

WETTSTREIT

OHNE SIEGER

WETTSTREIT OHNE SIEGER

JUCKREIZ UND SCHMERZ

MARTIN SCHMELZ

Die zellulären und molekularen Verarbeitungswege für das Empfinden von Juckreiz sind komplex. Jüngste Ergebnisse der Grundlagenforscher bieten zahlreiche neue Angriffspunkte für bessere Therapien gegen quälenden Juckreiz – und womöglich auch gegen Schmerz.

O

Ob Bildschirmmonitor oder Digitalkamera – wir sind es gewohnt, Farben als Mischung der Grundfarben Rot, Grün und Blau zu begreifen. Dieser Verarbeitungsweg wird auch in unserem Auge verwirklicht: Drei unterschiedliche Rezeptoren unserer Netzhaut sind für jeweils eine dieser Farben besonders empfindlich. Nachbilder in der Komplementärfarbe oder der „Simultankontrast“ – das gleichzeitige Wechselwirken nebeneinanderliegender Farbflächen – weisen allerdings darauf hin, dass wir Farben auch anhand des relativen Anteils von Rot und Grün sowie Blau und Gelb auswerten. Diese Auswertung findet in den Nervenzellen (Ganglienzellen) der Netzhaut statt. Vereinfachend lässt sich sagen: Beim Wahrnehmen von Farben spielen sowohl spezifische (absolute) Informationen über die Stärke einzelner Farben als auch Informationen über den relativen Anteil – das Muster – von Rot und Grün beziehungsweise Gelb und Blau eine Rolle.

Jahrzehntelang wurde die wissenschaftliche Diskussion um die Gültigkeit der „Spezifitäts- und Mustertheorie“ für den Sehsinn erbittert geführt. Eine ähnliche Diskussion gilt dem Verarbeiten und Empfinden von Juckreiz (Pruritus): Sind dafür ausschließlich spezifische „Juckreiz-Nervenzellen“ zuständig – oder tragen auch räumliche und zeitliche Erregungs- und Entladungsmuster unterschiedlicher Nervenzellgruppen zum Juckreiz bei?

Streit der Theorien

Die „Spezifitätstheorie“ geht von einer klaren Trennung von Nervenzellen (Neuronen) für Juckreiz und Schmerz aus, die „Mustertheorie“ von einem Übergang zwischen beiden. Erste Ergebnisse von Untersuchungen bei Menschen und

Für die Spezifitätstheorie wiederum spricht, was wir auch aus eigener Alltagserfahrung wissen: Ein leichter Schmerz – beispielsweise Kratzen – kann Juckreiz unterdrücken. Diese Interaktion funktioniert auch umgekehrt: Hemmt man die Verarbeitung von Schmerzen im Rückenmark mit Opioiden, kann Juckreiz ausgelöst werden. Viele Patienten, die an Heuschnupfen leiden, wissen zudem: Juckreiz lässt sich gezielt mit Medikamenten unterdrücken, die Rezeptoren für den Nervenbotenstoff Histamin auf den Zellen blockieren.

Leider kann die Spezifitätstheorie aber nicht alle Fragen zum Thema Juckreiz beantworten. Es gibt beispielsweise viele Patienten, die infolge einer entzündlichen Hauterkrankung, etwa Neurodermitis oder Schuppenflechte, an chronischem

„Die Spezifitätstheorie geht von einer klaren Trennung von Nervenzellen für Juckreiz und Schmerz, die Mustertheorie von einem Übergang zwischen beiden aus.“

Katzen schienen die Spezifitätstheorie zu bestätigen. Elektrophysiologische Untersuchungen bei Nagetieren und Affen aber ließen keine juckreizspezifischen Nervenzellen entdecken. Die bei diesen Spezies gewonnenen Ergebnisse untermauerten eher die Mustertheorie der Juckreizverarbeitung: Nervenzellen, die für Schmerzreize zuständig sind, reagieren unterschiedlich sensibel auf Stoffe, die Juckreiz auslösen. Werden einzelne, dafür besonders empfindliche Schmerznervezellen aktiviert, entsteht Juckreiz. Kommt es zu einer breiteren Aktivierung der Zellen, entsteht Schmerz. Der Mustertheorie nach entscheidet also eine bestimmte „Populationscodierung“ – eine Kombination von aktivierten und nicht aktivierten Fasern – zwischen dem Empfinden von Schmerz und dem Empfinden von Juckreiz.

