpchen auf, berichteten die Teilnehmer von einem stärkeren Schmerz, als wenn ein Lämpchen am anderen Handgelenk aktiviert wurde. Forscher um Ulrich Pomper von der Charité in Berlin bestätigten schließlich 2013 das Prinzip der inversen Wirksamkeit: Sie zeigten, dass visuelle Reize Schmerz stärker zu dämpfen vermögen, wenn die dargebotenen Schmerzreize insgesamt schwächer sind.

Zeit, Ort und Intensität sind aber nicht die einzigen Faktoren, die darüber bestimmen, ob und wie Sinnesreize die Schmerzwahrnehmung beeinflussen – entscheidend ist auch, wie der Reiz interpretiert und eingeschätzt wird. Grundsätzlich gilt: Fast alle Reize, die unsere Sinne erreichen, werden zunächst auf ihren emotionalen Gehalt hin analysiert und als gut oder schlecht für uns bewertet. Wichtig dabei ist

die Frage, ob schnelles Handeln erforderlich ist. Taucht etwa beim Laufen ein Hindernis direkt vor uns auf, so ist das unmittelbar relevant und löst eine Kaskade von physiologischen Prozessen in Gehirn und Körper aus, die uns eine adäquate Reaktion ermöglichen – beispielsweise im letzten Moment zu stoppen oder auszuweichen.

Der emotionale Gehalt eines Sinnesreizes hat aber auch entscheidenden Einfluss auf die Schmerzverarbeitung. So konnten Studien belegen, dass ein Schmerzreiz stärker weh tut, wenn man gleichzeitig ein Bild von einer Gewaltszene betrachtet, als wenn stattdessen etwa Hundewelpen zu sehen sind. Ähnliches wurde für emotional gefärbte Töne und Gerüche berichtet. Michael Hauck vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und seine Kollegen zeigten 2013, dass Probanden Schmerzreize intensiver wahrnahmen, wenn sie gleichzeitig selbst komponierte Musik hörten, die sie als unangenehm empfanden. Angenehme Eigenkreationen hingegen linderten den Schmerz und verringerten gleichzeitig die Aktivität im somatosensorischen Kortex, einer Hirnregion, die an der Schmerzwahrnehmung beteiligt ist.

## Facetten des Schmerzes

**SCHMERZ IST EINE KOMPLEXE** Sinnesempfindung mit mindestens zwei zentralen Dimensionen: einer sensorischen und einer affektiven. Die erste umfasst Aspekte wie Qualität (stechend, drückend ...), Intensität sowie Zeitpunkt und Ort des Schmerzes. Auf der emotionalen Ebene erleben wir Schmerz als unangenehm und störend, was uns beispielsweise dazu motiviert, seine Ursache künftig nach Möglichkeit zu meiden. Die beiden Facetten werden teils in unterschiedlichen Hirnregionen verarbeitet.

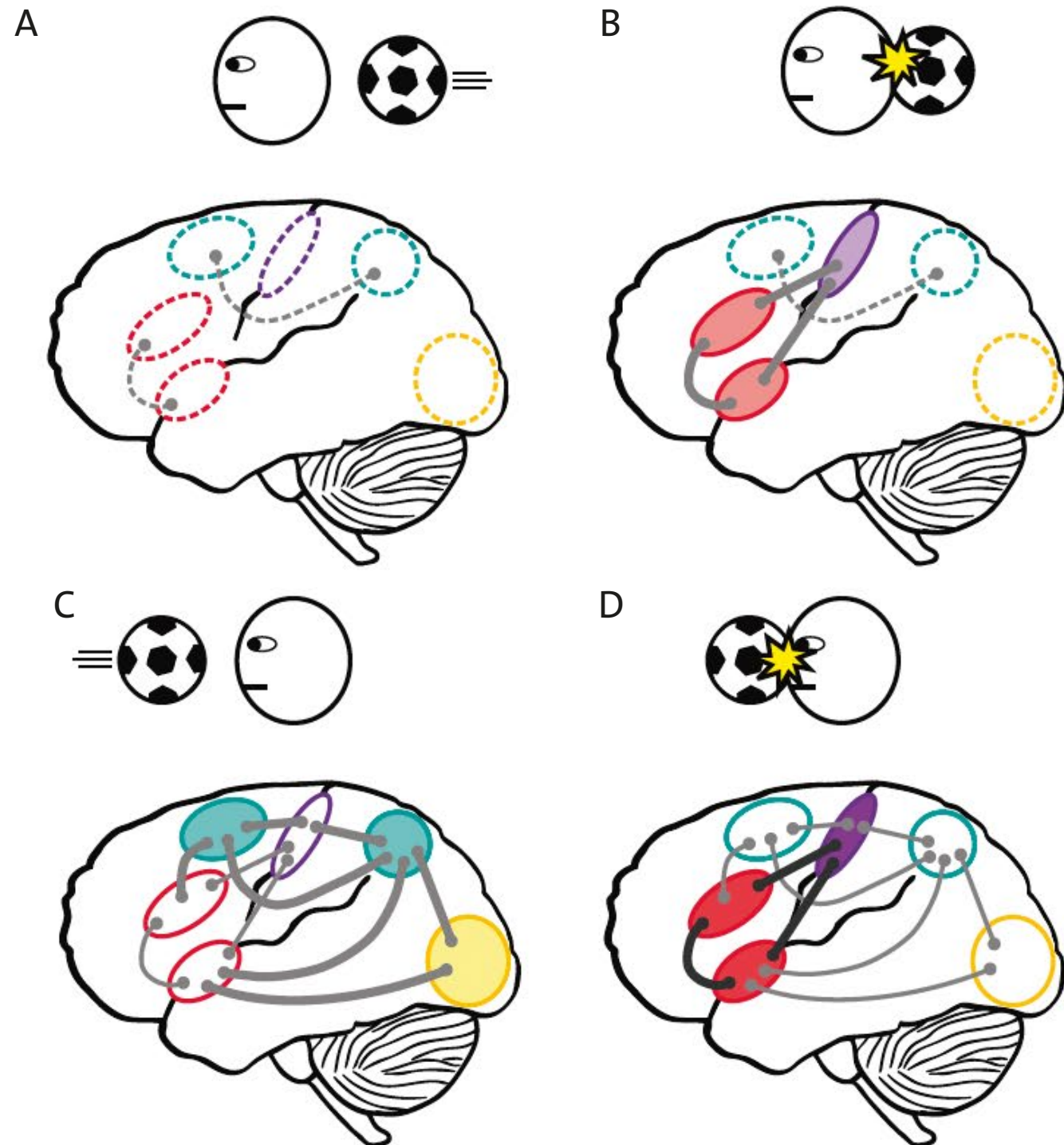
Pain 82, S. 159 – 172, 1999;  
Neurosci. Biobehav. R. 34, S. 214 – 223, 2010



# Schmerzverarbeitung mit und ohne Seheindruck

Die vier Grafiken zeigen, welche Bereiche des Gehirns an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind: Sieht man keine Bedrohung und ist das Schmerzereignis noch nicht eingetreten (A), befinden sich alle Bereiche im Ruhezustand. Der Schmerz allein (B) sorgt für mittlere Aktivität im Salienznetzwerk (rot), das besonders auffällige Reize verarbeitet, sowie im sensomotorischen Kortex (violett), in dem alle Körperteile repräsentiert sind. Dagegen aktiviert eine vor dem Schmerzereignis sichtbare Bedrohung (C) den visuellen Kortex (gelb) und das Aufmerksamkeitsnetzwerk (grün). So werden das Salienznetzwerk und der sensomotorische Kortex bereits vorge- warnt. In diesen beiden Regionen ist dann nach dem Schmerzereignis (D) die Aktivität größer als im Fall B – und der Schmerz ist subjektiv stärker.

Trends Cogn. Sci. 18, S. 319 – 327, 2014





## Versuche mit falschen Gliedmaßen

Ob ein Reiz aus einer anderen Sinnesmodalität den akuten Schmerz verstärkt oder abschwächt, hängt also oft von dessen emotionaler Bewertung ab. Deutet er auf eine gefährliche Situation hin, die zu Verletzungen führen könnte, verarbeitet das Gehirn den schmerzverursachenden Reiz noch effizienter als sonst – der Schmerz wird als intensiver wahrgenommen. Ist der Reiz hingegen angenehm, kann er mitunter vom Schmerz ablenken und ihn dämpfen.

Ereignisse nah an unserem Körper können unser Wohlergehen ganz besonders bedrohen. Die zugehörigen Reize werden deshalb mit hoher Priorität verarbeitet, damit im Ernstfall eine rechtzeitige Schutzreaktion möglich ist. So versetzt uns etwa ein sich näherndes Messer in größte Alarmbereitschaft. Beeinflussen dementsprechend körpernahe Reize die Wahrnehmung von Schmerzen besonders stark?

Um das herauszufinden, werden spezielle Versuchsanordnungen verwendet, die aufbauend auf der berühmten Gummihandillusion das Körperempfinden der Probanden manipulieren. Die Wahrnehmung der Versuchsteilnehmer wird dabei so beeinflusst, dass sie künstliche Gliedma-

ßen wie etwa eine Gummihand als Teil ihres eigenen Körpers wahrnehmen. Dieser Trick ermöglicht es, mit bedrohlichen und potenziell schmerzhaften Sinnesreizen zu experimentieren: Beispielsweise sticht, dem Anschein nach, der Experimentator dem Probanden mit einer Nadel in die Hand – tatsächlich aber bleibt diese unverletzt. Gestochen wird lediglich eine als ei-



MIT FRDL. GEN. VON MAX ORTIZ-CATALÁN

## HANDFESTER ERFOLG

**Diese Aufnahme aus dem Labor von Max Ortiz-Catalán an der Technischen Hochschule Chalmers in Göteborg verdeutlicht den computer-gestützten Ansatz. Dem Patienten im Bild konnte mit dem frei beweglichen virtuellen Arm geholfen werden, nachdem seine Phantomschmerzen 48 Jahre lang allen anderen Therapieversuchen getrotzt hatten.**

# Körperillusionen gegen Schmerzen

**UNSER KÖRPERBILD IST ÜBERRASCHEND FLEXIBEL:** Durch bestimmte experimentelle Anordnungen lassen sich künstliche Extremitäten in das eigene Körperschema einbinden. Sie werden dann als Teil des eigenen Körpers empfunden.

**AM BEKANNTESTEN** ist die Ende der 1990er Jahre entdeckte Gummihandillusion. Dabei schauen Probanden auf eine künstliche Hand; ihre eigene liegt verdeckt daneben. Werden die Gummigliedmaße und die echte Hand mehrfach synchron gestreichelt, geben die meisten Probanden an, die Berührung an der Gummihand zu spüren. Voraussetzung für die Illusion ist, dass die Reize räumlich und zeitlich übereinstimmen.

**SEITHER ERFINDEN FORSCHER** immer wieder Varianten dieses Versuchs, häufig mit Hilfe von Methoden der Virtual Reality (VR) und Augmented Reality (AR): Die künstlichen Gliedmaßen – oder auch der ganze Körper – werden dann auf Bildschirmen oder über VR-Brillen präsentiert. So ist es möglich, unterschiedliche Körperillusionen bis hin zu außerkörperlichen Erfahrungen zu erzeugen.

**ZU THERAPIEZWECKEN** werden solche Tricks bei Patienten mit Phantomschmerzen in amputierten Gliedmaßen eingesetzt. Hierfür genügt oft eine simple Versuchsanordnung, das »Spiegelboxparadigma«. Hat ein Patient etwa Schmerzen, wo einst die amputierte linke Hand war, wird er an einen Tisch gesetzt, auf dem senkrecht ein Spiegel steht: parallel zur Blickrichtung, aber leicht nach links versetzt. Somit ist der Stumpf hinter dem Spiegel verborgen; stattdessen sieht der Patient die Spiegelung seiner gesunden, auf dem Tisch liegenden Hand. Nun muss

der Patient Bewegungen der Hand im Spiegel beobachten und sich vorstellen, es handle sich um seine eigene linke Hand.

**ALS URSACHE FÜR PHANTOMSCHMERZEN** gelten Konflikte zwischen motorischen Befehlen, der Selbstwahrnehmung und dem visuellen Feedback. Werden diese mit Hilfe der »virtuellen« Hand im Spiegel aufgelöst, verringern sich die Schmerzen – allerdings nicht bei allen Patienten.

**FÜR HARTNÄCKIGE FÄLLE** wählten Laura Schmalzl vom Karolinska-Institut in Stockholm und ihre Kollegen 2013 einen etwas anderen Ansatz. Zunächst setzten sie die Patienten in der gleichen Weise vor einen Spiegel. Statt nun allerdings die Hand zu bewegen, sollten die Patienten im Spiegel beobachten, wie jemand ihre gesunde Hand berührte. Zeitgleich wurde eine korrespondierende Stelle ihres Stumpfs berührt. Das löste eine Phantomempfindung in der nicht mehr vorhandenen Hand aus und reduzierte den Phantomschmerz.

**EIN WEITERES FORSCHERTEAM** arbeitet mit einem computergestützten Ansatz. Dabei registrieren Elektroden am Stumpf eines amputierten Arms die Muskelaktivität und steuern damit einen virtuellen Arm auf einem Bildschirm. Mit dieser Methode ließen sich die Schmerzen eines Amputierten lindern, bei dem 48 Jahre lang alle anderen Therapieversuche versagt hatten, wie die Forscher von der Technischen Hochschule Chalmers in Göteborg in einer Fallstudie von 2014 berichteten.

Clin. J. Pain 29, S. e10 – e18, 2013 Front. Neurosci. 8, 24, 2014



gener Körperteil wahrgenommene Gummi- oder virtuelle Hand.

### **Weg- oder hinschauen? Kommt drauf an!**

Genau diesen Versuch machten wir 2012. Dabei beobachteten die Probanden eine virtuelle Hand, die sie als ihre eigene wahrnahmen. Mussten sie mit ansehen, wie eine Nadel in die Hand stach, war ihr körperliches Erregungsniveau höher und ihr Schmerzempfinden intensiver, als wenn ein Wattestäbchen die Hand berührte. Eine Folgestudie von 2013 zeigte, dass bereits der Anblick der näher kommenden Nadel Hirnareale aktiviert, die bei der Wahrnehmung von bedrohlichen und schmerzhaften Reizen eine Rolle spielen. Es sind also gerade emotional besetzte und sich in Körfernähe abspielende Sinnesreize, die die Verarbeitung und Wahrnehmung von Schmerz beeinflussen können. Somit ist man bei Injektionen tatsächlich gut beraten, nicht auf die Nadel zu schauen, sondern sich auf etwas anderes zu konzentrieren.

Aber nicht nur Sinnesreize in der unmittelbaren Umgebung unseres Körpers können unser Schmerzempfinden beeinflussen, sondern auch die bewusste Wahrnehmung unseres Körpers selbst. Das

konnten 2009 Matthew Longo vom Birkbeck College der University of London und seine Kollegen in einem Experiment nachweisen, dass eine sichtbare physische Bedrohung in Verbindung mit dem Schmerz vermied: Die Forscher benutzten einen unsichtbaren, infraroten Laserstrahl, um Schmerzreize am Handrücken zu erzeugen. Diese empfanden die Probanden als weniger schlimm, wenn sie währenddessen die betroffene Hand – oder ein Spiegelbild der anderen Hand – betrachteten. Die Wissenschaftler nannten das Phänomen »visually induced analgesia«, visuell vermittelte Schmerzreduktion.

### **Netzwerk für auffällige Sinnesreize**

Schmerz hat die wichtige Funktion, unseren Körper zu alarmieren und Reaktionen auszulösen, die vor weiteren Verletzungen schützen. Bei seiner Verarbeitung im Gehirn spielen zwei Netzwerke der Großhirnrinde eine bedeutende Rolle: das Aufmerksamkeitsnetzwerk, das es ermöglicht, uns Reizen bewusst zuzuwenden, und das Salienznetzwerk, das durch besonders auffällige Reize aktiviert wird, die dadurch unwillkürlich unsere Aufmerksamkeit erregen können.

## **Kurz erklärt**

**FIBROMYALGIE** ist eine chronische und bis heute unheilbare Erkrankung, bei der Muskeln und Bereiche rund um die Gelenke im ganzen Körper schmerzen und einzelne Körperstellen besonders druckempfindlich sind. Hinzu kommen oft Begleitsymptome wie Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel und Atemprobleme. Die Ursachen sind unklar. Betroffen sind allein in Deutschland etwa drei Millionen Menschen.

Beide Netzwerke arbeiten eng zusammen und dürften eine wichtige Rolle dabei spielen, wenn Schmerz durch andere Sinnesreize beeinflusst wird. Markus Plover von der Technischen Universität München und sein Team setzten 2011 ihre Probanden der bereits erwähnten Kombination aus Schmerz und Bildern, etwa von Gewalt oder niedlichen Tierbabys, aus und fertigten dabei funktionelle Kernspinaufnahmen des Gehirns an. Es zeigte sich ein Zusammenspiel zwischen der Inselrinde – einem Teil des Salienznetzwerks – und dem frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk. Diese Wechselwirkung könnte darüber entscheiden, wie andere Sinnesreize den Schmerz beeinflussen. Die genauen Zusammenhänge sind jedoch noch unklar.

Im Hinblick auf die angenehme Musik beim Zahnarzt sind ebenfalls Fragen offen. Musik lenkt uns vom Schmerz ab, sie kann entspannend auf uns wirken und angenehme Erinnerungen hervorrufen. Ein schmerzlindernder Effekt ist bei akut auftretenden Schmerzen aber noch nicht sicher nachgewiesen – auch wenn es zum Beispiel Hinweise darauf gibt, dass Musik nach einer Operation die Schmerzwahrnehmung und

die benötigte Menge an Schmerzmitteln verringern könnte.

Was die Wirkung von Musik auf chronische Schmerzen anbelangt, so belegt die Mehrzahl der Studien einen lindernden Effekt zumindest bei einem Teil der Probanden. 2014 untersuchten etwa der Mediziner Eduardo Garza-Villarreal und seine Kollegen von der University of Monterrey, Mexiko, wie Musik die Schmerzen bei Fibromyalgie beeinflusst. Die Patienten hörten entweder selbst gewählte entspannende Musik oder Rauschen. Nur im ersten Fall berichteten sie, dass die Schmerzen nachließen und ihre körperliche Beweglichkeit sich verbesserte. Großen Erfolg hat die multisensorische Stimulation zudem oftmals bei Menschen mit amputierten Gliedmaßen, die an Phantomschmerzen leiden.

Unterm Strich hängt die schmerzstillende Wirkung von Therapien, die sich multisensorischer Stimulation bedienen, stark vom konkreten Fall ab. Ein besseres Verständnis der Wirkmechanismen würde womöglich dazu beitragen, schneller die optimale Behandlungsform für jeden einzelnen Patienten zu finden.

Klar ist immerhin, dass gezielt eingesetzte Reize anderer Sinnesmodalitäten

grundsätzlich gegen Schmerzen helfen können. Da keine schädlichen Nebenwirkungen drohen, lohnt in vielen Fällen ein Versuch – bei Patienten mit chronischen Schmerzen beispielsweise als Teil einer auf Schmerzbewältigung zielenden Verhaltenstherapie. Es erscheint durchaus denkbar, dass Therapieansätze, die multisensorische Stimulation beinhalten, eines Tages ein fester Bestandteil der Behandlung von chronischem Schmerz sein werden. ↪

(Gehirn und Geist, Oktober 2015)

Hauck, M. et al.: The Influence of Music and Music Therapy on Pain-Induced Neuronal Oscillations Measured by

Magnetencephalography. In: Pain 154, S. 539 – 547, 2013

Höfle, M. et al.: Viewing a Needle Pricking a Hand that You Perceive as Yours Enhances Unpleasantness of Pain.

In: Pain 153, S. 1074 – 1081, 2012

Longo, M. R. et al.: Visually Induced Analgesia: Seeing the Body Reduces Pain. In: The Journal of Neuroscience 29, S. 12125 – 12130, 2009

Mancini, F. et al.: Changes in Cortical Oscillations Linked to Multisensory Modulation of Nociception. In: European Journal of Neuroscience 37, S. 768 – 776, 2013

Pomper, U. et al.: Crossmodal Bias of Visual Input on Pain Perception and Pain-Induced Beta Activity. In: Neuroimage 66, S. 469 – 478, 2013





SPRITZEN

# LUFT ANHALTEN HILFT GEGEN **INJEKTIONSSCHMERZ**

von Daniel Lingenhöhl



»Es pikst nur ein bisschen« ist für viele Menschen beim Anblick einer Injektionsnadel schon zu viel. Doch kurzes, starkes Einatmen und Luftanhalten lindern den Schmerz.

**D**er Anblick einer spitzen Spritzennadel löst bei nicht wenigen Menschen bereits starkes Unwohlsein aus – schließlich sind damit Schmerzen verbunden. Doch ein simpler Trick kann helfen, das zu erwartende Leid tatsächlich messbar zu lindern: Wer vor der Injektion heftig einatmet und dann die Luft bis zum Einstich anhält, mindert seine Schmerzwahrnehmung deutlich und macht so den Piks erträglicher. [Das berichten Gustavo Reyes del Paso von der Universidad de Jaén und seine Kollegen im Journal »Pain Medicine«.](#) Ihre Untersuchung basiert auf einer natürlichen Reaktion unseres Körpers auf nachlassenden Stress, was über bestimmte Blutdruckrezeptoren in Blutgefäßen der Lunge ans Gehirn übermittelt wird. Gleichzeitig sorgen diese Signale dafür, dass das Gehirn unsere Schmerzwahrnehmung mindert, indem es die Reaktion auf entsprechende Nervenreize verringert. Um zu testen, ob sich dieser Effekt gezielt einsetzen

lässt, baten die Mediziner 38 Freiwillige, heftig einzuatmen und dann die Luft anzuhalten – dies führt kurzzeitig zu einem erhöhten Blutdruck und lässt die jeweiligen Sensoren feuern. Gleichzeitig quetschten die Forscher die Fingernägel ihrer Versuchspersonen, was sehr schmerzhaft ist. Anschließend wiederholten sie diese Prozedur, doch sollten die Teilnehmer nun nur sehr langsam ein- und ausatmen. Beides minderte die Schmerzwahrnehmung, doch fiel der Effekt zumindest nach Angaben der Probanden beim Luftstillstand stärker aus. Auf völlige Schmerzfreiheit darf man dabei dennoch nicht hoffen: Auf einer zehnteiligen Skala minderte das Luftanhalten die Pein nur um einen halben Punkt von 5,5 auf einen Wert von 5, basierend auf den durchschnittlichen Einstufungen der Teilnehmer. Dennoch: »Wenn man einen absehbaren Schmerz erwartet, kann diese Technik helfen«, so Reyes del Paso. Sie nützt jedoch nichts, wenn man sich beispielsweise aus Versehen plötzlich stößt. ↩

FÜR NUR  
€ 4,99

# ALLERGIEN

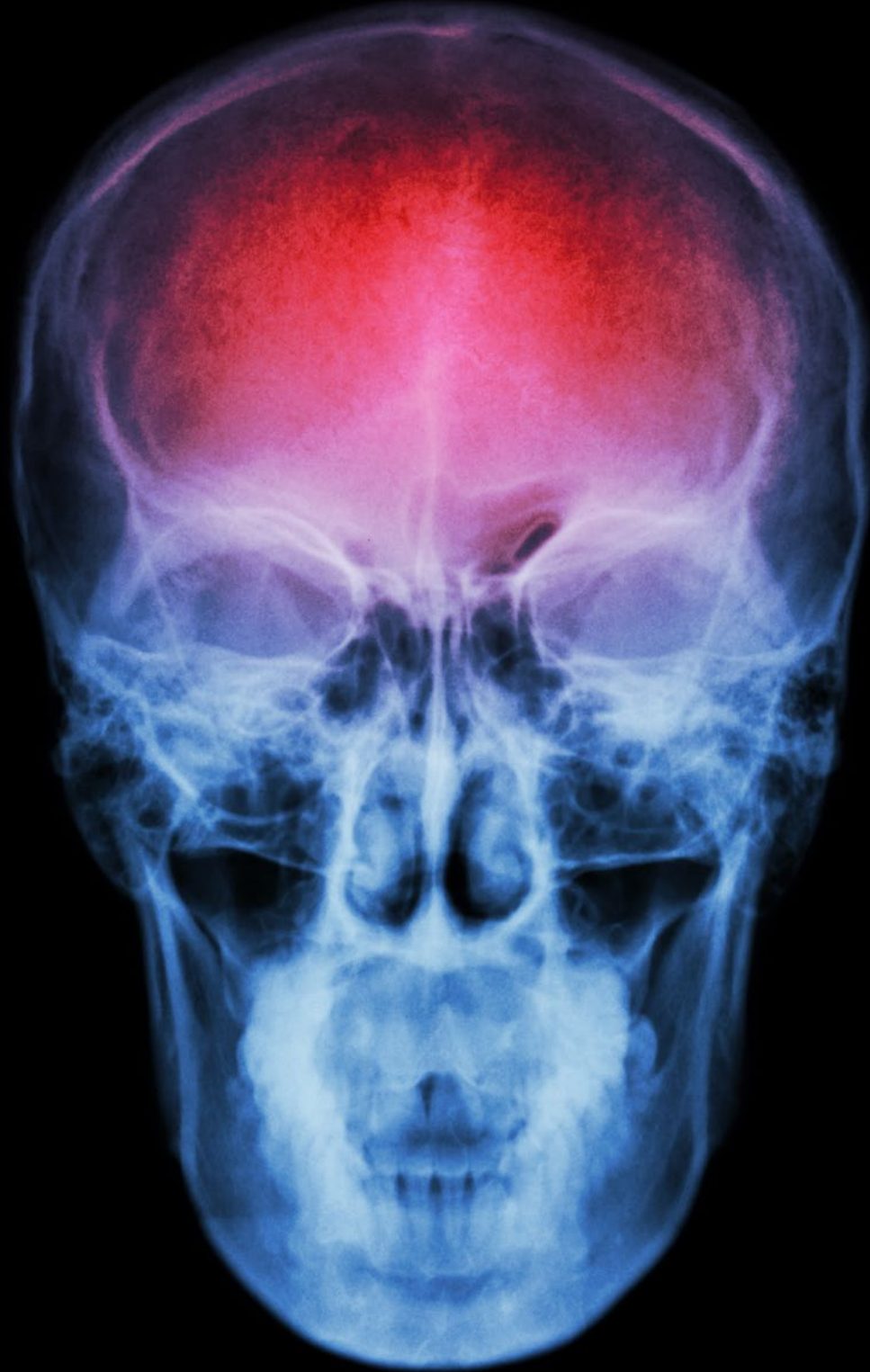
Wenn das Immunsystem  
überreagiert

Ist zu viel Sauberkeit  
schuld an Allergien?

5 Fakten zu  
Heuschnupfen

HIER DOWNLOADEN





MIGRÄNE

# Die Welle

von Markus Dahlem

Die Ursachen von Migräne sind bis heute nicht abschließend geklärt. Einen möglichen Schlüssel zum Verständnis bieten visuelle Erscheinungen, die den Attacken oft vorausgehen: die Auren.

**N**ach dem Mittagessen kriegte Frau Direktor Pogge Migräne. Migräne sind Kopfschmerzen, auch wenn man gar keine hat«, schrieb Erich Kästner 1931 in seinem Kinderbuch »Pünktchen und Anton«. Dieser böse Scherz hat durchaus einen wahren Kern: Etwa fünf Prozent der Migränepatienten verspüren gar kein Kopfweg oder haben auch schmerzfreie Attacken. Doch das ist natürlich kein Grund, Migräne als eine Art Hypochondrie abzutun, wie es bisweilen geschieht. Der Kopfschmerz ist offenbar nur ein Symptom dieser komplexen Erkrankung, deren Ursachen noch immer nicht völlig geklärt sind.

Migräne ist eine Volkskrankheit. Zwei von fünf Frauen und einer von fünf Männern leiden wenigstens einmal im Leben darunter. Migräne ist somit für fast drei Prozent aller Krankheitslasten weltweit verantwortlich, wie eine Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ergab. Die Analyse, 1990 erstmals durchgeführt und 2010 aktualisiert, bewertet zahlreiche Diagnosen nicht nur in Bezug auf Sterblichkeit, sondern auch auf eine Einschränkung der Lebensqualität. In dieser Rangliste

steht Migräne an achter Stelle unter den am schwersten belastenden Krankheiten – sogar auf Platz eins, wenn man nur die neurologischen Störungen betrachtet. Etwa ein Prozent aller Menschen erleidet wöchentlich einen Migräneanfall.

Die Betroffenen nehmen während einer Attacke mitunter auch die Umwelt oder ihren eigenen Körper verzerrt wahr. 1955 prägte der Mediziner John Todd dafür den Begriff »Alice-im-Wunderland«-Syndrom. In Lewis Carrolls gleichnamigem Roman schrumpft die Titelheldin, nachdem sie einen Pilz verspeist hat, plötzlich zusammen, um kurz darauf auf riesenhafte Größe anzuwachsen. Vermutlich ließ sich Carroll (1832–1898), der eigentlich Charles Lutwidge Dodgson hieß und selbst an Migräne litt, hierzu von einem verbreiteten Symptom der Erkrankung inspirieren: der Migräneaura.

Auf Grund der spirituellen Konnotation scheint die Bezeichnung Aura etwas unglücklich gewählt. Doch tatsächlich können solche Phänomene als vermeintlich mystische Halos um Objekte herum auftreten. Die visionären Lichtspiele in der biblischen Apostelgeschichte erfüllen die klassischen Diagnosekriterien einer Migrä-

AUF EINEN BLICK

## Kettenreaktion im Kopf

- 1 Viele Migränepatienten berichten von eigentümlichen optischen Erscheinungen – so genannten Auren. Sie sehen etwa Zuckenmuster oder verzerrte Formen in bestimmten Teilen ihres Gesichtsfelds.
- 2 Die Auren gehen zurück auf eine durch die Großhirnrinde wandernde Depolarisationswelle. Wie diese mit den meist nachfolgenden Kopfschmerzen zusammenhängt, ist immer noch ungeklärt.
- 3 Per Computersimulation wollen Forscher mögliche Herde und Verläufe der Migränewellen genauer bestimmen, um zukünftig gezielt gegensteuern und dem Schmerz vorbeugen zu können.



neattacke. Und auch Hildegard von Bingen (1098–1179) hatte halluzinatorische Symptome, die sie allerdings als göttliche Erscheinungen deutete.

Zu den Migräneuren zählen Mediziner neben optischen Phänomenen auch andere Wahrnehmungen und Ausfälle. Bei Letzteren tritt etwa im Gesichtsfeld ein blinder Fleck oder ein Taubheitsgefühl in bestimmten Hautpartien auf. Manche Betroffene spüren ein Kribbeln am Arm, ohne dass dort etwas wäre, oder hören ein Klingeln,

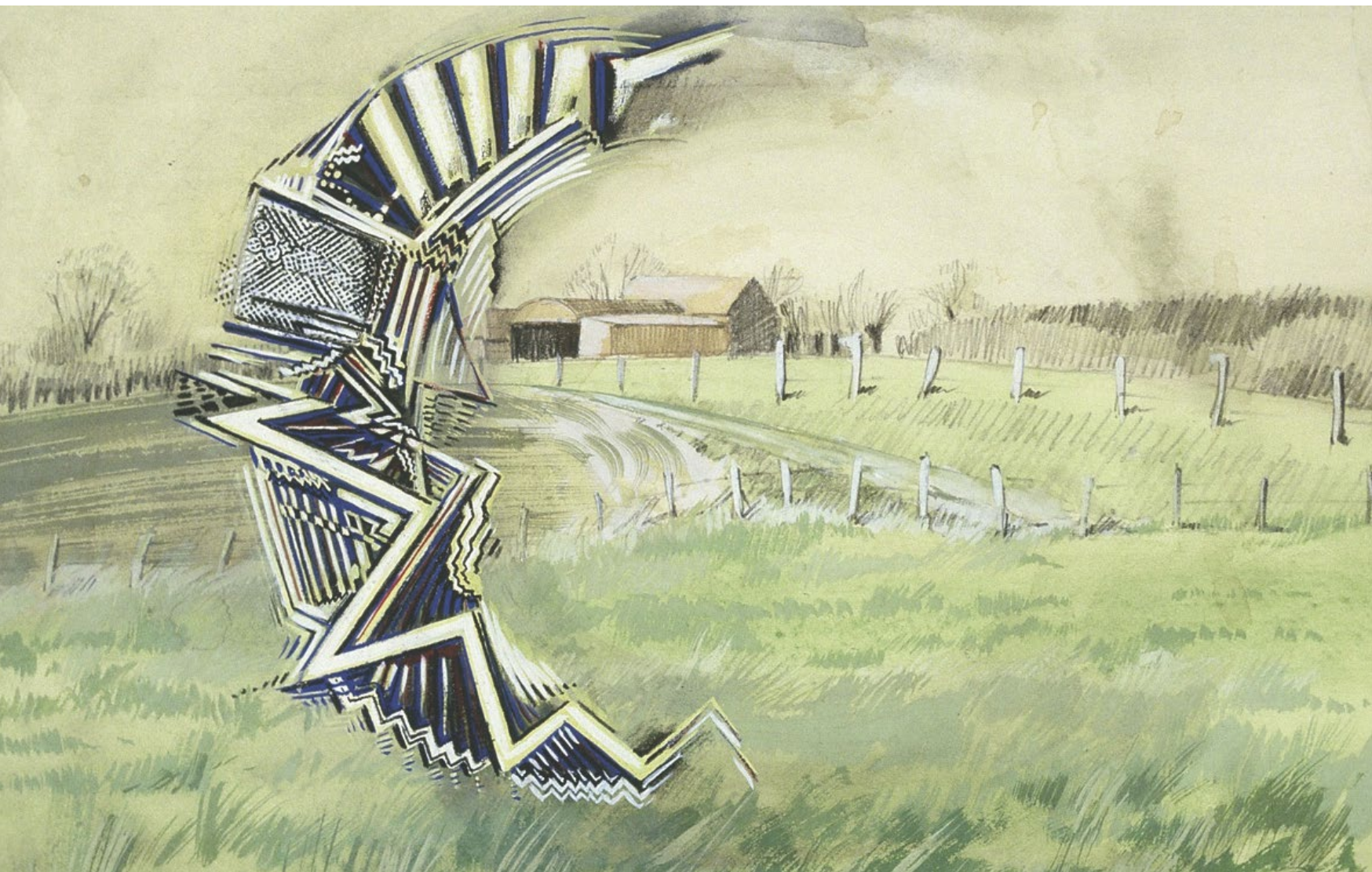
Rauschen oder Stimmen. Geschmacks- oder Wortfindungsstörungen kommen ebenfalls vor.

Ein eindrucksvolles Beispiel lieferte die US-amerikanische Moderatorin Serene Branson. Sie verfiel 2011 während der Berichterstattung über die Grammy Awards plötzlich in unverständliches Gebrabbel. Die Livereportage musste abgebrochen werden – der Videomitschnitt machte im Internet die Runde. Später erklärte Branson, die Attacke sei für sie der Weckruf ge-

wesen, mehr auf sich und ihre Gesundheit zu achten.

### Dem Schmerz voraus

Typischerweise beginnt eine Migräneaura allmählich und hält nicht sehr lange an. Selbst wenn verschiedene Auren auftreten, endet die gesamte Auraphase in der Regel nach wenigen Stunden und geht meist in die Kopfschmerzphase über. Forscher beschäftigen sich seit geraumer Zeit mit den Fragen: Was passiert bei Migräneuren im Gehirn? Welche physiologischen Vorgänge stecken dahinter? Und wie hängen sie mit anderen Symptomen, vor allem mit dem oft quälenden Schmerz zusammen? Bei visuellen Auren erscheinen oft charakteristische Formen im Gesichtsfeld: Die Betroffenen sehen plötzlich etwa sichelförmige Zickzackmuster, die sich manchmal bewegen, wachsen oder in sich zusammenfallen. Zurück bleibt ein blinder Fleck, wo das



MIGRAINE ACTION ASSOCIATION UND BOEHRINGER INGELHEIM

### FORTIFIKATION

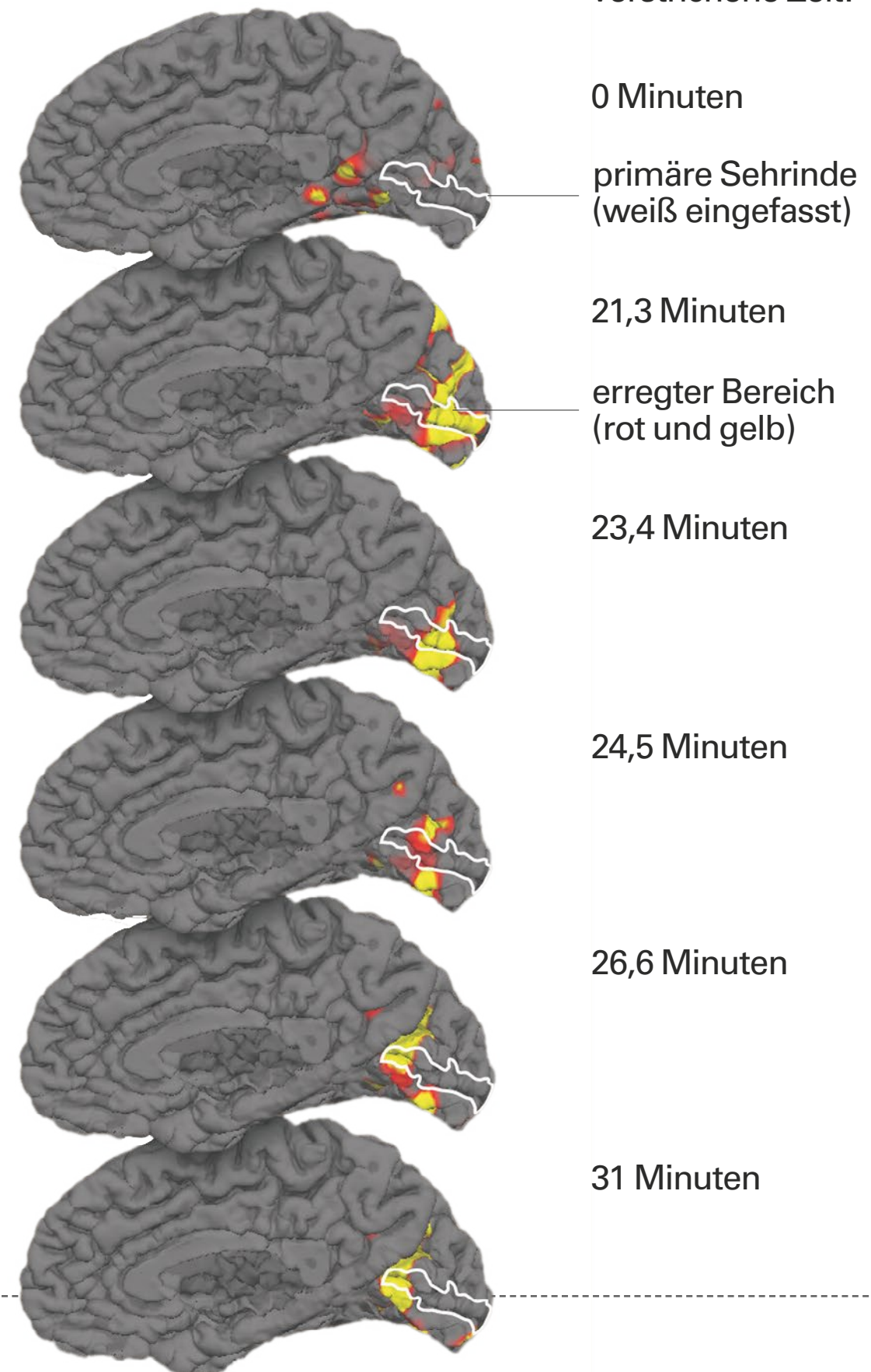
**Manche Betroffene nehmen während einer Migräneaura gezackte Formen in ihrem Gesichtsfeld wahr. Diese Zeichnung gibt eine solche »Fortifikation« wieder.**



# Die Migränewelle messen – nur wie?

Selbst mit modernen bildgebenden Verfahren können Forscher eine »cortical spreading depression« (CSD) nicht genau aufzeichnen. Das hat mehrere Gründe: Erstens tritt sie spontan auf, so dass es in Labortests schwierig ist, den richtigen Zeitpunkt abzugreifen. Zweitens pflanzt sich die Welle nur äußerst langsam fort: Um eine Hirnwindung von drei Zentimetern zu durchlaufen, braucht sie in etwa zehn Minuten. Und drittens wird die EEG-Messung an der Schädeloberfläche von ähnlich langsamen Fluktuationen in den Hirnhäuten gestört. Um eine CSD zu verfolgen, muss man daher Elektroden direkt auf die Hirnrinde aufbringen, was nur in manchen Fällen, etwa bei Hirn-OPs möglich ist. Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) erlaubt zumindest eine grobe Rekonstruktion einer Migränewelle auf der Oberfläche des Gehirns. Die Darstellungen geben eine solche Projektion in der primären Sehrinde am Hinterkopf wieder. Die CSD wandert hier mit einer Geschwindigkeit von zwei bis drei Millimetern pro Minute durch den Kortex.