Juckreiz leiden. Auch Erkrankungen der Leber und der Niere, Narben oder Verbrennungen können mit chronischem Juckreiz einhergehen. Wurden Nerven verletzt oder beispielsweise infolge einer Gürtelrose-Erkrankung geschädigt, quält Patienten häufig dauerhaft eine Mischung aus Juckreiz und Schmerz. Bei all diesen Formen zeigen Histaminblocker keine Wirkung. Nicht zuletzt, um neue molekulare Strukturen für gezielt ansetzende bessere Medikamente gegen quälenden Juckreiz zu finden, ist eine Antwort auf die Frage wichtig, ob spezifische Nervenfasern für den chronischen Juckreiz verantwortlich sind oder ob er von einem Nervenfasern-Muster vermittelt wird.

Die Universität Heidelberg ist der ideale Ort, um diese Frage zu erforschen: Denn hier beschäftigen sich im

Sonderforschungsbereich Schmerz und einer Forschungsgruppe zum Juckreiz zahlreiche Forscherinnen und Forscher mit der Thematik. In der von mir initiierten Forschungsgruppe „Translationale Pruritusforschung“ (FOR 2690), die Ende 2018 ihre Arbeit aufnahm und deren Sprecher ich bin, untersuchen wir gemeinsam mit Kollegen an sieben weiteren Universitäten, inwieweit sich bei Juckreiz und Schmerz Rezeptoren (Prurizeptoren und Nozizeptoren), Mediatoren, Signalwege und neuropathische Veränderungen unterscheiden oder gleichen. Bereits seit 2015 gehen zudem im Sonderforschungsbereich „Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz: Struktur-Funktions-Merkmale neuraler Bahnen und deren Reorganisation“ (SFB 1158) Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Frage nach, wie

von Juckreizen zuständig sind (sogenannte nicht-histaminerge juckreizspezifische Neuronen). Die molekularen Marker gehören vor allem einer Proteinfamilie an, den „mas-related G-Protein-gekoppelten Rezeptoren“, kurz „Mrgpr“. Aktivatoren von „MrgprC11“ verursachen Juckreiz in der menschlichen Haut; Beta-Alanin aktiviert „MrgprD“, und Chloroquin – ein gegen Malaria eingesetzter Wirkstoff – aktiviert „MrgprA3“. Weitere Botenstoffe, die Juckreiz auslösen, sind Interleukin-31 und -33, Lysophosphatidsäure und Kathepsin S. Möglicherweise aktivieren all diese Stoffe juckreizspezifische Neuronen – ein Befund, der erneut die Spezifitätstheorie zu stützen scheint. Die gleichen Botenstoffe spielen jedoch auch bei chronischen Schmerzzuständen eine Rolle.

„Vor allem chronischer Juckreiz kann als Mischform mit Elementen der Spezifität, des räumlichen und zeitlichen Musters und der Intensität erklärt werden.“

sich Nervenzellen und -bahnen verändern, wenn Schmerzen chronisch werden. An dem SFB, dessen Sprecherin die Geschäftsführende Direktorin des Pharmakologischen Instituts der Medizinischen Fakultät Heidelberg, Prof. Dr. Rohini Kuner, ist, sind neben der Medizinischen Fakultät Heidelberg fünf weitere Forschungseinrichtungen beteiligt. Die Arbeit des SFB wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit 12,1 Millionen Euro gefördert, die Forschungsgruppe zum Juckreiz mit rund 4,5 Millionen Euro.

Spezifisch oder Muster?

Bei den offenen Fragen zum Thema Juckreiz konnten Wissenschaftler bei Nagetieren zwischenzeitlich charakteristische molekulare Marker identifizieren. Die Marker kennzeichnen Nervenzellen, die für das Weiterverarbeiten

Ein Phänomen, das das Entstehen von Juckreiz als Muster der Erregung erklären kann, ist die punktförmige (fokale) Aktivierung von Nervenzellen in der Haut: Eine schädigende Stimulation, die nur auf wenige Schmerznervenfasern in der Haut gerichtet ist, löst in der menschlichen Haut Juckreiz aus – es juckt selbst dann, wenn die wenigen Nervenzellen mit einer bekanntermaßen schmerzauslösenden Substanz wie Capsaicin stimuliert werden. Als Beispiel können auch winzige Glaswollefasern gelten, die sich in die Haut bohren. Die Glaswollefasern aktivieren nur wenige Nervenzellen in der Oberhaut; benachbarte Fasern – einschließlich der spezifischen „Juckreizfasern“ – bleiben inaktiv. Nur in diesem speziellen Muster von Aktivierung und Inaktivität können die „Schmerzfasern“ Juckreiz vermitteln. Werden sie hingegen durch starke Hitze erregt, vermitteln sie Schmerzen.