Nat. Rev. Neurol. 9, S. 637–644, 2013





Muster durchlief. Die volle Sehleistung kehrt nach etwa einer Stunde zurück, wobei die Sehschärfe oft über die ganze Migräneattacke hinweg beeinträchtigt ist. Die typischen Muster solcher Auren werden auch Fortifikationen genannt – nach den militärischen Befestigungsanlagen, an die sie erinnern.

Das Ganze hat keine reale Reizquelle; die Neurone feuern quasi »von selbst« und erzeugen so die jeweiligen Figuren. Form und Verlauf der Fortifikationen verraten allerdings viel darüber, welche Zellen beteiligt sind. Entscheidend dafür ist die Architektur der Großhirnrinde: Die Nervenzellen des visuellen Kortex sind nicht zufällig verteilt, sondern nach ihrer Funktion geordnet. Die Neurone verarbeiten jeweils bestimmte Eigenschaften wie Kontur, Form oder Farbe. Sie feuern, wenn sie ihren »Lieblingsreiz« entdecken, weshalb man sie auch Detektorzellen nennt. In der primären Sehrinde (V1) liegen beispielsweise Kantendetektoren, die man mit dem Zickzack der Fortifikationen in Verbindung brachte. Es beruht auf der Anordnung der beteiligten Zellen – einfacher gesagt: Feuern die Kantendetektoren, erscheinen Kanten im Gesichtsfeld.

Auch andere Arten von Migräneauraen lassen sich so erklären, denn jede Region der Großhirnrinde besitzt funktionelle Spezialisierungen. So können die Fortifikationen weiteren Phänomenen weichen, wenn sich die neuronale Aktivität im Kortex ausbreitet – etwa Farben und Gesichtsbblindheit, Apraxie (die Unfähigkeit, ein Körperteil zweckmäßig zu bewegen) oder Aphasie (das Unvermögen, ein Objekt zu benennen). Selbst bizarre Metamorphosen wie das »Alice-im-Wunderland«-Syndrom sind möglich. Die Vielfalt der Migräneauraen spiegelt somit den Aufbau unseres Gehirns wider – es sind umgekehrte neuronale Karten, welche die funktionelle Architektur des Kortex sichtbar machen. Der Hirnforscher Bernhard Hassenstein (\*1922) bezeichnete Migräneauraen daher auch als »naturgegebenes Privileg, in sein eigenes Gehirn hineinzuschauen«.

Doch warum feuern die Neurone während einer solchen Aura zunächst verstärkt, verstummen dann und rufen so Ausfälle im Gesichtsfeld hervor? Bis um die Jahrtausendwende nahmen die meisten Forscher an, dies beruhe einfach auf einer gestörten Blutversorgung in den betroffenen Arealen. Während einer Aura sei

der Blutfluss vorübergehend vermindert, steige dann aber wieder über das normale Maß hinaus, so dass die Gefäßdehnung Kopfschmerzen auslöse. Gemäß dieser Theorie sollten Veränderungen des Blutflusses erst im zweiten Schritt die Aktivierung von Hirnzellen nach sich ziehen. Indirekte Hinweise legten jedoch schon in den 1980er Jahren nahe, dass es sich andersherum verhält: Die Aktivität der Hirnzellen geht den Veränderungen an den Blutgefäßen voraus.

Als wegweisend hierfür erwiesen sich die Aufzeichnungen des Ingenieurs Paul VanValkenburgh. Er dokumentierte über viele Jahre seine eigenen Fortifikationen, indem er sie auf Papier festhielt. So entstanden Hunderte präziser Skizzen. Später verglichen meine Berliner Kollegen und ich zusammen mit Forschern der Harvard Medical School diese Darstellungen mit dem Faltungsmuster der Sehrinde von VanValkenburgh, das mittels Magnetresonanztomografie (MRT) vermessen wurde. Die Zeichnungen passten exakt zum Verlauf einer neuronalen Erregungswelle, die der Faltung seines Kortex folgte.

Wie man bereits seit Mitte der 1940er Jahre aus Tierversuchen weiß, lösen be-

stimmte Hirnschädigungen eine so genannte »cortical spreading depression« aus (CSD; auch Streupolarisierung genannt). Ähnlich einer La-Ola-Welle im Fußballstadion läuft dabei eine Erregung durch das Nervengewebe. Der Ausdruck »depression« beschreibt die Tatsache, dass der massenhafte Einstrom elektrisch geladener Teilchen zu einer verstärkten Negativierung an der Außenseite der Nervenzellmembran führt, wodurch sich das umliegende Gewebe auflädt. Stark erregte Neurone setzen große Mengen Kaliumionen frei, die sich ab einer bestimmten Konzentration räumlich weit verteilen und so die Nachbarzellen »anstecken«. Dies setzt eine Kettenreaktion in Gang.

### Hot Spots im Kortex

Computersimulationen, die ich mit meinen Kollegen am Institut für Physik der Humboldt-Universität zu Berlin durchführte, deuteten darauf hin, dass die Faltung der Großhirnrinde darüber bestimmt, in welche Areale die CSD wandert. Aus Berechnungen auf Grundlage von VanValkenburghs Daten ergaben sich zwei Hypothesen: Zum einen vermuteten wir, dass es im Kortex so genannte Hot Spots gibt, an

denen eine »spreading depression« am ehesten ausbricht. Laut unseren Ergebnissen liegen sie vor allem an den Eingängen der Furchen und in ihren stark gefalteten Seitenwänden. Hier kann eine Störung der interzellulären Kommunikation schneller aufkeimen und zu einer CSD anwachsen.

Gemäß der zweiten Hypothese pflanzt sich die Welle entlang bestimmter Pfade durch den Kortex fort. Da sich die Furchung der Hirnrinde von Mensch zu Mensch unterscheidet, entsteht so ein individuelles Wellenmuster, das zu Fortifikationen oder anderen Erscheinungen führt. Unsere Computersimulationen lieferten auch Argumente für eine dritte Hypothese – darüber, warum die CSD räumlich eng begrenzt bleibt und nicht den ganzen Kortex erfasst. Vermutlich sorgt ein Schutzmechanismus dafür, dass solche Wellen nur in eine Richtung laufen, statt konzentrische Kreise zu bilden. Dieser Bremshebel könnte mit dem weiträumig erhöhten Blutfluss zu tun haben, der bei Migräne oft auftritt; die »spreading depression« selbst geht dagegen mit einer lokal begrenzten Unterversorgung einher.

Natürlich müssen weitere klinische Studien unsere Annahmen noch überprüfen.

## Typischer Phasenverlauf

**MIGRÄNE IST EINE CHRONISCHE ERKRANKUNG**, die sich in wiederkehrenden Anfällen mit typischem Verlauf äußert. Eine solche Attacke beginnt oft mit einer eintägigen Vorbotenphase, in welcher die Betroffenen etwa Heißhunger verspüren, besonders lichtempfindlich oder übererregt sind. In etwa einem Drittel der Fälle folgt eine Auraphase. Erst danach oder auch überlappend mit einer Aura setzt das Leitsymptom der Migräne ein: der pochende, meist halbseitige Kopfschmerz, der bis zu 72 Stunden andauern kann. Er verstärkt sich bei körperlicher Anstrengung und kann von Übelkeit begleitet sein.

In verbesserte mathematische Modelle sollten dann vor allem mehr anatomische Details einfließen, etwa was die Schichtung der Hirnrinde oder auch Dichte und Verlauf von Faserverbindungen zwischen verschiedenen Hirnregionen betrifft. Da es aus technischen Gründen derzeit nicht möglich ist, die Migränewelle direkt per EEG oder ähnlichen Methoden zu erfassen,



müssen wir uns vorerst auf Computermodele stützen. Tierversuche helfen bei der Erforschung der Migräne kaum. Es ist nicht nur schwierig, Auren oder Kopfschmerzen bei Nagern nachzuweisen – die Tiere besitzen auch keine Kortexfaltung, die der beim Menschen vergleichbar wäre. Wir hoffen, dass sich mit Hilfe neuer Computermodele die noch offenen Forschungsfragen bald klären lassen: Warum erleben rund zwei Drittel der Migränpatienten gar keine Aura? Wird die »spreading depression« bei ihnen irgendwie kompensiert, oder bleiben nur ihre Symptome unbemerkt?

Die große Streitfrage der Forschung lautet freilich: Wie entsteht der migränetypische Kopfschmerz? Und wie hängt die »spreading depression« damit zusammen? Jede dieser Wellen geht mit der Ausschüttung von Substanzen einher, die in die Hirnhäute eindringen können und dort als Schadstoffe wirken – von Medizinern auch »Entzündungssuppe« (inflammatory soup) genannt. Gestützt auf unsere Simulationen gehen wir davon aus, dass Art und Ausmaß des Eindringens und damit die Entzündung von der Lage des Wellenmusters der CSD abhängen und so-

mit individuell verschiedene Schmerzsymptome auftreten. Ein wichtiger nächster Schritt der Forschung wäre, verschiedene Wellenmuster je nach ihrem genauen anatomischen Verlauf mit den Symptomen der Migräneattacke abzugleichen. Dies könnte auch neue Wege eröffnen, Migräne gezielter als bislang zu behandeln. So wäre es denkbar, die »spreading depression« durch passende Reizmuster von außen gezielt zu lenken. Die dafür eingesetzten Methoden reichen von lokaler Stimulation mit elektrischem Strom und Magnetfeldern bis hin zu fokussiertem Ultraschall. Vielleicht lassen sich sogar die Eigenschaften des Gewebes an den Hot Spots sowie entlang der zentralen Verbreitungspfade grundlegend verändern. Die Migränewelle würde dann gar nicht erst entstehen oder frühzeitig gestoppt – und die Attacke wäre unterbunden.

Obwohl die frühesten Belege für die »cortical spreading depression« schon in den 1940er Jahren aufkamen, lichten sich die Schleier um die Ursachen der Migräne nur erst allmählich. Bildgebende Methoden, unterstützt von Computermodele, haben die Rolle der Aurawellen schon recht gut aufgeklärt. Was wir nun brauchen, sind

mehr Fallstudien ähnlich der von Paul VanValkenburgh.

Hier könnte der Citizen-Science-Ansatz helfen: Laien unterstützen die Forschung, indem sie etwa ihre eigenen Migräneattacken unter fachmännischer Anleitung präzise dokumentieren. Diese Aufzeichnungen ließen sich dann mit der individuellen Hirnarchitektur abgleichen und in Computermodele einspeisen. So könnten sich Betroffene an der Erforschung ihrer Krankheit aktiv beteiligen – und auch manches Vorurteil gegenüber der Migräne abbauen helfen. ↩

(Gehirn und Geist, Dezember 2015)

Dahlem, M. A. et al.: Hot Spots and Labyrinths: Why Neuromodulation Devices for Episodic Migraine should be Personalized. In: *Frontiers in Computational Neuroscience* 9, 29, 2015

Dahlem, M. A.: Migraines and Cortical Spreading Depression. In: Jaeger, D., Jung, R. (Hg.): *Encyclopedia of Computational Neuroscience*. Springer, New York, Heidelberg, Dordrecht, London 2015, S. 1712–1720

Dahlem, M. A., Hadjikhani, N.: Migraine Aura – Retracting Particle-Like Waves in Weakly Susceptible Cortex. In: *PLoS One* 4, e5007, 2009

GUTE FRAGE

# Können Wetterumschwünge Migräne auslösen?

von Jörg Scheidt und Charly Gaul

Viele Menschen klagen bei plötzlichen Wetterumschwüngen über Migräne. Doch ist der plötzliche Wechsel von Sonne auf Regen tatsächlich Auslöser der Schmerzattacken?



**N**ach Meinung vieler Migrä-  
nepatienten ist das so. [In  
einer Erhebung der Neuro-  
login Leslie Kelman von  
2007](#) hielten 53 Prozent  
der mehr als 1000 Befragten Wetterein-  
flüsse für einen Auslöser ihrer Migräneat-  
tacken. Damit lag das Wetter auf Platz vier  
der am häufigsten genannten »Trigger« –  
hinter Stress, dem weiblichen Hormonzyk-  
lus und Unterzucker auf Grund ausgelasse-  
ner Mahlzeiten.

Allerdings ist der Einfluss des Wetters  
auf den Kopfschmerz keineswegs so ein-  
deutig wie oft angenommen. [Für eine Stu-  
die der Universität Wien](#) im Jahr 2011 führ-  
ten beispielsweise 238 Patienten, die regel-  
mäßig unter Migräneanfällen litten, 90  
Tage lang ein Kopfschmerztagebuch. Die  
beschriebenen Attacken glichen die Wis-  
senschaftler anschließend mit den Wetter-  
berichten der Region ab. Doch einen Ein-  
fluss des Klimas auf die Migräne konnten  
sie nicht finden.

Auch ein Team um den Neurologen Jan  
Hoffmann von der Charité in Berlin [ließ  
Migränegeplagte ein Jahr lang ihre Anfälle  
protokollieren](#). Der Vergleich mit Tempera-  
tur, Luftdruck und Luftfeuchtigkeit brach-

te bei der Mehrzahl der Betroffenen keinen  
Hinweis auf eine »Wetterfühligkeit«. Die  
Wissenschaftler entdeckten lediglich eine  
kleine Subgruppe von Patienten, die bei ge-  
ringen Temperaturen, niedrigem Luft-  
druck und hoher Luftfeuchtigkeit häufiger  
unter Kopfschmerzen litten.

Andere Forschergruppen berichten al-  
lerdings, dass die Häufigkeit von Migränean-  
fällen vom Wetter beeinflusst wird – insbe-  
sondere der Luftdruck scheint eine Rolle  
zu spielen. [Eine mögliche Erklärung dafür  
liefern Physiologen um Karl Meßlinger von  
der Universität Erlangen-Nürnberg](#): Ein ab-  
fallender Umgebungsdruck führte bei Rat-  
ten zu einer stärkeren Entladung der Neu-  
rone des Trigeminskerns. Die Aktivität  
dieser Nervenzellen kann offenbar Kopf-  
schmerzen hervorrufen.

### **Zusammenhang wissenschaftlich noch nicht gesichert**

Der von vielen Betroffenen vermutete Zu-  
sammenhang zwischen Wetterverände-  
rungen und Migräne ist wissenschaftlich  
also noch nicht gesichert. Um herauszufin-  
den, ob Wetterumschwünge Migräne aus-  
lösen, [sammeln wir für unser Projekt »Mi-  
gräne Radar« seit 2011 deutschlandweit](#)

---

Damit lag das Wetter auf  
Platz vier der am  
häufigsten genannten  
»Trigger«

---

**Krankendaten.** Über ein Formular auf unserer Homepage, eine Smartphone-App sowie über den Kurznachrichtendienst Twitter können Patienten eine akute Attacke melden.

Wir haben etwa 21 000 Fälle, die darüber gemeldet wurden, mit den Daten des Deutschen Wetterdienstes verglichen. Ergebnis: **Die Anzahl der Migräneattacken stieg um 24 Prozent, wenn die Temperatur in den drei Tagen zuvor um fünf Grad Celsius gesunken war**; war sie um fünf Grad gestiegen, gingen 19 Prozent mehr Migränemeldungen ein.

Bisher ist es nicht möglich, die Wetterfühligkeit einzelner Nutzer zu bestimmen. Seit Herbst 2015 sollen sich die Teilnehmer registrieren, so dass wir herausfinden können, welche Patienten sensibel auf Wetterveränderungen reagieren – und welche nicht. Um Probleme der Selbstdiagnose zu umgehen, nehmen an der neuen Erhebung auch Patienten der Migräne- und

## ZUCKENDE PEIN

**Kopfschmerz kann in zahlreichen Varianten erscheinen. Jede bedarf einer individuellen Behandlung.**

FOTOLIA / VON SCHONERTAGEN





---

Der Glaube an die eigene  
Wetterfühligkeit kann zur  
selbsterfüllenden  
Prophezeiung werden

---

Kopfschmerzambulanz Königstein teil. Zusätzlich werden wir weitere Migränetrigger täglich morgens per Fragebogen erfassen. So können wir verhindern, dass die Teilnehmer nach einer Schmerzattacke nach auslösenden Faktoren »suchen«.

Dass auch die subjektiven Überzeugungen der Patienten eine Rolle spielen, wissen wir bereits aus vorangegangenen Studien: Der Glaube an die eigene Wetterfühligkeit kann zur selbsterfüllenden Prophezeiung werden – deshalb sind zum Beispiel Migränewettervorhersagen mit Vorsicht zu genießen. In der Praxis erweist es sich oft als wenig hilfreich, die Einflüsse des Wetters mit den Betroffenen zu diskutieren. Migränegeplagte, die der festen Überzeugung sind, dass bestimmte Wetterlagen oder -wechsel ihre Kopfschmerzen beeinflussen, bringt häufig auch ein Hinweis auf die bisher unsichere Studienlage nicht von ihrer Annahme ab.

Gegenüber dem Wetter sind wir machtlos, doch Kopfschmerzen sind durchaus beeinflussbar. Es ist wichtig, den Patienten dies zu vermitteln. Mit Bewegung, Entspannungstechniken und Medikamenten können Betroffene selbst aktiv werden und neuen Attacken vorbeugen – sich also

im wahrsten Sinn des Wortes »wetterfest«  
machen. ↩

(Spektrum.de, 29. Januar 2015)

Hoffmann J. et al.: Weather Sensitivity in Migraineurs. In: *Journal of Neurology* 258, S.596-602, 2011

Kelman L.: The Triggers or Precipitants of the Acute Migraine Attack. In: *Cephalalgia* 27, S. 394-402, 2007

Messlinger K. et al.: Increases in Neuronal Activity in Rat Spinal Trigeminal Nucleus Following Changes in Barometric Pressure – relevance for Weather-Associated Headaches? In: *Headache* 50, S. 1449-1463, 2010

Scheidt J. et al.: Influence of Temperature Changes on Migraine Occurrence in Germany. In: *International Journal of Biometeorology* 57, 4, S. 649-654, 2013

Zebenholzer K. et al.: Migraine and Weather: a Prospective Diary-based Analysis. In: *Cephalalgia* 31, S. 391-400, 2011



MOLEKULARMEDIZIN

# Neue Hoffnung bei chronischem Schmerz

von Stephani Sutherland

Oft sind individuell veränderte Moleküle der Grund für ständige Pein. Das bedeutet aber auch: Man könnte sie gezielt mit maßgeschneiderten Medikamenten angreifen.



**F**ahr aber zum Supermarkt, nicht zum Burger King, die von da schmelzen zu schnell«, schärfte Jama Bond ihrem Mann ein, als er spätabends wieder einmal aufbrechen musste, um ihr Eiswürfel zu besorgen. Damals war sie 38 Jahre alt und hochschwanger. Für ihre rot geschwellenen, brennenden Füße brauchte sie säcke-weise Eis. Sie hatte ganz normal in einem Büro gearbeitet – bis im vierten Schwangerschaftsmonat dieser heftige Dauerschmerz einsetzte, der sie völlig außer Gefecht setzte. Sie hielt das Brennen nur aus, wenn sie die Füße, zum Schutz gegen Hauterfrierungen mit Mülltüten umwickelt, die ganze Zeit in Eiswasser hielt. Alle Berührungen waren qualvoll, Duschen wurde höllisch.

Jama Bond litt unter einer Erythromelalgie (nach griechisch: erythros = rot, melos = Glied und algos = Schmerz) – einer sehr seltenen Erkrankung, bei der Hände oder Füße extrem empfindlich schon für milde Wärme und sanften Druck sind. Das Leiden kann angeboren sein, doch häufig tritt es wie in ihrem Fall ohne erkennbaren Grund auf. Ein Zusammenhang mit Schwangerschaft ist nicht bekannt. Von ei-

ner Erythromelalgie werden unter einer Million Menschen rund ein Dutzend heimgesucht. An diversen anderen Formen chronischer Schmerzen leiden jedoch erstaunlich viele: nach manchen Schätzungen mindestens jeder Zehnte, nach anderen noch deutlich mehr. Auch bei diesen Patienten lässt sich die Ursache oft nicht feststellen. Zu den häufigsten Beschwerden zählen Rücken- und Kopfschmerzen sowie Arthritis, also Gelenkentzündung (nicht zu verwechseln mit Arthrose, Gelenk-abnutzung).

### **Mangelnde öffentliche Beachtung**

In einigen Industrieländern sind davon mehr Menschen betroffen als von Diabetes, Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusammen. Und chronischer Schmerz verursacht insgesamt höhere Kosten, wenn man nur die medizinische Versorgung und die Arbeitsausfälle berücksichtigt. Das persönliche Leid lässt sich fast nicht ermes-sen. Vielen Betroffenen droht Arbeitsunfähigkeit. Oft bekommen sie Depressionen, schwere Stimmungsschwankungen oder Schlafstörungen, werden alkohol- beziehungsweise drogenabhängig. So mancher von ihnen begeht Selbstmord. Die ameri-

AUF EINEN BLICK

## **Individuelle Ansatzpunkte gegen Schmerz**

- 1 Schätzungsweise 13 Millionen Menschen leiden in Deutschland an chronischen oder wiederkehrenden Schmerzen. Manche Erhebungen kommen auf noch höhere Zahlen.
- 2 Die gebräuchlichen Medikamente helfen oft zu wenig oder gar nicht. Zudem können viele davon unerwünschte, manchmal sogar lebensgefährliche Nebenwirkungen haben.
- 3 Forscher suchen nach Wirkstoffen, die im Einzelfall zielgenau und ausschließlich an den jeweils fehlerhaften Molekülen und neuronalen Strukturen wirken, welche für den chronischen Schmerz verantwortlich sind. Auch manche Tiergifte eignen sich dazu.



kanische Schmerzberaterin Linda Porter, Direktorin an den National Institutes of Health in Bethesda (Maryland), nennt chronische Schmerzen ein Riesenproblem der öffentlichen Gesundheit, das keineswegs die ihm gebührende Beachtung findet und schon gar nicht adäquat angegangen wird.

Eigentlich sind Schmerzen sinnvoll, weil sie uns vor manchen Gefahren warnen und schweren Folgeschäden bei Verletzungen vorbeugen. Automatisch zieht man die Hand vom heißen Herd zurück, bevor sie verbrennt. Und ein gebrochenes Bein tut so weh, dass man es schont. Manchmal allerdings hält der Schmerz länger an als nötig – oder er entsteht überhaupt ohne erkennbaren Grund. Im Allgemeinen unterscheiden Mediziner bei chronischen Schmerzen die beiden Kategorien entzündlich und neuropathisch. Zu ersterer zählt etwa eine Osteoarthritis. Neuropathische Schmerzen rühren hingegen oft von Verletzungs- oder krankheitsbedingten Nervenschäden her.

Ist die Behandlung von chronischen Schmerzen generell schon schwierig genug, so erweisen sich die neuropathischen als besonders resistent. Gängige entzündungshemmende Medikamente wie Ibu-

profen und Naproxen helfen hier kaum. Opiate wie Morphin (Morphium) sind zwar oft das Mittel der Wahl gegen vorübergehende schwere Schmerzen, haben aber massive Nebenwirkungen, von Darmträgheit und Benommenheit bis hin zu einer bedrohlich verlangsamten Atmung. Diese Gefahren nehmen zu, wenn bei längerer Anwendung eine Toleranz entsteht, die dann immer höhere Dosierungen erfordert. Außerdem besteht ein Risiko für Abhängigkeit und Missbrauch. In Amerika sterben mehr Menschen an einer Überdosis solcher Schmerzmittel als zusammengezählt an zu viel Kokain oder Heroin.

Zu den weiteren Medikamenten gegen chronische Schmerzen gehören einige, die an sich gegen Krampfanfälle und Depressionen gedacht sind und große Nachteile wie etwa Müdigkeit oder Gewichtszunahme haben. Diese sind jedoch meist das geringere Übel und werden daher in Kauf genommen. Auch Jama Bond erhielt trotz ihrer Schwangerschaft einen Cocktail aus Opiaten, Antikonvulsiva und Antidepressiva, damit sie überhaupt schlafen konnte und ihre gefährlich hohen Stresswerte zurückgingen. Denn bessere Präparate hat die Medizin nicht zu bieten – allerdings be-

ginnt sich die Situation inzwischen zu ändern. Molekulare Erkenntnisse über die Signalwege bei der Schmerzentwicklung lassen hoffen, dass bald effektivere und zugleich sicherere Medikamente entwickelt werden. Laut Porter kommen diese Forschungen gut voran.

### **Die normale Funktion von Schmerzen**

Wie entsteht Schmerz überhaupt? Als Erstes empfangen spezialisierte Nervenendigungen in der Haut und im Körper, die Schmerzrezeptoren oder Nozizeptoren, einen Reiz. Oft werden auch die Sinnesnervenzellen selbst, die solche freien Nervenendigungen tragen, als Nozizeptoren bezeichnet. Diese Rezeptoren reagieren auf vieles, was dem Körper schaden könnte, wie Hitze und Kälte, mechanische Gewaltwirkung oder verschiedene chemische Stoffe – darunter etliche, die von beschädigten Zellen freigesetzt werden. Von den gereizten Zellendigungen gelangen dann über die zugehörigen Nervenfasern Signale zu den Spinalganglien nahe dem Rückenmark, wo die jeweiligen Zellkörper sitzen. Diese ersten Neurone der Schmerzbahn benachrichtigen andere Zellen im Rückenmark, welche ihrerseits das ausge-

dehnte Schmerznetzwerk im Gehirn alarmieren, das auch Areale für Denken und Fühlen umfasst. Letzteres erklärt, wieso Ablenkung und Placebos Schmerzen manchmal tatsächlich lindern, ja mitunter völlig blocken.

Das Versenden der neuronalen Signale vom Ort des Reizes ist wie bei anderen Nervenimpulsen ein elektrischer Vorgang, Aktionspotenzial genannt. Der wird veranlasst, wenn positiv geladene Natrium- oder Kaliumionen durch die Zellmembran fließen und dadurch die Membranspannung verändern. Diese Teilchen passieren dabei so genannte Ionenkanäle. Das sind Proteine in der äußeren Zellmembran, die winzige Poren bilden, welche sich öffnen und schließen können. An den Nervenendigungen für Schmerzreize befinden sich unter anderem auch spezielle Ionenkanäle, die beispielsweise auf Hitze oder auf Substanzen von einer geschädigten Zelle in der Nähe reagieren. Andere registrieren die dadurch veranlasste Spannungsänderung und öffnen sich nun ihrerseits. Infolgedessen fluten so viele positiv geladene Ionen ein, dass sich ein Signal aufbaut, welches sich wie eine Welle über die Nervenfaser hinweg fortpflanzt.

Mit diesen speziellen Ionenkanälen von Nozizeptoren beschäftigen sich Schmerzforscher schon lange. Seit Mitte der 1990er Jahre haben sie daran vieles entdeckt: etwa wie solche Kanäle Gefahrensignale wie Hitze oder Schäden erkennen; oder welche von ihnen Schmerzsignale weitergeben und welche dabei Hilfsfunktionen haben. Vor allem aber konnten die Wissenschaftler auch schon einiges darüber herausfinden, welche dieser Ionenkanäle man gefahrlos manipulieren könnte, damit unerwünschte Schmerzsignale verstummen.

Seit Längerem ist bekannt: Natriumkanäle an Nervenendigungen zu blockieren, lindert Schmerz. So wirken kurzzeitige örtliche Betäubungsmittel wie Lidocain und Novocain. Weil diese Anästhetika generell die Natriumkanäle im Umfeld verschließen, unterdrücken sie an der Stelle allerdings zugleich sämtliche anderen Empfindungen. Insgesamt kennt man beim Menschen – und bei Säugetieren – neun verschiedene spannungsabhängige Kanäle für Natriumionen, und jede Sorte öffnet sich bei einer etwas anderen elektrischen Spannung. Weil solche Ionenkanäle jedoch zu allen Nervenzellen des Körpers gehören sowie zu anderen Geweben, darunter Herz

und Gehirn, wäre es lebensgefährlich, sie pauschal zu blockieren. Der ideale Ausweg: gezielt nur diejenigen Ionenkanäle angreifen, die allein bei schmerzsensitiven Zellen vorkommen.

Tatsächlich entdeckten Forscher Ende der 1990er Jahre drei spannungsgesteuerte Natriumkanäle, die nur im peripheren Nervensystem auftreten, nicht im Rückenmark oder Gehirn: Nav1.7, Nav1.8 und Nav1.9 (v für englisch: voltage = Spannung). Alle drei Sorten finden sich vorwiegend auf Nozizeptoren und ein paar anderen für Wahrnehmung zuständigen Neuronen. Sobald man ihre Gene identifiziert hatte, konnte man an Versuchstieren ihre Eigenschaften untersuchen und sie experimentell manipulieren. Und wirklich bestätigten spätere Studien zumindest für Mäuse, dass eine Blockade dieser Kanäle neuropathische Schmerzen zu lindern vermag.

Bereits um das Jahr 2000 galten spannungsempfindliche Natriumkanäle als viel versprechende Zielstrukturen für neue Schmerzmittel. Trotzdem wollten Pharmaunternehmen allein auf Grund von Tierbefunden noch nicht in deren Entwicklung investieren. Vier Schlüsselarbeiten zum Nav1.7-Kanal halfen schließlich



weiter. Wissenschaftler in Peking fanden 2004 bei zwei chinesischen Familien Mutationen im Gen des betreffenden Proteins; Mitglieder dieser Familien leiden an einer erblichen Form von Erythromelalgie. 2005 bestätigten Forscher in den USA, dass diese Mutationen den Nav1.7-Kanal hyperaktiv machen – woraus in dem Fall die heftigen Schmerzen resultieren dürften. Kurz darauf berichteten Londoner Wissenschaftler, eine andere Erkrankung gehe ebenfalls auf einen mutationsbedingt überaktiven 1.7-Kanal zurück, die schwere Schmerzattacken (paroxysmale extreme Schmerzen, englisch PEPD) mit sich bringt, und zwar am After, den Augen und am Kiefer. Und schließlich wiesen Forscher aus Cambridge 2006 nach, dass Menschen jede Schmerzempfindung fehlt, wenn dieser Natriumkanal wegen einer Mutation nicht funktioniert. Das kommt selten vor und ist höchst gefährlich, weil Betroffene Verletzungen nicht spüren.

### **Verdächtige Ionenkanäle in Schmerzrezeptoren**

An einer dieser Studien war Stephan Waxman von der Yale University in New Haven (Connecticut) beteiligt. Er befasst sich mit

seltenen Erbkrankheiten auch deswegen, weil man dabei manchmal Hintergründe von häufigeren erblichen Störungen erkennt. Das war 2012 der Fall, als er zusammen mit niederländischen Kollegen unerklärte Fälle einer Polyneuropathie untersuchte, bei der feine, nicht ummantelte Nervenfasern in den äußeren Extremitäten, oftmals besonders den Füßen, Schaden nehmen und Schmerzen verursachen. Nur bei etwa der Hälfte der Patienten besteht ein erkennbarer Zusammenhang mit Diabetes oder einer anderen Krankheit. Wie nun bei genetischen Untersuchungen herauskam, ist bei fast 30 Prozent der übrigen Betroffenen das Gen für den Nav1.7-Ionenkanal mutiert; weitere neun Prozent weisen einen veränderten Nav1.8-Kanal auf und nochmals drei Prozent einen abweichenden Nav1.9-Kanal. Eine andere Untersuchung ergab, dass bei chronischen Schmerzen infolge von Nervenschäden die Anzahl der Nav1.7-Kanäle in den geschädigten Nerven erhöht ist.

Daraufhin genügten die zahlreichen Befunde den Pharmaunternehmen. Pfizer arbeitet seither an Wirkstoffen, die auf die Ionenkanäle Nav1.7 und Nav1.8 abzielen. Es lässt sich nicht sagen, wann ein solches

neues Schmerzmittel auf dem Markt sein wird. Immerhin werden aber seit 2015 mehrere potenzielle Substanzen an Patienten erprobt, ließ Neil Castle verlauten, der bei Neusentis in Durham (North Carolina) arbeitet, Pfizers Forschungszentrum für Schmerz und Wahrnehmungsstörungen. Das Besondere: Die neuen Präparate zielen nicht wie die älteren, darunter Lidocain, direkt auf die Pore im Ionenkanal – denn diese Tunnel sind bei allen Natriumkanälen fast identisch. Sie erkennen vielmehr eine Region des Moleküls, welche die elektrische Spannung erfasst und sich von Typ zu Typ unterscheidet. Dadurch wirken die Mittel spezifischer, und ihre Anwendung ist hoffentlich sicherer. 2013 gab Castles Arbeitsgruppe die Entdeckung einer chemischen Verbindung bekannt, die speziell den Spannungssensor von Nav1.7 erkennt. Dieses Molekül wirkt laut Castle so selektiv, dass es zumindest nach den bisherigen Tests Herz- und Muskelfunktionen wohl nicht beeinträchtigt.

Mit dem Spannungssensor von Nav1.7 befassen sich in Durham ebenfalls Forscher der Duke University. Sie setzen einen Antikörper, also eine Immunwaffe, darauf an. Bei Mäusen zeigten sie 2014, dass dieser

Antikörper entzündlichen wie auch neuropathischen Schmerz lindert und zudem Juckreiz dämpft, somit in drei Richtungen zu wirken scheint. Vielleicht ließe sich daraus also sogar eine Dreifachwaffe entwickeln. Um speziell diesen Rezeptortyp zu lähmen, eignen sich wohl ebenfalls manche Tiergifte. Auch daran arbeiten Wissenschaftler intensiv.

Aber die Forscher haben bei den Schmerzrezeptoren nicht nur die Natriumkanäle im Visier. Viele interessieren sich besonders für den Ionenkanal TRPV1 (Abkürzung für: transient receptor potential vanilloid), der unter anderem auf Hitze und scharfe Speisen anspricht, etwa das Capsaicin in Chili. Der Name deutet auf so genannte Vanillotoxine hin; das sind schmerzauslösende Spinnengifte. Auch dieser Ionenkanal beschränkt sich weitgehend auf schmerz-sensitive Zellen. Seit David Julius von der University of California in San Francisco und seine Kollegen 1997 das Gen dazu fanden, suchen die Forscher nach Molekülen, die ihn verschließen. Wie Linda Porter von den National Institutes of Health erzählt, lässt sich diese eigentlich so verheißungsvolle Struktur immer noch kaum fassen. Die ersten erprobten Hemm-

## Warum gerade ich?

Die gleichen Erkrankungen oder Verletzungen verursachen längst nicht bei jedem Betroffenen chronische Schmerzen. Nach einer vergleichbaren Rückenverletzung treten sie nur bei etwa drei von zehn Patienten auf. Jeder zweite Diabetiker entwickelt Nervenschäden, aber bei höchstens jedem dritten der Betroffenen sind sie schmerzhaft. Die Hintergründe für diese Diskrepanzen sind noch nicht völlig verstanden. Es dürfte aber drei Hauptursachen geben, die zudem wohl oft zusammenspielen.

**GENETISCHE VERANLAGUNG:** Unsere Schmerzempfindlichkeit ist individuell verschieden. Hierüber bestimmt unter anderem auch die Genausstattung mit. Einzelne Menschen entwickeln schon genetisch bedingt besonders leicht chronische Schmerzen. Ein wichtiger Faktor ist das Geschlecht: Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer.

**ÄUSSERE EINFLÜSSE:** Manche Erlebnisse, Erfahrungen oder Lebensumstände steigern das Risiko. Dazu können körperliche wie seelische Verletzungen und Belastungen gehören. Offenbar verändern sich dadurch manchmal langfristig Aktivitäten von Genen, die in der Schmerzbahn eine Rolle spielen. Das Risiko für chronischen Schmerz nimmt außerdem im Alter zu – wahrscheinlich auch deswegen, weil die Fähigkeit nachlässt, Verletzungen, auch Nervenschäden, zu beheben.

**PERSÖNLICHKEIT:** Bestimmte Wesensmerkmale können ungünstig sein. So ist die Wahrscheinlichkeit für chronischen Schmerz bei Menschen höher, die zu Pessimismus neigen oder die überall Katastrophen wittern. Anscheinend spielen auch Schaltkreise für Motivation und Belohnung im Gehirn eine Rolle.



stoffe hatten untragbare Nebenwirkungen wie Überhitzung des Körpers und eine gefährliche Hitzeunempfindlichkeit.

Dieser Ionenkanal spricht auch auf Säure und entzündungsfördernde Substanzen an. Überhaupt entpuppt er sich als ein komplexer Integrator sensorischer Signale. Das ideale Medikament, meint Julius, würde nur überaktive Kanäle dämpfen, aber die Hitzesensitivität nicht schmälern. Immerhin gelangen Forschern 2013 hoch aufgelöste Bilder von verschiedenen Zuständen von TRPV1. Nun möchten sie einen Wirkstoff finden, der das Molekül nur in dem Zustand angreift, in dem es Schmerz vermittelt.

### **Kontrollverlust im Rückenmark: Wenn Schmerzsignale in die falsche Nervenbahn gelangen**

Gewöhnlich gehören zu neuropathischen Schmerzen drei Phänomene: Überempfindlichkeit gegenüber Schmerzreizen; plötzliche Schmerzattacken quasi aus dem Nichts; und eine so genannte Allodynie, bei der schon eine leichte Berührung heftige Schmerzen verursacht, wie es Jama Bond beim Duschen erlebte. Während abnormes Verhalten von Ionenkanälen die zu hohe

Sensitivität gegen Schmerzreize zu verstehen hilft, setzt die Erklärung der Allodynie an anderer Stelle an. Normalerweise laufen die Signale von Schmerz- und Berührungsreizen über getrennte Nervenbahnen, aber nicht in diesem Fall. Vielmehr kreuzen sich die Signale dann im Rückenmark, so dass Nervenfasern für den Tastsinn die Schmerzbahn aktivieren.

Wie es dazu kommt, haben hauptsächlich Wissenschaftler in Japan und Kanada herausgefunden. Bei Nervenverletzungen, so zeigten Tierstudien, tritt im Rückenmark die Mikroglia in Aktion – eine Zellsorte, die dort wie auch im Gehirn Immunfunktionen wahrnimmt. Auf Signale von ihnen hin stellen die Neurone weniger von einem bestimmten Molekül für den Ionen-transport her, genannt KCC2 (Kalium-Chlorid-Kotransporter 2). Dieses Transportmolekül sorgt für die richtige – sehr empfindliche – Balance von Chloridionen inner- und außerhalb der Zellen bei der Signalerzeugung. Im Rückenmark regeln normalerweise kleine Zwischen- oder Interneurone den Austausch zwischen den Nervenbahnen für Schmerz und denen für andere Empfindungen. So sorgen sie auch dafür, dass eine leichte Berührung die Schmerzbahn

normalerweise nicht miterregt. Mangelt es an dem Transportmolekül, so verursacht die Berührung Pein. Ebenso sind die Interneurone beteiligt, wenn eine kräftige Berührung einen Schmerz kurzzeitig lindert.