Forschungsschwerpunkt Translationale Neurowissenschaften

Erkrankungen des Nervensystems wie chronische Schmerzen, Parkinson oder Multiple Sklerose zählen weltweit zu den Hauptursachen verlorener Lebensqualität und frühzeitiger Behinderung. Vorhandene Therapieverfahren sind häufig nicht oder nicht ausreichend wirksam, auch weil über die zugrunde liegenden Pathomechanismen noch zu wenig bekannt ist. Der Forschungsschwerpunkt Translationale Neurowissenschaften an der Medizinischen Fakultät Mannheim will die Mechanismen dieser Erkrankungen aufklären und Forschungserkenntnisse in präzise Ansätze zur Therapie und Prophylaxe übersetzen. Dabei werden auch die persönlichkeits- und umweltbedingten Einflüsse charakterisiert, um Patienten in ihrer individuellen Erkrankungssituation verstehen und optimal behandeln zu können. Wichtige Teilaspekte innerhalb des Forschungsschwerpunktes sind die Bereiche Neuroinflammation und Schmerz, Plastizität und Modulation des Nervensystems, Psychische Gesundheit über die Lebensspanne sowie Neuropsychiatrische Präzisionsmedizin. Beteiligt sind rund 20 Arbeitsgruppen sowohl Vorklinischer als auch Klinisch-Theoretischer und Klinischer Einrichtungen der Fakultät.

Ein solches Erregungs- und Entladungsmuster könnte signalisieren, dass die Schädigung klein ist. Für diese Art der Schädigung – könnte man weiter annehmen – ist das Kratzen eine angemessene Reaktion: Damit lässt sich eine Bedrohung – in unserem Beispiel die eingedrungene Glaswollefaser – ohne größere Verluste an gesunder Oberhaut beseitigen. Darüber hinaus erregt das Kratzen konsistent alle mechanisch empfindlichen „Schmerzfasern“: Der Widerspruch zwischen gleichzeitiger Ruhe und Aktivierung wird somit aufgehoben und der Juckreiz damit unterdrückt. Das gleiche Aktivierungsmuster kann bei Nervenschäden oder in Narbengewebe entstehen. Eine ebensolche räumliche Anordnung isolierter Nervenfasern in der Oberhaut findet man beispielsweise, wenn Narbengewebe erneuert mit Nerven versorgt wird, etwa nach einer Verbrennung. Die Kombination aus räumlicher Anordnung und spontaner Aktivität der sich regenerierenden Nervenfasern kann den typischen unter diesen Bedingungen auftretenden Juckreiz erklären: Die Volksweisheit „was juckt, heilt“ bildet diesen Zusammenhang sehr gut ab.

Juckreiz durch Kreuzaktivierung

Es ist bemerkenswert, dass es nur rund zehn Jahre gedauert hat, bis nach der ersten Beschreibung juckreizspezifischer Nervenfasern auch der zelluläre und molekulare Verarbeitungsweg für Juckreiz von der Peripherie über das Rückenmark bis zum Gehirn identifiziert war: Nervenzellen in der

„Ist es ein ‚brennender Juckreiz‘ oder ‚juckende Verbrennung‘?“

A CONTEST WITHOUT WINNER

PAIN AND ITCHING

MARTIN SCHMELZ

Recent advances in basic research have successfully characterised itch-specific pathways at the cellular and molecular level that offer numerous potential targets for itch-relieving therapy. However, the translation between rodent data and patient complaints is complicated not only by differences between these species but also by a wide overlap between pain and itching in patients. In addition, chronic itching does not seem to follow only the specificity theory of itching, in which the strength of itching is coded exclusively by “itch neurons”. Spatial and temporal discharge patterns of different neuron populations also contribute to itching. These patterns include spatial differences as well as a phenotypic switch of neurons from pain to itching, thereby introducing a relative element into the encoding.

Consequently, clinical approaches should not slavishly bow to the orthodoxy of the “labelled line” theory of itching, but combine elements of all current theories rather than treating them as mutually exclusive. In clinical practice, there is a strong contrast between the wide overlap of itching and pain in patients and the strict separation of diagnosis and therapy between dermatology for itching vs. neurology and anaesthesiology for pain. Clinical and institutional collaboration is an important means of closing this gap and improving our understanding of chronic itching, and offers the chance to develop a coordinated and comprehensive approach that improves the treatment of our patients. ●

“Is it a ‘burning itch’ or an ‘itching burn’?”

PROF. DR MARTIN SCHMELZ is director of the Department of Experimental Pain Research at Heidelberg University's Medical Faculty Mannheim. He studied medicine at the University of Erlangen-Nuremberg and specialised in occupational medicine and physiology; in 2002 he accepted the Karl Feuerstein Chair for the Investigation and Treatment of Pain at the Medical Faculty Mannheim. He is particularly interested in the sensitisation of nerve fibres that leads to chronic pain and itching.