2013 entdeckte ein Forscherteam um Yves De Koninck vom Quebec Mental Health Institute eine chemische Verbindung, die den Chloridtransport in den Nervenzellen mittels KCC2 zu deren Außenmembran verstärkt. Offenbar sorgt diese Verbindung dafür, dass nun mehr Chloridionen dorthin wandern. Es gelang damit, die Balance der Chloridionen und die elektrischen Funktionen geschädigter Rückenmarksneurone wiederherzustellen. Bei behandelten Ratten nahm dadurch der neuropathische Schmerz offenbar ab. Zumindest hier hatte der Wirkstoff sogar in hoher Dosierung keine Nebenwirkungen. Bis 2015 gab es dazu zwar nur Tierstudien, doch erfreulicherweise beeinflusst diese Substanz laut De Koninck nur Zellen mit Transportermangel. Das heißt, normal funktionierende Neurone bleiben unberührt; sie werden also nicht überaktiv. Bei der Suche nach einem neuen Schmerzmittel kommt es jetzt darauf an, den Transportprozess von KCC2 an die Zelloberflä-

che und die daran beteiligten Kontrollinstanzen noch besser zu verstehen.

### **Aussicht auf personalisierte Schmerztherapie**

Die Medizin der Zukunft wird nach Ansicht der meisten Forscher personalisiert sein. Das bedeutet, die individuellen Gene und das jeweilige Ansprechen auf spezifische Arzneimittel und Therapien bestimmen über Behandlungen sowie vorbeugende Maßnahmen. Für chronische Schmerzen wird dergleichen allerdings erst vage sichtbar. »Wie gern würden wir jedem Patienten genau sagen können, was bei ihm speziell schiefgelaufen ist. Und ihm dann genau das Medikament geben, das ihm hilft«, sagt der Neurologe David Bennett von der University of Oxford. So lange bleibt selbst in den besten Schmerzzentren oft nicht viel anderes übrig, als verschiedene Therapien auszuprobieren.

Dennoch – Menschen mit seltenen Mutationen der Gene von spannungsgesteuerten Natriumionenkanälen ebnen bereits den Weg zu einer individualisierten Schmerztherapie. Zum Beispiel hilft manchen Schmerzpatienten das Antiepileptikum Carbamazepin. Bei den meisten Eryth-

romelalgikern mit erblich verändertem Nav1.7-Kanal wirkt es jedoch nicht. Aber das zugehörige Gen kann auf sehr verschiedene Weise mutiert sein, und den Angehörigen einer betroffenen Familie bringt das Medikament deutliche Linderung. Als Waxman und sein Kollege Sulayman Dib-Hajj, der ebenfalls in Yale forscht, die molekulare Struktur und Funktion dieses einen mutierten Kanals untersuchten, erkannten sie, wie der Wirkstoff die Überaktivität in dem Fall dämpft. Und daraus konnten sie erschließen, bei welcher anderen speziellen Mutation das Mittel auch wirken müsste. Völlig unrealistisch, so Waxman, sei eine individualisierte Schmerztherapie also nicht.

Bei Jama Bond verschwanden die Schmerzen plötzlich direkt vor der Geburt ihres Sohns. Das Kind kam ein paar Wochen zu früh zur Welt, war aber gesund. Für seine Lungenreifung hatte man der Mutter Steroide verabreicht. »Mitten in der Nacht wurde ich wach, und die Füße taten mir nicht weh, zum ersten Mal seit vielen Monaten«, erzählt sie. Auch die Fachleute konnten das nicht erklären. Die Symptome kehrten später zwar wieder, aber längst nicht so stark wie früher. »Wenn ich länger auf den Beinen bin, tut es weh. Aber ich komme zu-

recht, ganz ohne Medikamente, das ist wirklich toll. Natürlich wünsche ich mir, völlig geheilt zu werden.« Das erhoffen sich auch die Schmerzforscher für diese Frau und ihre vielen Leidensgenossen. ↩

(Spektrum der Wissenschaft, Oktober 2015)

Denk, F. et al.: Pain Vulnerability: A Neurobiological Perspective. In: Nature Neuroscience 17, S. 192–200, 2014

Diochot, S. et al.: Black Mamba Venom Peptides Target Acid-Sensing Ion Channels to Abolish Pain. In: Nature 490, S. 552–555, 2012

Waxman, S. G., Zamponi, G. W.: Regulating Excitability of Peripheral Afferents: Emerging Ion Channel Targets. In: Nature Neuroscience 17, S. 153–163, 2014

Yang, S.: Discovery of a Selective Nav1.7 Inhibitor from Centipede Venom with Analgesic Efficacy Exceeding Morphine in Rodent Pain Models.

In: Proceedings of the National Academy of Sciences USA 110, S. 1534–1539, 2013



# Dem Schmerz den Stachel nehmen

von Mark Peplow

Tiergifte könnten eine Alternative zu Opiaten sein.

**E**inen Hundertfüßer zu melken, ist nicht so einfach. Der Biochemiker Glen King von der University of Queensland in Brisbane (Australien) fixiert das Tier mit elastischen Schnüren. Dann greift er dessen Zangen mit elektrischen Pinzetten und legt eine Spannung an. Prompt gibt das Exemplar Gift ab. Solche Tröpfchen könnten zu einer neuen Gruppe schmerzstillender Medikamente führen, denn Tiergifte setzen sich oft aus vielen Substanzen zusammen und enthalten häufig Stoffe, die Nerven betäuben. King zählt zu den führenden Forschern, die Tausendfüßer, Spinnen, Schnecken und viele weitere giftige Kreaturen auf neue Analgetika hin untersuchen. 400 verschiedene Typen von Tiergiften hat er in seinem Labor.



Schon lange wünscht sich die Pharmazie Schmerzmittel, die suchtfördernde Substanzen wie Morphin ersetzen. Doch die Entwicklung von Molekülen, die nur am gewünschten Ort oder bei der angepeilten Struktur wirken, gestaltet sich schwierig. Genau solche speziellen Eigenschaften

## SKOLOPENDER

**Der Biss dieses Skolopenders oder Riesenläufers *Scolopendra subspinipes* ist sehr schmerzhaft. Eine Komponente im Gift verhindert die Signalerzeugung bestimmter Nervenzellen, schadet sonst aber nicht. Der 20 Zentimeter lange Hundertfüßer lebt in Südostasien.**

besitzen aber verschiedene Bestandteile von Tiergiften. Viele Forscher dieses Gebiets zielen auf Natriumionenkanäle in Zellmembranen ab, die zur Signalerzeugung wichtig sind. Für Schmerzreize empfindliche Sinnesnervenzellen sind damit reich bestückt. Wenn man zum Beispiel den Kanaltyp Nav1.7 blockiert, entsteht kein Schmerzsignal.

Einzelne Komponenten von Tiergiften passen mit ihrer Gestalt und chemischen Aktivität genau an die Stelle des Ionenkanals, die als Spannungssensor fungiert. Sie bewirken, dass sich der Kanal schließt beziehungsweise erst gar nicht öffnet. Im Gift des Hundertfüßers *Scolopendra subspiniipes mutilans* fand King eine Substanz – m-SLPTX-Ssm6a –, die nur den Nav1.7-Kanal offenbar so gezielt außer Gefecht setzt wie bisher kein anderes bekanntes Molekül. An sich tut der Biss dieses Skolopenders richtig weh, und das Gift kann sogar lebensgefährlich sein. Doch die besagte Komponente hat den gegenteiligen Effekt: Bei verletzten Mäusen betäubt sie Schmerzen besser als Morphin. Sie dämpft aber nicht Blutdruck, Herzschlag und motorische Funktionen, beeinträchtigt also nicht wie Opiate das Zentralnervensystem.

Als Kings Arbeitsgruppe das Molekül allerdings synthetisch nachbaute und erprobte, wirkte dieses lange nicht so gut. King vermutet, dass ihr ursprüngliches Präparat Spuren eines weiteren Wirkstoffs aufwies – den es nun zu finden gilt. Auch Schlangengift enthält Verbindungen, die Ionenkanäle selektiv hemmen. Die Pharmakologin Anne Baron vom Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire in Valbonne (Frankreich) hat mit ihren Kollegen zwei schmerzstillende Moleküle aus dem tödlichen Gift der Schwarzen Mamba isoliert. »Wir stehen kurz vor der klinischen Erprobung«, berichtet sie. »An Nagern haben wir bereits eine Menge viel versprechende Toxizitätstests durchgeführt.«

Die Mambalgine genannten Moleküle blockieren bestimmte Ionenkanäle von Nervenzellen in der Haut, die auf Säure ansprechen und ebenfalls bei der Erzeugung von Schmerzsignalen mitwirken. Die meisten anderen Ionenkanäle werden von den Mambalginen nicht beeinträchtigt, was erklären dürfte, wieso bei Mäusen keine Nebeneffekte zu erkennen waren. Wenn Tiergifte in Tablettenform verabreicht werden sollen, müssen sie dem Abbau im Verdauungstrakt trotzen, erläutert David Craik,

der ebenfalls als Biochemiker an der University of Queensland forscht. Vor zehn Jahren kam Ziconotid (Prialt) auf den Markt. Das Medikament wird nach dem Vorbild einer Substanz im Gift der Kegelschnecke *Conus magus* hergestellt. Es muss allerdings vorsichtig und langsam direkt in die Rückenmarksflüssigkeit injiziert werden.

Darum verändert Craik nun schmerzstillende Gifte einer anderen Kegelschnecke, *Conus victoriae*. Er möchte die Aminosäureketten zu Ringen formen, die stabiler sind, weil Enzyme keine Enden abschneiden können. Solche Ringe gab er Ratten zu fressen, und das Präparat – cVc1.1 – erwies sich gegen neuropathischen Schmerz als 100-mal so wirksam wie das derzeit gängige Mittel Gabapentin. Vor Kurzem stellte Craik fünf weitere ringförmige Conotoxine vor, die nach ersten Studien ebenfalls viel versprechend sind.

Bei zehntausenden giftigen Tierarten halten die Forscher es nur für eine Frage der Zeit, bis sie ein ideales Schmerzmittel entdeckt haben werden, das sich zudem gut in größerer Menge produzieren lässt. Die Experten würden gegenwärtig vielleicht erst ein Prozent der Stoffe in Tiergiften kennen, schätzt Anne Baron. ↪



MEDIKAMENTENWIRKUNG

# Der **Placeboeffekt** wird immer stärker

von Jan Osterkamp

Eine überraschend immer stärkere Wirkung von Scheinmedikamenten macht Forschern Sorgen: Was für Patienten gut klingt, verhindert womöglich bessere Schmerzmittel.





**E**in verblüffender Trend scheint sich in Forschungsdaten zu medizinischen Studien der letzten Jahre zu bestätigen: Offenbar wirken bei klinischen Studien zumindest in den USA Placebos – also inhaltslose Scheinmedikamente – immer besser gegen Schmerzen. Das könnte womöglich bedeuten, dass die Wirksamkeit der neuen Schmerzmittel, die in diesen Versuchen zum Vergleich ebenfalls getestet wurden, immer schlechter einzuschätzen ist. Diese Interpretation ist bisher zwar nicht belegt und schwer zu überprüfen, macht aber vor allem Pharmaforschern Sorgen, die intensiv nach neuen, wirksameren Medikamenten suchen.

Wie Medizinstatistiker bereits in Studien von 2009 und 2011 aus Daten herausgelesen haben, schlugen in klinischen Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva und Antipsychotika schon die eingesetzten Placebos so gut an, dass dies die Einschätzung der Wirkung von Testmedikamenten deutlich erschwerte. Eine ähnliche Auswertung haben nun Jeffrey Mogil von der McGill University in Montreal und seine Kollegen vorgenommen, um die Wirksamkeit von Placebos und neuen

Schmerzmitteln zu vergleichen. Dafür analysierten sie 84 klinische Studien über Medikamente gegen chronische Neuropathien nochmals, die zwischen 1990 und 2013 durchgeführt worden waren. Ihre Schlussfolgerung: Auch bei Schmerzmitteltests wirken Placebos eher zu gut.

Was für Patienten verheißungsvoll klingt, sorgt in der Schmerzmittelentwicklung allerdings für Probleme. Das Ergebnis »hat uns ziemlich aus den Socken gehauen«, meint Mogil. Tatsächlich wirken die Scheinmedikamente häufig ähnlich gut wie die neuen experimentellen Schmerzmittel, gegen die sie in den Versuchen antraten. Vielleicht verstärkt sich dieser Trend gerade bei länger andauernden Studien, vermutet Mogil: Im Lauf der Zeit würden die Probanden unter dem Einfluss des Placebos spüren, dass dieses wirke, was den Effekt dann verstärke.

Das könnte auch erklären, warum die Wirksamkeit von Placebos in vielen Studien in den letzten Jahrzehnten zuzunehmen scheint: In den USA, wo alle neu analysierten Studien durchgeführt wurden, nahm über die Jahre die Dauer der einzelnen Studien immer mehr zu. Passend dazu zeigt sich seit 1996 eine zunehmende Wirk-

samkeit von Placebos, nicht aber von neuen Medikamenten: Wenn man die Selbstauskunft der an Studien teilnehmenden Patienten auswertet, werden die Wirkungen allmählich ähnlicher. Auch dies könnte am Ende ein Grund dafür sein, dass in den letzten Jahren immer weniger neue Schmerzmittel entwickelt werden, obwohl Pharmafirmen wie Patienten daran großes Interesse haben.

Mogil und Kollegen möchten den Zusammenhang weiter untersuchen. Zu viel sei bei Placeboeffekten noch ungeklärt – etwa, wie sich die Placebowirkung und die Wirkung eines neu entwickelten Medikaments gegenseitig beeinflussen. Spannend sei auch, dass die Beobachtung der immer besseren Wirkung von Placebos bisher nur in US-Studien zu erkennen ist. Hier hat man aber in den letzten Jahren vor allem Placebos eingesetzt, die optisch zunehmend auffällig gestaltet waren. Schon das erklärt vielleicht, warum sie immer besser wirkten. Auch dies näher zu untersuchen, könnte Schmerzpatienten in Zukunft helfen. ↩

(Spektrum.de, 7. Oktober 2015)



# Clusterkopfschmerz

## Ein Netzwerk voller Schmerz

von Steffen Nägele, Mark Obermann und Hans-Christoph Diener

Eine seltene Kopfschmerzart traktiert die Betroffenen nur zu bestimmten Tages- und Jahreszeiten. Bei der Suche nach den Ursachen stießen Forscher auf ein Ungleichgewicht im neuronalen Netzwerk.



**A**ch, nicht schon wieder!«, seufzt Franziska Schönlein im Halbschlaf. Ihr Mann läuft schon zum zweiten Mal diese Nacht durchs Schlafzimmer, unruhig und schmerzgeplagt. Bereits seit 16 Jahren hat Bernd mit unerträglichen Kopf- und Gesichtsschmerzen zu kämpfen. Ungefähr einmal im Jahr suchen ihn die Attacken heim – meistens im Herbst, manchmal auch im Frühjahr. Eine Zeit lang waren die Anfälle ausgeblieben, daher hatte sich das Ehepaar schon Hoffnung auf ein Ende der Qualen gemacht. Doch nun sind sie wieder da.

Eine Woche später kommen die beiden zu uns ins Kopfschmerzzentrum an der Essener Uniklinik, um dem seltsamen Leiden endlich auf den Grund zu gehen. »Die Schmerzen dauern für gewöhnlich eine bis anderthalb Stunden an«, berichtet Bernd Schönlein. »Jede Nacht – manchmal bis zu viermal!« In den Phasen mit den Schmerzattacken, die rund sechs bis acht Wochen anhielten, sei er zu fast nichts zu gebrauchen.

Bei ihm treten die Schmerzen ausschließlich auf der linken Seite hinter dem Auge auf, er empfindet sie als stechend-

brennend. »Es ist, wie wenn jemand mit einem glühenden Messer im Auge herumstochert«, sagt er. Das Auge sei während der Anfälle gerötet, es träne, und die Nase laufe »wie verrückt«.

Die Diagnose ist eindeutig. Bernd Schönlein zeigt die typischen Symptome des Clusterkopfschmerzes, einer seltenen Kopfschmerzerkrankung. Schätzungsweise 160 000 Menschen in Deutschland sind davon betroffen. Die Mehrzahl von ihnen leidet an einer episodischen Variante, die der Krankheit ihren Namen eingebracht hat. Denn »Cluster« (zu Deutsch: Gruppe oder Haufen) bezieht sich auf die Eigenart dieser Kopfschmerzen, in regelmäßigen Abständen stark gehäuft aufzutreten. Phasen von Wochen bis Monaten mit heftigen Schmerzen wechseln sich mit anfallsfreien Perioden ab. Von einem chronischen Verlauf der Erkrankung spricht man hingegen, wenn die Attacken nie länger als einen Monat ausbleiben.

Schon seit einer Weile ist bekannt, dass die Clusterepisoden vor allem im Frühjahr und im Herbst vorkommen. Die Anfälle treten dann meist nach dem Einschlafen und in den frühen Morgenstunden auf. Manche Patienten können regelrecht die

#### AUF EINEN BLICK

## Ein seltenes Leiden

- 1 Der äußerst qualvolle Clusterkopfschmerz tritt in wiederkehrenden Episoden auf. Phasen von Wochen bis Monaten mit häufigen Schmerzattacken wechseln sich mit beschwerdefreien Perioden ab.
- 2 Bei den Betroffenen findet sich eine Reihe von strukturellen Veränderungen der grauen Substanz im Gehirn. Diese können sich aber wieder zurückbilden und sind vermutlich nur eine Folge der Schmerzen.
- 3 Als Ursache des Kopfschmerzes vermuten Forscher, dass das komplexe Netzwerk aus vegetativem und schmerzverarbeitendem Nervensystem aus dem Gleichgewicht geraten ist.



Uhr nach dem ungebetenen Begleiter stellen. Fast alle verspüren die Kopf- und Gesichtsschmerzen einseitig, besonders hinter dem Auge.

Die Erkrankung gehört wie die Migräne und der Spannungskopfschmerz zu den so genannten primären Kopfschmerzarten. Bei diesen stellt der Schmerz kein Symptom einer Krankheit dar, sondern gilt als eigenständiges Leiden. Zudem zählt der Clusterkopfschmerz zu den »trigeminoautonomen« Kopf- und Gesichtsschmerzen. Denn zum einen sitzt er im Versorgungsgebiet des Trigeminusnervs, der unter anderem für Empfindungen im Gesicht verantwortlich ist. Zum anderen macht sich das autonome Nervensystem (auch vegetatives Nervensystem genannt), das wir willentlich nicht beeinflussen können, in den Anzeichen der Erkrankung bemerkbar: Das Auge auf der betroffenen Körperseite trânt, das Lid hängt herab, und die Pupille ist verengt. Hinzu kommen eine laufende Nase und starkes Schwitzen auf der Stirn und im Gesicht, ebenfalls streng einseitig. Auch migräneähnliche Symptome können auftreten, wie Lärm- oder Lichtscheue und Übelkeit. Typisch ist das unruhige nächtliche Umherlaufen, mit dem sich die Betrof-



FOTOLIA / PSDSIGN1

fenen von den immensen Schmerzen abzulenken versuchen.

Der Clusterkopfschmerz ist für die Patienten extrem belastend. Auf Grund ihrer Seltenheit wird die Erkrankung oft erst nach Jahren erkannt oder häufig als Trigeminusneuralgie oder Migräne falsch diagnostiziert. Ein Viertel der Patienten mit

## KOPFSCHMERZEN

**Der Clusterkopfschmerz äußert sich in intensiven Schmerzen, die nur auf einer Gesichtseite auftreten.**

chronischem Clusterkopfschmerz geht vorzeitig in Rente, mehr als die Hälfte leidet an

# Ansatzpunkte der Neuromodulation

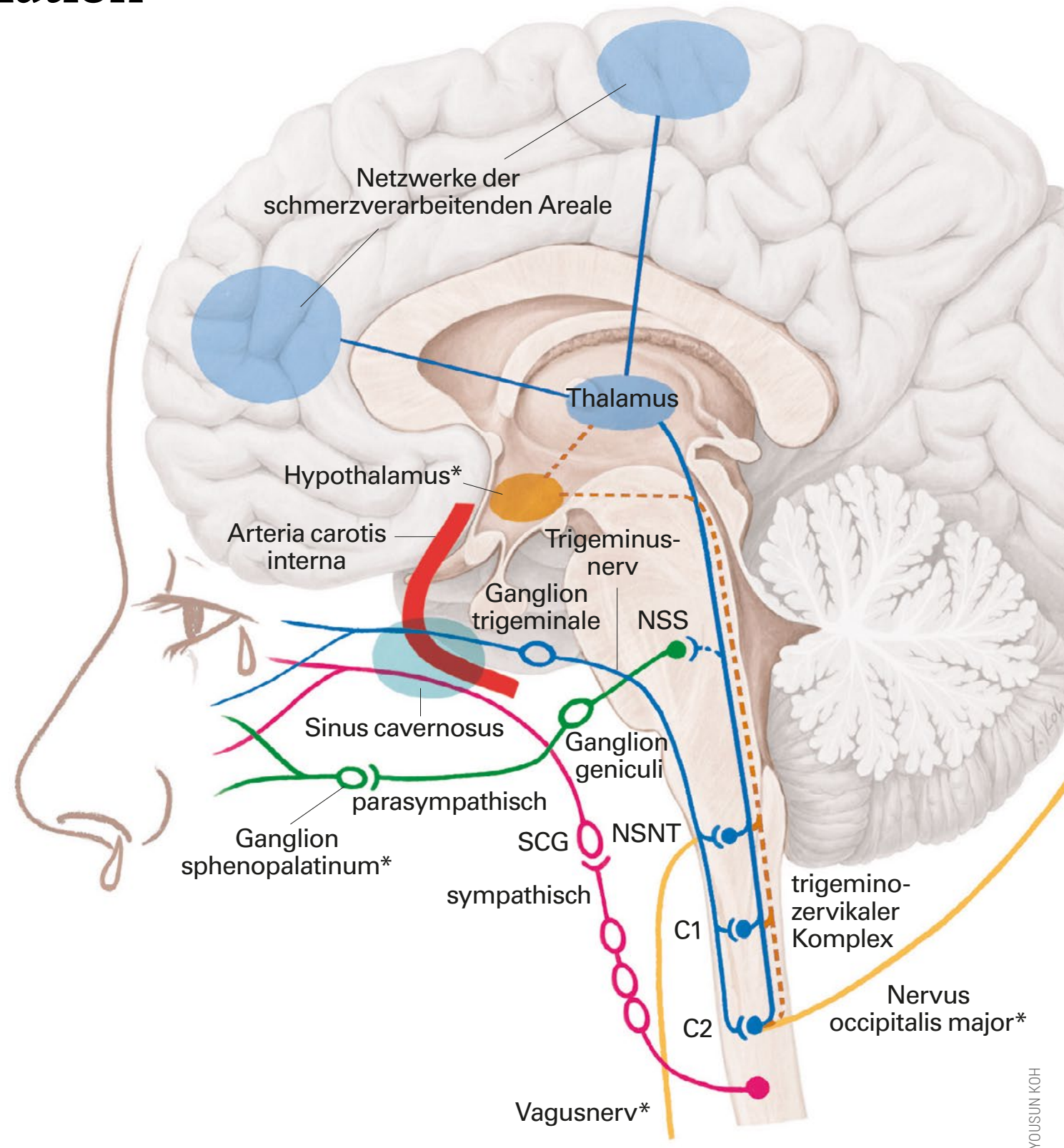
Ursächlich für den Clusterkopfschmerz scheint ein Ungleichgewicht im komplexen Netzwerk des vegetativen und schmerzverarbeitenden Nervensystems zu sein. Daran sind mehrere Strukturen beteiligt.

**Schmerzverarbeitendes Netzwerk:** Die Schmerzfasern (blau) aus Kopf und Hals erreichen über den trigeminozervikalen Komplex (TK) den Thalamus und anschließend die schmerzverarbeitenden Hirnrindenareale. Erst wenn sie aktiviert werden, empfinden wir Schmerzen. Bei einer Funktionsstörung in diesem Netzwerk kann jedoch auch ohne erkennbaren Auslöser eine starke Aktivierung auftreten.

**Vegetatives Nervensystem (grün/pink):** Ist der Trigeminiervusnerv erregt, führt das über einen Reflex dazu, dass mittels des Ganglion sphenopalatinum das parasympathische Nervensystem aktiviert wird. Dies löst die Begleitsymptome des Clusterkopfschmerzes aus wie das gerötete und tränende Auge oder das Laufen der Nase. Eine Störung im Sinus cavernosus ist ebenfalls wahrscheinlich.

**Zentralnervöse Konvergenz:** Die beiden Netzwerke unterhalten Verbindungen ins zentrale Nervensystem. Das schmerzverarbeitende Netzwerk (inklusive des Hypothalamus) ist eng mit tiefer gelegenen Hirnstrukturen verbunden. Der Hypothalamus scheint als zentraler Taktgeber unseres Körpers für tages- und jahreszeitliche Schwankungen der Symptome verantwortlich zu sein.

Lancet 366, S. 833–845, 2005 Die durch \* gekennzeichneten Strukturen sind Angriffspunkte der verschiedenen Therapien, die mit Neuromodulation arbeiten.





Depressionen. Wegen seiner Intensität ist der Clusterkopfschmerz auch als Suizidkopfschmerz bekannt. Tatsächlich wurde bereits jeder vierte Erkrankte mit chronischem Verlauf von Selbstmordgedanken geplagt, wie Forscher um Tim Jürgens vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2011 herausfanden. Die Ursachen des Schmerzes bereiten Wissenschaftlern selbst Kopfzerbrechen. Denn über die biologischen Grundlagen wird trotz jahrelanger Forschung immer noch kontrovers diskutiert. Jedes Modell darüber, wie die Erkrankung entsteht, muss ihre drei Hauptkennzeichen erklären können: den Ort des Schmerzes, die ausgeprägte tages- und jahreszeitliche Rhythmik sowie die trigemino-autonomen Begleitsymptome wie zum Beispiel das Tränen des Auges.

Verschiedene Teile des Nervensystems kommen als Ursprung der Attacken in Betracht. Das erste typische Merkmal der Erkrankung ist, dass der Schmerz hinter einem Auge und um dieses herum auftritt. Daher liegt die Vermutung nahe, dass der Kopfschmerz auch hier entsteht. Zunächst glaubten Wissenschaftler, eine Gefäßentzündung im Sinus cavernosus könne schuld an der Misere sein. Dabei handelt es

sich um ein Blutgefäß an der vorderen Schädelbasis, über das Blut aus dem Gehirn abfließt. Es sitzt hinter der Augenhöhle und hat unmittelbaren Kontakt zu mehreren Hirnnerven.

Dieser Verdacht schien zunächst gut begründet. Studien mit bildgebenden Verfahren zeigten, dass es während einer Clusterattacke an dieser Stelle zu Gefäßerweiterungen kommt. Zudem unterhält der Sinus cavernosus Verbindungen zu anderen neuroanatomischen Systemen wie dem parasympathischen Nervensystem, das auch zum vegetativen Nervensystem gehört. Eine Überfunktion dieses Systems führt beispielsweise zum Tränen der Augen und anderen charakteristischen Symptomen.

### **Mysteriöser Rhythmus**

Es gibt allerdings einen Haken: Das für die Erkrankung ebenfalls typische Auftreten zu bestimmten Tages- und Jahreszeiten muss im Gehirn entstehen, denn nur hier gibt es Zellen, die dem Körper als Takt- oder Zeitgeber dienen. Daher begannen Forscher damit, das Zentralnervensystem stärker ins Visier zu nehmen. Die Schmerzverarbeitung im Gehirn ist eine komplizierte Angelegenheit, an der eine ganze Reihe von

Hirnstrukturen mitwirkt. Viele Betroffene wie Bernd Schönlein können zwar präzise angeben, wo sie den Schmerz spüren – doch selbst dann gibt es im Gehirn keinen einzelnen korrespondierenden Ort.

Vielmehr geht jeglicher Schmerz, den wir empfinden, auf das Konto eines Geflechts von Hirnregionen, das auch als schmerzverarbeitendes Netzwerk bezeichnet wird. Dazu gehört etwa der Hypothalamus. Er galt unter Forschern eine Zeit lang als der zentrale Motor des Clusterkopfschmerzes. Als Teil des Zwischenhirns und wichtigste Steuerzentrale des autonomen Nervensystems reguliert der Hypothalamus unwillkürliche Körperprozesse wie Hunger, Durst und Sexualverhalten. Vor allem aber beheimatet er unsere »innere Uhr« – hier entstehen biologische Rhythmen, die sich an Tages- oder Jahreszeiten orientieren, wie der Schlaf-wach-Rhythmus.

Eine Fehlfunktion dieser Struktur könnte daher die ganz eigene Regelmäßigkeit der Erkrankung und viele der Begleitsymptome erklären. Außerdem unterhält der Hypothalamus viele Verbindungen zum schmerzverarbeitenden Nervensystem. Folglich erschien es nur logisch, ihn als Ausgangspunkt der quälenden Attacken zu betrachten.



Zusätzlichen Auftrieb erhielt diese Theorie durch die Pionierarbeit eines Forscherteams um den Neurologen Arne May, der heute am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf arbeitet: 1999 nahmen die Wissenschaftler mit Hilfe der Magnetresonanztomografie (MRT) die graue Hirnsubstanz unter die Lupe. Sie enthält die Zellkörper unserer Neurone, während die weiße Substanz aus den Nervenfortsätzen besteht. Verglichen mit gesunden Probanden erwies sich bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz lediglich das Volumen der grauen Substanz einer einzelnen Struktur als vergrößert: des Hypothalamus.

Doch in späteren Studien mit ähnlichen Methoden ließ sich dieser Befund nicht bestätigen. Das zeigt eine Übersichtsarbeit von 2014, in der zwei von uns (Steffen Nägele und Mark Obermann) zusammen mit Dagny Holle die Ergebnisse mehrerer Fachartikel zusammenfassten. Wie bei anderen Schmerz- und Kopfschmerzkrankungen offenbaren sich vielmehr strukturelle Veränderungen der grauen Substanz in ganz verschiedenen Arealen des Schmerznetzwerks.

Im selben Jahr fiel uns aber noch etwas auf. Die Änderungen der grauen Substanz

sind offenbar dynamisch. Wir hatten per MRT mehr als 90 Patienten mit verschiedenen Verläufen der Erkrankung untersucht. Sie litten entweder an chronischem Clusterkopfschmerz oder an der episodischen Variante, wobei manche gerade eine Episode durchlitten und andere nicht. Die Ergebnisse verglichen wir mit denen von gesunden Kontrollpersonen.

Die Gruppen unterschieden sich deutlich: Bei den Patienten mit chronischem Verlauf konnten wir in verschiedenen Hirnarealen einen Rückgang der grauen Substanz beobachten. Im Gehirn von Probanden mit episodischem Verlauf hingegen waren manche Regionen des schmerzverarbeitenden Netzwerks vergrößert, und wenn die Betroffenen akut unter Attacken litten, sogar noch ausgeprägter. Die Dynamik der Erkrankung spiegelt sich also auch in der veränderten Architektur des Gehirns während der unterschiedlichen Phasen wider.

Anhand solcher Erkenntnisse, die mit bildgebenden Verfahren gewonnen wurden, lässt sich allerdings nicht sicher sagen, ob die Hirnveränderungen die Ursache oder vielmehr die Folge der Erkrankung und der damit verbundenen Schmerzen sind. Wie wir vermuten, passt sich das Ge-

## Das Nervensystem

**UNSER NERVENSYSTEM** besteht aus zwei Teilen: Das somatische oder willkürliche Nervensystem liefert über die Sinnesorgane Informationen aus der Umwelt und ermöglicht die willentliche Steuerung der Muskulatur. Das autonome oder vegetative Nervensystem dagegen reguliert unbewusste, automatisch ablaufende Vorgänge im Körper. Es wird weiter unterteilt in das sympathische Nervensystem, das der Bereitstellung von Energie dient und die Aktionsbereitschaft steigert, und das parasympathische Nervensystem, das Energiereserven auffüllt und für die Erholung des Organismus zuständig ist.

hirn an wechselnde Schmerzreize an. Ein solcher Prozess ließ sich bereits experimentell nachweisen, denn ein im Labor erzeugter Schmerz kann ebenfalls zu einer strukturellen Änderung des Gehirns führen, wie Forscher um Arne May 2008 herausfanden. Sie hatten untersucht, wie sich das Gehirn von gesunden Probanden über ein Jahr hinweg veränderte. Im Lauf des Jahres verabreichten sie den Versuchspersonen immer wieder Schmerzreize, jeweils



acht Tage am Stück. Ergebnis: Die graue Substanz im schmerzverarbeitenden Netzwerk, etwa im somatosensorischen Kortex, nahm während der Schmerzphasen an Volumen zu. Diese Änderungen gingen wieder zurück, nachdem die unangenehmen Reize aufgehört hatten.

Welche genauen Mechanismen hinter dem Umbau der grauen Substanz stecken, ist aber noch unklar. Zunächst dachte man, ein Rückgang des Hirnvolumens bedeute zwangsläufig, dass die betreffenden Nervenzellen unwiederbringlich verloren sind. Doch diese Annahme gilt inzwischen als widerlegt, denn nach dem Ende des Schmerzes wird das vorherige Volumen wiederhergestellt. Wir gehen daher inzwischen davon aus, dass mit dem Clusterkopfschmerz zwar tatsächlich strukturelle Veränderungen im Gehirn auftreten – sie sind aber dynamisch und zumindest prinzipiell umkehrbar.

Wie entsteht also der Clusterkopfschmerz, wenn auch strukturelle Veränderungen im

#### **DANIEL RADCLIFFE**

**Prominenter Patient: Auch Harry-Potter-Darsteller Daniel Radcliffe leidet unter Clusterkopfschmerz.**

Gehirn als Auslöser eher unwahrscheinlich sind? Viele Forscher vermuten mittlerweile, dass die Erkrankung aus einem Ungleichgewicht des fein ausbalancierten Netzwerks von vegetativem und schmerzverarbeitendem Nervensystem resultiert. Grundsätzlich ist eine solche Netzwerkstörung schwieriger zu verstehen als die Fehlfunktion einer einzelnen Struktur. Denn es lassen sich zwar die einzelnen Beteiligten und ihr Zusammenspiel untersuchen, ein klarer Startpunkt in einem der beiden Systeme findet sich jedoch nur selten.

Die Schmerzfasern aus dem Kopf- und Halsbereich erreichen über eine Zwischenstation den Thalamus. Er gilt als »Tor zum Bewusstsein«, da seine Kerne Durchgangstationen für sämtliche Informationen bilden, die aus dem Körper in die Großhirnrinde gelangen. Dort werden die schmerzverarbeitenden Areale aktiviert – erst das führt dazu, dass wir bewusst Schmerz empfinden. Normalerweise bedarf es dafür eines ausreichend starken Reizes wie beispielsweise einer Schnittverletzung. Im Fall einer Funktionsstörung in diesem Netzwerk, wie sie vermutlich beim Clusterkopfschmerz vorliegt, kann es aber auch ohne einen solchen Reiz zur Übererregung

des Systems kommen. Wird dadurch etwa der Trigeminusnerv aktiviert, führt das über einen Reflex – den so genannten trigeminoparasympathischen Reflex – zur Erregung des parasympathischen Systems und somit zu Begleitsymptomen wie Augentränen und laufender Nase, ohne einen äußeren Anlass dafür. Daran ist ebenfalls der Sinus cavernosus beteiligt, den Forscher schon früh beim Clusterkopfschmerz im Visier hatten.

Das schmerzverarbeitende Netzwerk ist außerdem eng mit den Hirnarealen verbunden, die vegetative Funktionen steuern. Hier ist vor allem der Hypothalamus zu nennen, der als zentraler Taktgeber un-

seres Körpers offenbar für die tages- und jahreszeitliche Rhythmik der Erkrankung verantwortlich ist. 2009 stellten Forscher um den italienischen Neurologen Nicola Morelli mittels funktioneller Magnetresonanztomografie fest, dass der Hypothalamus von Patienten während einer Attacke im Vergleich zu schmerzfreien Momenten sehr aktiv war.

### **Neuronale Stellschrauben**

Auch wenn die Ursachen des Clusterkopfschmerzes noch nicht genau bekannt sind, setzen bereits einige Therapien erfolgreich an den vermuteten Stellschrauben an. Bei der so genannten Neuromodulation etwa

## **Der Clusterkopfschmerz in Zahlen**

In Deutschland leiden rund 160 000 Menschen am Clusterkopfschmerz. Die starken Schmerzen setzen oft unvermittelt ein. Bei 50 Prozent der Patienten triggert Alkohol eine Attacke; die meisten davon reagieren zum Beispiel auf Rotwein. Männer sind etwa dreimal so oft betroffen wie Frauen. Die Erkrankung tritt im Schnitt mit 30 Jahren das erste Mal auf, kann aber auch in der Kindheit oder im Rentenalter beginnen. Bei bis zu zwölf Prozent der Patienten geht eine episodische in die chronische Verlaufsform über. Oft besteht die Krankheit jahrzehntelang und bessert sich erst im höheren Alter. Bei knapp jedem Zehnten gibt es weitere Patienten in der Familie – offenbar spielt also die genetische Veranlagung ebenfalls eine Rolle.



wird gezielt die Weitergabe von Nervenimpulsen verhindert, die das Gehirn als Schmerz verarbeitet. Dabei gibt es verschiedene Angriffspunkte. Bei den Clusteranfällen ist, wie erläutert, das parasympathische System überaktiv. Seine Fasern laufen unter anderem vom Hirnstamm zum Ganglion sphenopalatinum, einem Nervenknäuel, der hinter dem Wangenknochen liegt. Eine Variante der Neuromodulation setzt genau hier an, um die Schmerzweiterleitung zu blockieren.

Zu diesem Zweck wird ein Nervenstimulator in die Mundschleimhaut implantiert: ein kleines Gerät, aus dem die Elektrode als dünner, ummantelter Draht herausragt. Die Spitze der Elektrode wird an das Ganglion sphenopalatinum geschoben. Bei Bedarf löst der Patient über ein externes Gerät – ähnlich einem Smartphone – die Stimulation aus, indem er es an die Wange hält. Die Schmerzen lassen dann oftmals nach. Weitere Ansatzpunkte für eine solche Neuromodulation sind der Okzipitalnerv oder der Vagusnerv. Das Verfahren hilft sowohl gegen akute Attacken als auch zur Vorbeugung von Schmerzanfällen – allerdings nicht bei jedem Betroffenen. Überhaupt kommt ein solcher invasiver Ansatz

eher für Patienten in Frage, die schlecht oder gar nicht auf herkömmliche Behandlungen ansprechen.

Bei Bernd Schönlein war eine solche Prozedur glücklicherweise nicht nötig. Für seine Therapie setzten wir auf zwei schon länger erprobte Methoden. Bei akuten Schmerzen atmet er über eine Gesichtsmaske 15 bis 20 Minuten lang Sauerstoff ein. Diese Behandlung lindert bei rund 70 Prozent der Patienten die Beschwerden meist schon innerhalb der ersten Minuten. Auf Grund des geringen Risikos für Nebenwirkungen sollte die Therapie zuerst ausprobiert werden. Als Alternative haben wir Bernd Schönlein ein Rezept für ein nasal anzuwendendes Medikament ausgestellt. Diesen Wirkstoff – Zolmitriptan – kann er einsetzen, wenn der Sauerstoff nicht hilft oder er das Inhaliergerät nicht griffbereit hat.

Zusätzlich versuchten wir mit Hilfe einer vorbeugenden medikamentösen Therapie, nämlich Kortison in Kombination mit dem Kalziumkanalblocker Verapamil, die Häufigkeit und Intensität der Attacken zu mindern. Dabei wird Kortison, dessen Wirksamkeit aktuell in einer deutschlandweit von uns durchgeführten Studie evaluiert wird, über einige Tage als überbrücken-

de Medikation genutzt, während Verapamil langsam bis zur ausreichenden Stärke eingestellt wird. Bei vielen Patienten kann dadurch sogar eine vollständige Anfallsfreiheit erreicht werden.