Contact: martin.schmelz@
medma.uni-heidelberg.de

Haut, die das „B-Typ natriuretische Peptid“ (BNP) produzieren, nehmen spezifische Juckreizsignale auf und leiten die Erregung zum Rückenmark weiter. Dort erregen sie Interneurone, die Rezeptoren für BNP tragen und ihrerseits das Protein „Gastrin releasing peptide“ (GRP) produzieren. Dieses Protein erregt den dritten Nervenzelltyp der Juckreizbahn: Die mit Rezeptoren für GRP ausgestatteten Neuronen leiten die Erregung ins Gehirn weiter.

Juckreiz ist eine der häufigsten Nebenwirkungen beim Verabreichen von Opioiden. Das lässt sich mit einer Kreuzaktivierung von GRP-Rezeptoren im Rückenmark erklären. Unter normalen Umständen hemmen Neurone der Schmerzbahn und der Berührungsbahn die Juckreizverarbeitung durch die Aktivierung hemmender Interneurone. Allerdings können Nervenverletzungen dazu führen, dass die peripheren „Schmerzfasern“ das Protein GRP produzieren. Bildlich gesprochen wechseln sie damit die Seiten und werden von Juckreiz hemmenden zu Juckreiz verstärkenden Nervenzellen. Dieser Mechanismus könnte – zusätzlich zum beschriebenen räumlichen Kontrast – zum Juckreiz nach Nervenverletzungen beitragen.

Und was hat der Patient davon?

Beim Bewerten der Theorien zur Juckreizentstehung werden traditionell die beiden Reinformen der Spezifitäts- und der Mustertheorie betrachtet. Wie erläutert, tragen jedoch sowohl spezifische Elemente als auch Muster zum Entstehen von Juckreiz bei. Besonders der chronische Juckreiz kann als Mischform mit Elementen der Spezifität, des räumlichen und zeitlichen Musters und der Intensität erklärt werden.

Im Wettstreit der Theorien zur Juckreizentstehung gibt es keinen eindeutigen Sieger. Deshalb sollten sich auch klinische Konzepte nicht sklavisch der Orthodoxie einer Spezifitäts- oder Mustertheorie des Juckreizes unterwerfen, sondern Elemente der aktuellen Theorien kombinieren – zumal sich die Empfindungen der betroffenen Patienten nicht eindeutig in „Schmerz“ und „Juckreiz“ trennen lassen. Im klinischen Bild ergeben sich Übergangsformen: Patienten, die unter chronischem Juckreiz leiden, berichten häufig gleichzeitig von schmerzhaften Empfindungen, die sie beispielsweise als „brennenden Juckreiz“ beschreiben. Im klinischen Alltag werden solche Angaben häufig unterschiedlich interpretiert: Während Hautärzte einen „brennenden Juckreiz“ als Juckreiz dokumentieren, werden Neurologen oder Anästhesisten die gleiche Formulierung eher als Schmerz werten.

Glücklicherweise haben die involvierten Facharztgruppen erkannt, dass dieses Problem eine Zusammenarbeit erfordert, und haben sich in der oben angesprochenen Forschungsgruppe „Translationale Pruritusforschung“ zusammengefunden. Auch institutionell werden Juckreiz- und Schmerzforschung immer enger verzahnt. So



PROF. DR. MARTIN SCHMELZ ist Direktor der Abteilung Experimentelle Schmerzforschung an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Nach seinem Medizinstudium an der Universität Erlangen-Nürnberg und seiner Ausbildung in Arbeitsmedizin und Physiologie wurde er 2002 auf die Karl-Feuerstein-Stiftungsprofessur zur Erforschung und Behandlung des Schmerzes an der Medizinischen Fakultät Mannheim berufen. Sein Forschungsinteresse gilt der Sensibilisierung von Nervenfasern, die zu chronischen Schmerzen und Juckreiz führen.

Kontakt: martin.schmelz@medma.uni-heidelberg.de

hat die Weltorganisation der Schmerzforschung im letzten Jahr eine „Special Interest Group“ für die Juckreizforschung gegründet.

Angesichts des jahrzehntelangen und erbitterten Streits zwischen Vertretern der Spezifitäts- und der Mustertheorie im optischen System erscheint die Entwicklung in der Juckreizforschung erfreulich positiv. Gerade in Zeiten, in denen Energie auf allen Ebenen eher für das Eskalieren denn für das Lösen von Konflikten aufgewendet wird, erscheinen solche positiven Gegenbeispiele wertvoll – auch wenn sie in der Wissenschaft eigentlich Standard sein sollten. ●