Zwei Wochen nach Beginn der vorbeugenden Behandlung berichtet uns Bernd Schönlein, dass beide Akuttherapien, Sauerstoff und Zolmitriptan, gut wirkten. Seit einigen Tagen hätte er aber darauf verzichtet, da keine weiteren Attacken mehr aufgetreten seien. In einigen Wochen, wenn die Episode vollständig überwunden ist, wird er die vorbeugende Medikation absetzen. Die Chancen dafür, dass bei der nächsten Episode derselbe Therapieansatz rasch Schmerzfürfreiheit bringen wird, stehen gut. ↩

(Gehirn&Geist 1/2016)

Gaul, C. et al.: Differences in Clinical Characteristics and Frequency of Accompanying Migraine Features in Episodic and Chronic Cluster Headache. In: Cephalalgia 32, S. 571–577, 2012

Naegel, S. et al.: Structural Imaging in Cluster Headache. In: Current Pain and Headache Reports 18, 415, 2014

HIRNFORSCHUNG

# CHRONISCHE SCHMERZEN

## verändern Belohnungszentrum

von Daniela Zeibig



## Tierversuche zeigen: Anhaltende Leiden beeinflussen die Aktivität von speziellen Nervenzellen im Belohnungssystem des Gehirns. Das hat psychische Folgen.

**C**hronische Schmerzen sind nicht nur körperlich unangenehm, sie zermürben viele Betroffene mit der Zeit auch seelisch. Ärzte beobachten daher häufig, dass ihre Patienten neben ihrer ursprünglichen Erkrankung auch noch erschöpft, antriebslos oder depressiv werden und eine ausgeprägte Scheu vor anstrengenden oder mühevollen Aktivitäten entwickeln. Warum anhaltende Leiden zusätzlich so sehr auf die Psyche drücken, stellte Experten bisher noch vor einige Rätsel. Forscher von der Stanford University bringen ein bisschen mehr Licht ins Dunkel. Sie untersuchten das Phänomen im Versuch mit Mäusen genauer und kamen dabei zu dem Schluss: Offenbar verändert der Schmerz auf Dauer die Aktivität von Neuronen im Belohnungssystem des Gehirns, die ansonsten dafür sorgen, dass die Tiere für eine entsprechende Gegenleistung auch bereit sind, sich besonders anzustrengen.

Das Team um den Neurologen Neil Schwartz setzte in seinem Experiment Labormäuse in eine kleine Kammer. Stupsen die Nager darin mit ihrer Nase gegen einen Schalter, wurden sie mit Futter belohnt. Von Mal zu Mal waren allerdings immer mehr Stupsen nötig, damit die Mäuse ihre Belohnung erhielten. Unter normalen Umständen machten die Tiere dieses Spiel über lange Zeit hinweg recht ausdauernd mit. Injizierten die Forscher ihnen aber entzündliche Stoffe in die Hinterpfote oder schädigten den Ischiasnerv, was bei den Mäusen zu anhaltenden Schmerzen führte, sank die Motivation nach einigen Tagen in den Keller. Die Nager verzichteten lieber auf die Leckereien, wenn diese mit Umständen verbunden waren. Dieses Verhalten behielten sie sogar bei, wenn die Wissenschaftler ihnen Schmerzmittel verabreichten, welche die Beschwerden linderten. Um auf Nummer sicher zu gehen, dass die Tiere sich nicht einfach nur am Futter satt

gegessen hatten, bekamen sie in einem alternativen Versuchsszenario für jeden Stupsen durchgängig eine Belohnung. Hier holten sich alle Mäuse – unabhängig von ihrem Leiden – die maximale Anzahl an Belohnungen ab. Unter Schmerzen fehlte den Nagern also schlichtweg der Antrieb, um größere Mühen in Kauf zu nehmen.

### **Nervenzellen im Nucleus accumbens feuern seltener**

Um zu verstehen, was die Mäuse auf neuronaler Ebene bei anhaltenden Schmerzen dazu bewegte, ihr Verhalten zu ändern, betrachteten Schwartz und seine Kollegen die Aktivität von verschiedenen Nervenzellen in dünnen Hirnschnitten. Dabei konzentrierten sich die Wissenschaftler auf spezifische Neurone im Nucleus accumbens, einer Struktur im Vorderhirn, die eine wichtige Rolle im Belohnungssystem des Gehirns spielt. Diese Zellen im Nucleus accumbens können dabei in zwei Arten un-



terschieden werden: diejenigen, die über einen Dopamin-D1-Rezeptor verfügen, und diejenigen, die einen Dopamin-D2-Rezeptor besitzen.

Schwartz und sein Team beobachteten, wie es um die Aktivität dieser beiden Nervenzelltypen in der Anwesenheit von Glutamat bestellt war. Dieses aktiviert als Neurotransmitter wiederum spezielle Glutamatrezeptoren an der Zellmembran und sorgt somit dafür, dass das Neuron einen Reiz weiterleitet. Bei Nagern mit chronischen Schmerzen war die Funktion dieser Rezeptoren beeinträchtigt – allerdings nur in den Nervenzellen mit den Dopamin-D2-Rezeptoren: Sie feuerten weniger. Als Schuldigen dafür machten die Forscher das Neuropeptid Galanin aus, das im Nervensystem die Ausschüttung verschiedener Botenstoffe steuert. Blockierten die Wissenschaftler die Aktivität von Galanin bei den Nagern, zeigten sie weder Antriebslosigkeit noch veränderte sich die Aktivität der Neurone unter Schmerzen.

Wie genau die Dopamin-D2-Neurone die Motivation beeinflussen und ob Gleiches auch beim Menschen gilt, werden erst weitere Studien klären können. Schwartz und seine Kollegen hoffen aber, mit den

Zellen einen neuen Ansatzpunkt für zukünftige Medikamente gefunden zu haben, die Antriebslosigkeit und Erschöpfung bei Patienten mit anhaltenden Schmerzen vielleicht vertreiben können.

Dass die Aktivität von Neuronen und die Verdrahtung bestimmter Hirnregionen eine große Rolle bei den Beschwerden spielen, die mit anhaltendem Leid verbunden sind, konnten bereits Studien am Menschen zeigen. So fanden Wissenschaftler 2012 heraus, dass im Gegensatz zu Menschen, die irgendwann wieder schmerzfrei leben können, Patienten mit chronischen Schmerzen ausgeprägtere Verbindungen zwischen dem Nucleus accumbens und dem präfrontalen Kortex besitzen. ↩

(Spektrum.de, 1. August 2014)

Science 345, S. 535-542, 2014

Science 345, S. 513-514, 2014

Alles über Ihre grauen Zellen. Auf Ihrem Bildschirm.



## DAS GEHIRN UND GEIST DIGITALABO

Alles über die Erforschung von Ich und Bewusstsein, Intelligenz, Emotionen und Sprache.

Jahrespreis (12 × im Jahr) € 60,-;  
ermäßigt (auf Nachweis) € 48,-

HIER ABONNIEREN



NERVENSYSTEM

# Schmerz ist eine Frage des Geschlechts

von Daniela Zeibig

In den vergangenen Jahren sind Forscher den Ursachen von chronischen Schmerzen immer nähergekommen. Nun zeigt sich: Die Wurzel des Übels könnte bei Männern und Frauen verschieden sein.

**S**chmerz ist ein wichtiges Warnsignal unseres Körpers. Wird er jedoch über eine Verletzung oder Krankheit hinaus zum Dauerzustand, entwickelt er sich schnell zu einer Qual für die Betroffenen. Manche Menschen reagieren dann mit der Zeit so sensibel auf Reize aus ihrer Umwelt, dass ihnen plötzlich auch Berührungen, die eigentlich völlig harmlos sind, große Pein bereiten. Forscher sind bereits seit Jahrzehnten auf der Suche nach Medikamenten und Therapien, mit denen sich solche chronischen Leiden wirkungsvoll in den Griff bekommen lassen.

Eine Studie, die Wissenschaftler um Jeffrey Mogil von der McGill University in Montreal, Kanada, im Fachmagazin »Nature Neuroscience« veröffentlichten, deutet allerdings darauf hin, dass das grundlegende Verständnis, das Forscher seit Beginn des 21. Jahrhunderts von der Entstehung chronischer Schmerzen haben, falsch sein könnte. Bei Mäusen entdeckten sie erstmals, dass sich ein Teil der bisherigen Erkenntnisse offenbar nur auf männliche Tiere anwenden lässt. Weibliche Nager verarbeiten Schmerzen nämlich anders.

### **Mikrogliazellen stacheln Neurone an**

Konkret geht es in der Arbeit der kanadischen Wissenschaftler um die Rolle der sogenannten Mikrogliazellen, der Immunzellen des zentralen Nervensystems. Werden Nervenfasern im Zuge einer Verletzung geschädigt, senden die entsprechenden Nervenzellen Schmerzsignale ans Gehirn. Die Mikroglia, darauf deuteten in der Vergangenheit Tiermodelle hin, nehmen dieses Notsignal auf und erhöhen über bestimmte Botenstoffe unter anderem die Erregbarkeit der Neurone und erleichtern ihnen so die Signalübertragung. Läuft dieses System aus dem Ruder, entsteht ein Teufelskreis, bei dem sich Neurone und Mikroglia gegenseitig anfeuern, so dass schließlich Schmerzsignale ohne echten Auslöser zu Stande kommen.

Wie das Experiment von Mogil und seinen Kollegen zeigt, gilt das so aber nur für Männer – zumindest wenn man sich Mäuse anschaut. Die Forscher fügten ihren Tieren eine Nervenverletzung zu und injizierten ihnen nach der Chronifizierung der Beschwerden einen Wirkstoff, der die Aktivität der Mikroglia hemmt. Das linderte im Einklang mit früheren Versuchen auch die Schmerzen der Nager, allerdings nur bei

männlichen Tieren. Die Weibchen, die Mogil und sein Team ebenfalls testeten, profitierten nicht von dieser Behandlung, egal ob die Mikroglia stummgeschaltet oder sogar gleich ganz zerstört wurden.

### **T-Zellen und Testosteron**

Bei den weiblichen Tieren scheint dagegen eine andere Art von Immunzellen, so genannte T-Zellen, für die Schmerzsensibilisierung verantwortlich zu sein. Wie genau die Zellen das bewerkstelligen, können die Forscher nicht sagen, wohl aber, dass die Präferenz für den Mikroglia-Signalweg etwas mit dem Hormon Testosteron zu tun zu haben scheint. Behandelten die Forscher ihre weiblichen Mäuse damit, wurden sie ebenfalls empfänglich für die Mikroglia-Therapie.

Dass dieser Umstand vorher noch niemandem aufgefallen ist, führen die Forscher darauf zurück, dass die meisten Versuche auf diesem Gebiet ausschließlich an männlichen Nagern durchgeführt wurden. Ihre Arbeit sei daher auch ein gutes Beispiel dafür, wie wichtig es ist, männliche und weibliche Tieren oder Zelllinien gleichermaßen in Laborexperimente miteinzuschließen, sagt Mogil.



Inwieweit sich die Erkenntnisse zur Schmerzverarbeitung auch eins zu eins auf den Menschen übertragen lassen, bleibt zu untersuchen. Sie sollten uns aber zumindest für die Möglichkeit sensibilisieren, dass auch bei uns für männliche und weibliche Patienten unterschiedliche Therapien vonnöten sein könnten. Das müssten Wissenschaftler nun vor allem im Auge behalten, wenn es um die Entwicklung neuer Medikamente geht, die eben bei jenen Immunzellen ansetzen, um chronische Schmerzen zu lindern, so die Forscher. Schon in der Vergangenheit hatten Studien gezeigt, dass Männer und Frauen in puncto Schmerzen unterschiedlich ticken. So spüren Frauen Pain etwa stärker und leiden auch häufiger unter chronischen Beschwerden.



(Spektrum.de, 29. Juli 2015)

**Spektrum**  
DER WISSENSCHAFT

# KOMPAKT

# SPORT

Von Motivation  
bis Muskelkater

Fehlerteufel im Kopf  
Den inneren Schweinehund überwinden  
Voll im Training

**HIER DOWNLOADEN**

FÜR NUR  
€ 4,99





PSYCHISCHER SCHMERZ

# Wenn die Seele weh tut

von Anneke Meyer

Ob uns ein anderer »vor den Kopf stößt« oder »über den Mund fährt«: Für seelische Verletzungen verwenden wir oft die gleichen Begriffe wie für körperlichen Schmerz. Laut neuen Studien beruhen beide Empfindungen tatsächlich auf ähnlichen neuronalen Mechanismen.

Schmerzen verstehen wir gemeinhin als etwas, was sich mit handfesten Mitteln lindern lässt: Bei Halsentzündung hilft meist Gurgeln und Wärme, bei verstauchten Gliedmaßen Ruhigstellen. Doch was tun bei Zurückweisung und Liebeskummer? Obwohl ebenfalls schmerzhaft, würde niemand einen Kloß im Hals mit warmen Wickeln behandeln oder ein gebrochenes Herz eingipsen.

Auch wenn wir für seelisches Leid oft die gleichen Begriffe verwenden wie für körperlichen Schmerz, unterscheiden sich die Empfindungen in vielerlei Hinsicht. So nehmen wir etwa psychischen Schmerz oft als belastender wahr, wie Forscher der University at Buffalo (USA) feststellten. Gefragt nach dem schlimmsten Erlebnis ihres Lebens, nannten drei von vier Befragten den Verlust eines geliebten Menschen. Eine schwere Verletzung oder Krankheit wurde seltener genannt als zum Beispiel ein beruflicher Rückschlag.

Trotz der unterschiedlichen Eindrücke, mit denen wir psychische und physische Verletzungen verbinden, sind ihre Folgen für den Körper mitunter erstaunlich ähnlich. »Stress-Kardiomyopathie« nennen

Fachleute ein seltenes Herzleiden, das ohne erkennbare organische Ursache auftritt. Der wahrscheinlichste Auslöser für die infarktartigen Symptome spiegelt sich in einer anderen Bezeichnung wider: »Gebrochenes-Herz-Syndrom«: Oft geht dem Leid eine besondere emotionale Belastung voran. Offenbar kann Liebeskummer – in extremer Form – einem tatsächlich »das Herz brechen«.

Inzwischen häufen sich Forschungsergebnisse, die bei sozialem und psychischem Schmerz ähnliche neuronale Verarbeitungswege nahelegen. So löst das Gefühl, von anderen ausgegrenzt zu werden, ähnliche Aktivierungsmuster im Gehirn aus wie körperlicher Schmerz. Das stellten die Psychologin Naomi Eisenberger und ihr Team von der University of California in Los Angeles fest, als sie Probanden ein virtuelles Ballspiel spielen ließen. Die Teilnehmer sollten sich in einem Computerspiel mit je zwei virtuellen Mitspielern gegenseitig einen Ball zuwerfen, während sie in der Röhre eines Magnetresonanztomografen lagen. Die Versuchsleiter hatten ihnen zuvor vorgegaukelt, die Mitspieler würden von »echten« Probanden außerhalb des Scanners gesteuert. Nach einer

AUF EINEN BLICK

## Schmerzhafte Erfahrungen

- 1 Psychische Verletzungen wie soziale Ausgrenzung oder Liebeskummer aktivieren die gleichen Regionen im Gehirn wie physischer Schmerz.
- 2 Bei schwachem seelischem Leid werden nur solche Areale aktiv, die die emotionale Komponente von Schmerz verarbeiten; bei großem Leid sind auch die sensorischen Areale beteiligt.
- 3 Wie körperlicher Schmerz lässt sich auch psychisches Leid durch Analgetika wie Paracetamol lindern.



# Den Teufelskreis durchbrechen

Manchmal haben Schmerzen in Gelenken, Rücken oder Kopf keine körperliche Ursache. Der Psychoanalytiker Wolfgang Merkle von der Klinik für Psychosomatik am Hospital zum heiligen Geist in Frankfurt am Main erklärt, was den Betroffenen hilft.

**Herr Dr. Merkle, in der Psychosomatik steht der Einfluss der Psyche auf den Körper im Vordergrund. Sehen Sie Schmerz also als ein ganzheitliches Phänomen, das beide Aspekte umfasst?**

Ja und nein. Ich denke nicht, dass wir psychisches und physisches Leiden gleichsetzen sollten. In der Psychosomatik beschäftigen wir uns sowohl mit körperlichen als auch seelischen Schmerzen, die allerdings nicht so klar voneinander abgegrenzt sind. Wir haben viele Patienten, die ihre Schmerzen körperlich benennen, weil es oft schwerfällt, psychisches Leid zu erfassen. Wenn unsere Arbeit gut gelingt, schafft der Patient es, seinen Schmerz wieder seelisch zu erleben, ihn zu ertragen und idealerweise mit ihm abzuschließen.

**Wie stellen Sie dieses seelische Erleben wieder her? Denken Patienten nicht schnell: »Jetzt erzählen die mir auch noch, dass ich mir alles einbilde«?**

Das ist tatsächlich eine häufige Grundhaltung. Deshalb ist es ganz wichtig, auf die körperlichen Beschwerden einzugehen. Das geht etwa in Form einer Physiotherapie. Auch neurowissenschaftliche Methoden geben uns die Möglichkeit, Patienten konkret zu zeigen: »Nein, Sie bilden sich den Schmerz nicht ein!« Mitunter tun sich auch Ärzte schwer, einen sich kör-

perlich manifestierenden Schmerz mit seelischer Ursache anzuerkennen. Um Patienten und Kollegen aufzuklären, ist die Forschung für uns enorm wichtig. Der wesentliche Schritt ist aber ein anderer: Wir helfen dem Patienten, wieder in Beziehung zu seiner Umwelt zu treten. Viele konzentrieren sich so stark auf den Schmerz, dass ein Teufelskreis entsteht. Denn durch die erhöhte Aufmerksamkeit intensiviert sich auch das Schmerzerleben. Indem der Patient beginnt, wieder Beziehungen zu anderen Menschen aufzunehmen, kann diese Abwärtsspirale durchbrochen werden.

**Wie kann man sich das konkret vorstellen?**

Wir setzen dafür häufig Bewegungs- oder Kunsttherapie ein. Ein wesentliches Element ist der soziale Kontakt. Die Teilnehmer einer Therapiegruppe sprechen miteinander und tauschen ihre Erfahrungen aus. Durch Rollenspiele oder das Malen von Bildern treten außerdem oft Konflikte zu Tage, die zuvor verdrängt wurden. Das verdeutlicht dem Patienten: »Es gibt da etwas, worunter ich leide.« Solche Erkenntnisse sind der Schlüssel zur Ursache der Schmerzen. Der Betroffene kann so zum Beispiel seine äußere Situation verändern oder – ganz wichtig – trauern.

**Warum ist Trauer so wichtig?**

Trauern wird oft als etwas Negatives betrachtet. Aber Menschen können dadurch reifen. Wenn ein Patient am Ende einer Therapie sagen kann: »Mein Schmerz ist Trauer, die ich jetzt zulassen kann«, dann ist das gut! Er bekommt dadurch zwar nicht die Möglichkeit, seine Vergangenheit zu ändern, aber er kann sie neu lesen und damit auf seine Gegenwart einwirken.

Weile warfen die virtuellen Spieler der dritten Person immer seltener den Ball zu, um sie schließlich ganz zu ignorieren.

Wie erwartet, berichteten die ausgeschlossenen Probanden, dass sie sich während des Spiels übergangen fühlten. Das Gefühl zeigte sich auch in der Hirnaktivität, wie der Hirnscanner offenbarte. Das dorsale anteriore Zingulum – ein Bereich des Stirnhirns – sowie der vordere Bereich der Inselrinde waren bei den »Außenseitern« verstärkt aktiviert. Das Besondere: Genau diese Areale vermitteln auch das unangenehme Gefühl, das wir bei Schmerzen empfinden – die so genannte affektive Schmerzkomponente. »Wir hatten so einen Zusammenhang nicht erwartet«, sagt Naomi Eisenberger. Als sie versuchte, die Ergebnisse des Experiments zu deuten, wertete zufällig gerade eine Kollegin die Daten einer Studie zu chronischem Schmerz aus. »Plötzlich entdeckten wir, dass in beiden Versuchen ähnliche Hirnregionen aktiviert worden waren.« Die Forscherinnen waren überzeugt: Zurückweisung ist so schwer zu ertragen, weil sie tatsächlich weh tut. Sie verursacht im wahrsten Sinn des Wortes Schmerzen. Ganz neu war diese Erkenntnis allerdings nicht.

Theorien zum Zusammenhang zwischen seelischem und körperlichem Leid hatte sogar schon Sigmund Freud (1856 – 1939) entwickelt. Er führte manche physische Leiden auf verdrängte psychische Verletzungen zurück. Von sich überschneidenden physiologischen Mechanismen ging er jedoch nicht aus. Der von ihm geprägte Begriff »Konversionsstörung«, nach dem lateinischen Wort für »Umkehr«, legt vielmehr eine Übertragung von negativen Gefühlen auf körperliche Beschwerden nahe. Eine Interpretation, die auch heute noch die Therapie psychosomatischer Schmerzen prägt.

Im Gegensatz zu verletzten Gefühlen haben körperliche Schmerzen meist einen konkreten Ursprungsort. Sei es das gestoßene Bein oder der entzündete Hals, unser Nervensystem gibt uns zuverlässig Auskunft darüber, welcher Körperteil betroffen ist und welche Qualität der Schmerz hat – ob stechend, pochend oder dumpf. Diese objektive Information bezeichnen Forscher als sensorische Schmerzkomponente.

Im Gehirn zeigt sie sich durch eine Aktivierung des somatosensorischen Kortex und der posterioren Inselrinde. Ein Mus-



MIT FRDL. GEN. VON WOLFGANG MERKLE

## WOLFGANG MERKLE

**wurde 1954 in Bad Saulgau in Oberschwaben geboren. Schon während seines Medizinstudiums in Ulm begann er sich für Psychosomatik und die Therapie chronischer Schmerzen zu interessieren. Um einen tieferen Einblick in die Zusammenhänge zwischen Körper und Geist zu gewinnen, entschied er sich nach seiner Dissertation für eine Ausbildung zum Psychoanalytiker. Über Stationen in Günzburg und Esslingen kam er schließlich nach Frankfurt am Main, wo er seit 1996 als Chefarzt an der Klinik für Psychosomatik am Hospital zum heiligen Geist tätig ist.**

ter, das Eisenberger bei ihren »ausgegrenzten« Probanden nicht beobachtete. Teilen sich psychischer und physischer Schmerz also nur die emotionalen Verarbeitungswege im Gehirn? Einerseits klingt das plausibel. Denn warum sollte psychische Drangsal mit sensorischen Informationen verknüpft sein? Andererseits verspüren wir manchmal tatsächlich so etwas wie ein Stechen in der Magengrube oder in der Brust, wenn uns jemand beleidigt oder im Stich lässt.

In einer Studie von 2011 untersuchten Ethan Kross und sein Team von der University of Michigan in Ann Arbor Probanden, die erst kurz vorher von ihrem Lebenspartner verlassen worden waren. Sie zeigten den Betreffenden im Hirnscanner Fotos ihres Expartners. Die vom Liebeskummer geplagten Teilnehmer sollten beim Betrachten der Bilder das Erlebnis der Trennung Revue passieren lassen. In einer Kontrollbedingung sahen sie Fotos von Freunden. In einem zweiten Experiment fügten die Versuchsleiter denselben Probanden einen leichten Hitzeschmerz zu oder wärmten stattdessen die gleiche Hautpartie nur leicht an. Verglichen mit den Kontrolldurchgängen aktivierte sowohl das Tren-

nungserlebnis als auch der Schmerzreiz nicht nur die affektiven Schmerzareale, sondern zudem den sekundären somatosensorischen Kortex und die hintere Inselrinde. Sind seelische Verletzungen besonders qualvoll, so die Forscher, aktivieren sie die gleichen sensorischen Verarbeitungspfade im Gehirn wie »echte« Schmerzen. Lassen sie sich dann womöglich auch ähnlich behandeln?

### **Heilsames Mitgefühl**

Tatsächlich gibt es ein bewährtes Mittel, das gegen beide Arten von Schmerz hilft: Mitgefühl. Eine tröstende Umarmung macht Liebeskummer erträglicher, und Kinder vergessen so ein aufgeschlagenes Knie schneller. Die schmerzlindernde Wirkung von persönlicher Anteilnahme ist selbst bei ernsteren körperlichen Leiden durch eine Reihe von wissenschaftlichen Studien belegt.

Erstaunlicherweise lindern aber auch Schmerzmittel – eigentlich für körperlichen Schmerz bestimmt – psychische Verletzungen, wie die Gruppe von Naomi Eisenberger 2010 entdeckte. Die Forscher ließen zufällig ausgewählte Probanden drei Wochen lang zweimal täglich das Analgeti-

kum Paracetamol einnehmen, eine andere Gruppe erhielt stattdessen ein Placebo. Jeden Abend notierten beide Gruppen in einem Fragebogen, ob und wie sehr sie an diesem Tag von anderen seelisch verletzt worden waren. Im Gegensatz zur Placebogruppe protokollierten Teilnehmer, die das Medikament erhielten, im Lauf der Zeit immer weniger »schmerzliche« Erlebnisse.

Ein Befund, der sich auch im Kernspintomografen bestätigte. Wieder ließ Eisenberger ihre Probanden im Scanner das virtuelle Ballspiel spielen, bei dem ein Spieler mit der Zeit ausgeschlossen wurde. Ergebnis: Wer regelmäßig Paracetamol eingenommen hatte, zeigte weniger starke Aktivierungen in den affektiven Schmerzzentren als Mitglieder der Placebogruppe.

2013 bescheinigten Wissenschaftler von der University of British Columbia in Vancouver dem Medikament sogar eine Wirkung gegen »existenzielle Ängste« – das Unbehagen, das uns dann befällt, wenn wir über unseren eigenen Tod nachdenken. Der Sozialpsychologe Daniel Randles verabreichte Probanden entweder Paracetamol oder ein Placebo. Dann ließ er die Teilnehmer aufschreiben, was wohl mit ihren Körpern geschehen wird, wenn sie sterben.



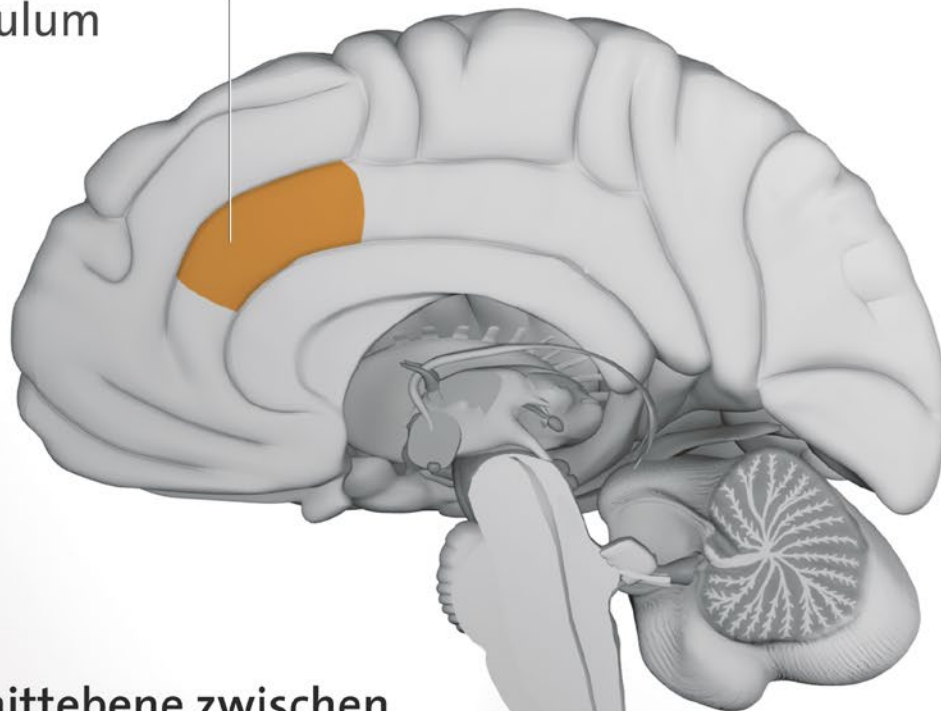
## Zwei Pfade des Schmerzes

Obwohl wir Schmerz ganzheitlich wahrnehmen, unterteilen Forscher ihn in zwei Komponenten: eine sensorische und eine affektive. Erstere entsteht durch die Weiterleitung von Signalen in den Schmerznervenfasern, die Auskunft über den Ort und die Art des Schmerzes geben. Durch die affektive Komponente erleben wir Schmerz als etwas Unangenehmes, dem wir schnell entkommen wollen. Beide Aspekte gehen mit Aktivierungen in unterschiedlichen Bereichen des Gehirns einher und

können auch getrennt voneinander reguliert werden. Sensorische Schmerzsignale werden im primären und sekundären somatosensorischen Kortex sowie in der posterioren Insula verarbeitet (grüne Flächen in der Grafik). Patienten, bei denen eines oder mehrere dieser Areale geschädigt sind, können den Schmerz nicht mehr genau verorten. Sie haben ein undifferenziertes, unangenehmes Gefühl. Affektive Schmerzinformationen sind im dorsalen anterioren Zingulum und in der anterioren Insula

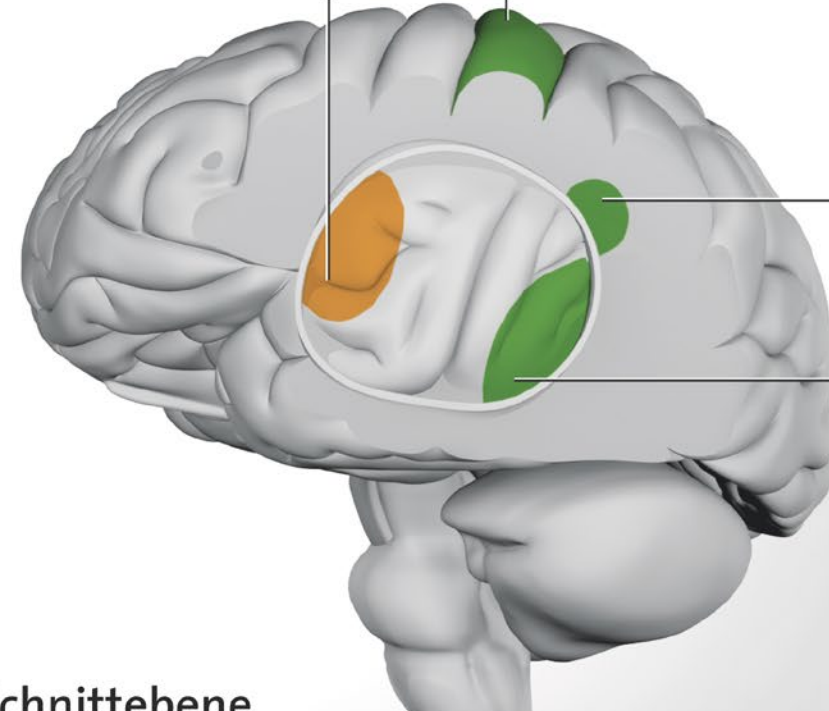
repräsentiert (orange) – Areale, die für das Erleben von Emotionen wichtig sind. Bei gesunden Probanden sind diese Hirnregionen umso stärker aktiviert, je unangenehmer der Schmerzreiz empfunden wird. Das lässt sich durch Faktoren wie Erwartungshaltung, Hypnose und Placebos beeinflussen. Eine seltene Genmutation kann die affektive von der sensorischen Komponente entkoppeln. Betroffene spüren zwar Schmerzen, haben dabei aber kein Leidensgefühl.

dorsales anteriores  
Zingulum



Schnittebene zwischen  
den Hemisphären

anteriore Insula primärer somatosensorischer Kortex



sekundärer  
somatosen-  
sorischer  
Kortex

posteriore  
Insula

Schnittebene  
auf Höhe der Insula

Anschließend lasen alle Teilnehmer einen vermeintlichen Haftbericht über die Festnahme einer Prostituierten, mit der Aufgabe, sich eine »angemessene« Geldstrafe auszudenken.

Wie Forscher schon länger wissen, sind wir anderen gegenüber strenger und abwertender, wenn uns existenzielle Ängste plagen. Randles beobachtete nun, dass Paracetamol diese Verhaltenstendenz abschwächt: Probanden, die zuvor das Analgetikum erhalten hatten, wählten eine deutlich geringere Strafe als die Teilnehmer der Placebogruppe.

Als Psychopharmaka werden Schmerzmittel wie Paracetamol aber auch in Zukunft nicht über den Apothekertisch gehen. »Zurückweisung, Liebeskummer oder der Verlust einer nahestehenden Person sind zwar keine angenehmen Erlebnisse, doch sie haben eine wichtige Aufgabe«, sagt die Psychologin Eisenberger. »Durch sie lernen wir, was wir tun und was wir lieber lassen sollten.«

So stellt auch die Fähigkeit, körperlichen Schmerz zu empfinden, eine wichtige Schutzfunktion dar: Wir meiden den auslösenden Reiz. Menschen, die keinen physischen Schmerz spüren, verletzen sich

deshalb viel öfter und haben eine deutlich geringere Lebenserwartung. Möglicherweise hat seelisches Leid eine vergleichbare Aufgabe. Wie viel die beiden Schmerztypen tatsächlich gemein haben, ist bisher unbekannt. Eins jedoch ist sicher: Je mehr wir über die eine Form lernen, desto besser werden wir auch die andere verstehen. ↪

(Gehirn und Geist, Dezember 2014)

DeWall, C. N. et al.: Tylenol Reduces Social Pain: Behavioral and Neural Evidence. In: Psychological Science 21, S. 931 – 937, 2010

Eisenberger, N. I.: The Pain of Social Disconnection: Examining the Shared Neural Underpinnings of Physical and Social Pain. In: Nature Reviews Neuroscience 13, S. 421 – 434, 2012

Kross, E. et al.: Social Rejection Shares Somatosensory Representations with Physical Pain. In: Proceedings of the National Academy of Sciences USA 108, S. 6270 – 6275, 2011

Spektrum  
DER WISSENSCHAFT

KOMPAKT


# ESSEN UND PSYCHE

Wie unsere  
Ernährung  
auf das  
Gehirn wirkt

FÜR NUR  
€ 4,99

HIER DOWNLOADEN





SOZIALVERHALTEN

# SCHMERZ SCHWEISST ZUSAMMEN

von Daniela Zeibig



Unangenehme Erfahrungen gemeinsam mit anderen zu teilen, stärkt nicht nur die Gruppenbindung, sondern macht Menschen auch kooperativer.

**M**it Schmerzen plagt sich niemand gern. Zumindest für unser Sozialverhalten könnten sie aber auch Vorteile mit sich bringen, wie [eine Studie](#) von Brock Bastian von der University of New South Wales und seinen Kollegen belegt. In gleich mehreren Versuchen stellten die Forscher fest: Müssen Menschen gemeinsam Schmerzen erdulden, stärkt das nicht nur die Gruppenzugehörigkeit, sondern auch die Kooperationsbereitschaft.

Bastian und sein Team teilten ihre Probanden per Zufall in zwei verschiedene Gruppen ein. Die Mitglieder der einen Gruppe mussten eine etwas unangenehme Aufgabe erledigen – also etwa die Hand in schmerzhaft kaltes Wasser halten –, während die anderen eine vergleichbare Aufgabe ohne Schmerzkomponente absolvierten. Anschließend befragten die Wissen-

schaftler die Teilnehmer nach ihren Gefühlen gegenüber ihrer eigenen Gruppe. Dabei zeigte sich, dass die Probanden, die gemeinsam mit anderen das schmerzhaftere Prozedere durchlaufen hatten, sich ihren Leidensgenossen stärker verbunden fühlten. Außerdem waren sie auch eher bereit, mit ihren Kollegen zu kooperieren. Das offenbarte ein anderer Versuch, in dem die Probanden anschließend ein Spiel spielten, bei dem sie zusammenarbeiten mussten, um einen möglichst hohen Gewinn für alle zu sichern. Wer es darauf anlegte, konnte sich aber auch egoistisch verhalten und auf Kosten der Gruppe selbst einen Vorteil erlangen. Teilnehmer, die vorher gemeinsam mit anderen gelitten hatten, zeigten sich dabei rücksichtsvoller als solche, die keine unangenehmen Erfahrungen in der Gruppe gemacht hatten.

Die Forscher schlussfolgern daraus, dass gemeinsamer Schmerz oder gemeinsames

Leid als eine Art »sozialer Klebstoff« funktioniert, der Menschen stärker zusammenschweißt. Um diesen Effekt hervorzurufen, könnte es sogar schon reichen, ein besonders würziges Essen mit seinen Freunden zu genießen, erklärt Bastian. Auch das konnten die Forscher nämlich im Experiment belegen – mit extrem scharfen Chilischoten. ↩

(Spektrum.de, 11. September 2014)



# SOMNAMBULISMUS

Schlafwandler kennen nachts  
keinen Schmerz

von Jan Osterkamp

Beim Nachtwandeln wird nicht nur die Trennung  
zwischen Schlafen und Wachen unscharf, auch die  
Schmerzwahrnehmung wird ausgeschaltet.  
Das Gegenteil passiert offenbar tagsüber.



**W**er zu Somnambulismus, also Schlafwandeln neigt, klagt auch häufiger über Kopfschmerzen und leidet unter Migräne. Gleichzeitig scheint das Schmerzempfinden beim Schlafwandeln selbst aber drastisch herunterreguliert zu sein, wie einzelne Fälle belegen, die [von Schlafforschern aus Frankreich zusammengetragen wurden](#). Demnach spürten sogar Schlafwandler, die nachts tief gestürzt waren und sich Knochenbrüche zugezogen hatten, ihren Schmerz erst einige Zeit nach dem Aufwachen. Offenbar werden bei somnambulen Personen Prozesse entkoppelt, die sonst Bewusstsein und Wachzustand mit dem Schmerzempfinden verbinden, vermuten die Forscher um Régis Lopez von der Université de Montpellier.

Die Wissenschaftler hatten 55 männliche und 45 weibliche Schlafwandler untersucht, über Krankheitssymptome und Schmerzempfindungen befragt und mit 100 Normalschläfern verglichen. Eine [Polysomnografie](#), das in Schlaflaboren übliche Verfahren zur Messung der Schlafqualität, ergab keinen wesentlichen Unterschied

zwischen diesen Gruppen. Die Schlafwandler berichteten allerdings von zurückliegenden Ereignissen, bei denen sie sich teilweise schwer verletztten. Fast viermal häufiger wachten sie wegen der erlittenen Schmerzen aber nicht sofort auf, sondern erst später – woraufhin sie dann durchaus die Schmerzen ihrer Verletzungen spürten. Im Wachzustand litten die Somnambulen dagegen viel häufiger unter chronischem Kopfschmerz und ähnlichen Leiden.

Der Zusammenhang einer gestörten Schmerzwahrnehmung müsse näher untersucht werden, so Lopez und Kollegen. Offenbar bestehe jedoch eine Verbindung zwischen der Neigung zu nozizeptiver Dysregulation bei wachen Schlafwandlern und ihrem unbewussten Nachtwandeln. ↩

(Spektrum.de, 3. November 2015)

Spektrum  
DER WISSENSCHAFT

KOMPAKT

FÜR NUR  
€ 4,99

# SCHLAFEN UND TRÄUMEN

Unser Körper im Ruhezustand

Auftauchen aus der Traumwelt  
Guter Schlaf für gute Gesundheit  
Der Duft der Träume

HIER DOWNLOADEN



### Jetzt als Kombipaket im Abo: App und PDF

Jeden Donnerstag neu! Mit News, Hintergründen, Kommentaren und Bildern aus der Forschung sowie exklusiven Artikeln aus »nature« in deutscher Übersetzung. Im Abonnement nur 0,92 € pro Ausgabe (monatlich kündbar), für Schüler, Studenten und Abonnenten unserer Magazine sogar nur € 0,69.

